

На правах рукописи

ДЕНИСОВА АЛЛА ГЕННАДЬЕВНА

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА:
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара – 2017

Работа выполнена в Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Татарченко Иван Порфирьевич

Официальные оппоненты:

Довгалецкий Павел Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор; Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор.

Сидоренко Борис Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии.

Фомин Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, доцент; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры внутренних болезней.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «8» ноября 2017 г. в 1₀₀ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/2017/>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

С.А.Бабанов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущие причины смерти и стойкой потери трудоспособности населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. В общей структуре смертности населения Российской Федерации ССЗ составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [Оганов Р.Г., 2015].

XXI век ознаменовался эпидемией метаболических факторов риска ССЗ, как ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет (СД). По данным Международной Федерации Диабета СД страдают 400 млн человек в мире, к 2035 г. их количество увеличится до 600 млн человек [IDF, 2014]. Известно, что СД в 2-4 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертность при их сочетании возрастает в 4-5 раз [Кроненберг Г.М. и соавт., 2010; Lorber D., 2014]. Парадоксом СД является факт роста ССЗ у женщин и отсутствие снижения роста данных заболеваний у мужчин в странах, которые достигли значительных успехов в лечении ИБС [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011]. Сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, в основе которых лежит инсулинорезистентность – гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), позволило рассматривать сахарный диабет 2-го типа (СД2) в качестве эквивалента наличия клинически значимых ССЗ [Аметов А.С. и соавт., 2014].

Известные проспективные исследования подтвердили роль гипергликемии в развитии ССЗ (DECODE, EPIC-Norfolk, ARIC, ADVANCE), однако, несмотря на улучшение гликемического контроля, у больных СД2 продолжают прогрессировать макрососудистые осложнения (UKPDS, Kumanato Study).

Это делает актуальными исследования, направленные на уточнение взаимоотношений между СД и ССЗ путем раскрытия дополнительных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, а так же разработку новых подходов своевременной персонализированной профилактики данных осложнений посредством раннего и достоверного определения возможных рисков патологических изменений коронарных сосудов и миокарда.

Степень разработанности темы

С современных позиций понимания патогенеза ССЗ при СД2 предложена концепция участия сосудистого эндотелия в инициации и прогрессировании поражения сердечно-сосудистой системы [Шестакова М.В., 2003; Татарченко И.П. и соавт., 2009; Avogaro A. et al., 2008]. Эндотелиальная дисфункция рассматривается и как ранний доклинический маркер риска коронарного атеросклероза, и как маркер сердечно-сосудистых событий при диагностированном атеросклерозе [Касаткина С.Г., Касаткин С.Н., 2011; Schachinger V. et al., 2004]. Благодаря появлению васкулярной биологии раскрыты механизмы влияния гипергликемии на сосудистый эндотелий - накопление конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве [Chrissobolis S. et al., 2011], активация свободнорадикальных процессов с гиперпродукцией активных форм кислорода [Karasu C., 2010], активация

протеинкиназы С [Paneni F. et al., 2012]. Однако до сих пор ни одна из этих концепций не позволяет объяснить масштабность поражения сосудистого русла у больных с нарушением углеводного обмена, решать проблему профилактики и их коррекции.

Обсуждается роль диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) в развитии и прогрессировании диабетической кардиопатии [Cabou C. et al., 2008]. Показано самостоятельное прогностическое значение ДДЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях, несмотря на отсутствие дилатации левого желудочка (ЛЖ) и наличие нормальной фракции выброса [AlJaroudi W. et al., 2012]. Ввиду частого сочетания СД, АГ и ИБС возникают трудности в оценке наиболее специфических маркеров ДДЛЖ.

На современном этапе активно изучаются факторы риска электрической нестабильности сердца, исходя из высокой распространенности внезапной сердечной смерти у больных СД, аритмогенного характера самого заболевания [Бокерия Л. А. и соавт., 2009; Александров А.А. и соавт., 2011]. Если взаимосвязь проаритмических факторов достаточно четко определена с показателями систолической дисфункции, то роль нарушений диастолической функции в формировании электрической нестабильности миокарда у данных пациентов остается недостаточно изученной, особую актуальность представляет анализ предикторов электрофизиологического ремоделирования миокарда у категории коморбидных пациентов – СД, АГ и ИБС.

В качестве потенциального биомаркера риска развития и прогрессирования ангиопатий, прогнозирования ближайших и отдаленных исходов (в частности, ишемической дисфункции миокарда, хронической сердечной недостаточности) у больных ИБС при СД стали рассматривать гипергомоцистеинемию [Алина А.Р., 2007; Рудницкая Т.А., Колпаков М.А., 2008; Kothekar M.A., 2007]. Однако окончательных и однозначных данных о роли избытка гомоцистеина (ГЦ) в патогенезе сосудистых осложнений и диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД2 пока не получено. Перспективным направлением является изучение полиморфизма генов, кодирующих ключевые ферменты цикла обмена гомоцистеина, что позволит по-новому взглянуть на проблему диагностики осложнений при СД.

Таким образом, в начале XXI века мы сталкиваемся с парадоксальным явлением роста двух глобальных неинфекционных эпидемий – ССЗ и СД2 [Аметов А.С., Лысенко М.А., 2011]. Очевидно, что взаимоотношения между СД и сердечно-сосудистой патологией являются многофакторной проблемой, однако традиционное наблюдение данной категории пациентов у врачей-эндокринологов сводится исключительно к глюкоцентрической теории понимания развития ССЗ, что требует интеграции кардиологических, метаболических знаний и разработок нового персонализированного мультифакториального подхода как в первичной, так и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2.

Цель исследования

Обоснование риска кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа на основе изучения дисфункции эндотелия сосудов, электрофизиологических и структурно-функциональных изменений миокарда, метаболических и генетических факторов для повышения эффективности профилактики хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка, оптимизации терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Задачи исследования

1. Изучить особенности структурно-функциональных изменений артерий при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией, стабильной стенокардией напряжения и при артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения без нарушения углеводного обмена.

2. Обосновать маркеры атеросклеротического поражения коронарных сосудов в ранней диагностике и профилактике ишемического ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа.

3. Оценить патогенетическую значимость нарушений эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса в структурно-геометрическом ремоделировании левых отделов сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа.

4. Оценить влияние гипергомоцистеинемии в генезе нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий и диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа.

5. Изучить генетические полиморфизмы ферментов, ассоциированных с нарушением обмена гомоцистеина, при различных вариантах тяжести диастолической дисфункции левого желудочка для объективизации критериев индивидуального риска и тяжести течения сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения.

6. Определить прогностическую значимость нарушений диастолической функции левого желудочка, расстройств потокзависимой вазодилатации артерий и дисбаланса нейровегетативных влияний в формировании электрической нестабильности миокарда при сахарном диабете 2-го типа.

7. Провести сравнительный анализ органопротективных эффектов антагонистов рецепторов ангиотензина II – бифенилового производного тетразола (лозартана) и селективного блокатора ангиотензина II (олмесартана) в коррекции метаболических и кардиоваскулярных нарушений с оценкой вазомоторной функции эндотелия артерий, показателей структурного и электрического ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Научная новизна результатов исследования

В ходе исследования существенно расширены представления о патогенезе кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа на основе изучения ранних предикторов вазомоторной дисфункции артерий и диастолической дисфункции левого желудочка, структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования сердца.

Впервые на основе установленных клинико-функциональных, гемодинамических, метаболических механизмов развития структурно-геометрического ремоделирования сосудов разработан способ прогнозирования атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, формирования оптимальной лечебной тактики и эффективной профилактики сердечной недостаточности при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения (Патент РФ на изобретение № 2013142037/14 от 10.11.2014).

Доказана взаимосвязь гомоцистеина сыворотки крови с маркерами вазомоторной дисфункции артерий, количественными и качественными показателями толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и артерий нижних конечностей,

церебральной реактивности, что позволяет использовать данные параметры при неинвазивной оценке тяжести структурно-геометрического ремоделирования сосудов у больных с нарушением углеводного обмена.

Впервые проведен комплексный сравнительный анализ уровня гомоцистеина сыворотки крови и молекулярно-генетического полиморфизма генов фолатного обмена у больных артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения (в группах с наличием сахарного диабета 2-го типа и без нарушения углеводного обмена) при различных вариантах тяжести диастолической дисфункции левого желудочка. Получены новые научные данные, свидетельствующие о персонифицирующей роли гомоцистеина и полиморфизма генов ферментов фолатного обмена в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стенокардии напряжения: впервые доказано, что гипергомоцистеинемия наряду с полиморфизмом TT гена MTHFR: C677T и полиморфизмом CC гена MTHFR: A1298C ассоциированы с высоким риском и тяжестью течения диастолической дисфункции левого желудочка. Впервые разработана программа определения риска хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017614751 от 02.05.2017).

Впервые у больных сахарным диабетом 2-го типа изучены показатели неоднородности электрофизиологических свойств миокарда с применением сигнал-усредненной ЭКГ, анализом реполяризации желудочков и вегетативного обеспечения сердечного ритма. Доказано, что по мере изменений морфометрических показателей левого желудочка и степени тяжести нарушений его диастолической функции выше частота регистрации маркеров электрической нестабильности миокарда. Установлена корреляционная связь параметров variability и турбулентности сердечного ритма с маркерами диастолической дисфункции левого желудочка, показателем эндотелийзависимой вазодилатации. Полученные результаты открывают новые перспективы для понимания риска неблагоприятных тахиаритмических событий у больных сахарным диабетом 2-го типа и сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса.

Впервые предложена программа оценки риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017614730 от 02.05.2017).

Впервые обоснована целесообразность применения селективного блокатора ангиотензина II олмесартана в коррекции эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, показателей электрического ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

На основе многофакторного анализа с учетом комбинации показателей предложен способ определения риска атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом, что позволит выявлять латентные формы хронической ишемической болезни сердца в случаях атипичного течения заболевания у лиц с нарушениями углеводного обмена, проводить эффективные профилактические мероприятия, направленные на

предотвращение прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и снижение смертности, решать экспертные вопросы по формированию групп высокого риска неблагоприятного прогноза, отбору пациентов на инвазивные исследования и хирургическое лечение.

Выделены клинико-функциональные, гемодинамические и метаболические маркеры риска прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Обоснована необходимость комплексной доклинической диагностики нарушений диастолической функции, исследования гомоцистеина сыворотки крови и генетических полиморфизмов ферментов, ассоциированных с нарушением обмена гомоцистеина, с целью прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Доказана значимость динамической оценки параметров электрической нестабильности миокарда в профилактике тахиаритмических событий при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Дана сравнительная оценка коррекции кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа различными классами блокаторов рецепторов ангиотензина II – бифениловым производным тетразола (лозартаном) и селективным блокатором ангиотензина II (олмесартаном). Показано преимущество олмесартана в улучшении диастолических свойств миокарда левого желудочка, коррекции вазомоторной дисфункции эндотелия артерий, структуры ишемии миокарда, параметров электрической нестабильности у пациентов сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.

Методология и методы исследования

В ходе исследования был использован клинико-диагностический комплекс, включающий изучение анамнеза; клинический осмотр пациента; современные инструментальные методы исследования – доплерографию сосудов с проведением функциональных проб, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) с оценкой вариабельности и турбулентности сердечного ритма, велоэргометрию, сигнал-усредненную ЭКГ (СУ-ЭКГ), анализ QT-интервала; лабораторные методы с определением уровня гомоцистеина сыворотки крови, показателей углеводного и липидного спектра крови; молекулярно-генетический анализ с изучением полиморфизма генов ферментов фолатного цикла.

Для изучения структурно-функциональных свойств артерий использовали ультразвуковое исследование общей сонной артерии (ОСА), плечевой артерии, общей бедренной артерии и большеберцовых артерий с использованием цветового и спектрального доплеровского режимов (аппарат «VIVID E9», GE Healthcare). С целью оценки вазомоторной функции эндотелия артерий проводилась проба с реактивной гиперемией – определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу Celermajer D.S., Sorensen K.E. и соавт. [1992], дополнительную информацию получали с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования при исследовании цереброваскулярной реактивности. За нормальную вазомоторную функцию принимали значение ЭЗВД более 10% [Лебедев П.А. и соавт., 2004], результаты транскраниальной пробы оценивали путем расчета индекса реактивности [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2002].

Эхокардиография (аппарат «VIVID E9», GE Healthcare) позволяла оценить структурно-геометрическое ремоделирование сердца, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Геометрическую модель ЛЖ определяли на основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ с выделением типов ремоделирования по классификации, предложенной A. Ganau [1992]. При оценке диастолической функции ЛЖ анализировали показатели трансмитрального диастолического потока (E, см/с; A, см/с; E/A; DT, мс; IVRT, мс), для увеличения точности использовали тканевую доплерографию с оценкой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E' см/с, A' см/с, E/E') и импульсно-волновую доплерографию с оценкой кровотока в легочных венах (S/D, Ar, см/с).

При проведении СМАД (система «BPLab», Россия) определяли средние значения АД за сутки (САД₂₄, ДАД₂₄) день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н); показатели нагрузки давлением (индекс времени гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный ритм (степень ночного снижения АД), суточную вариабельность САД и ДАД.

Для ХМЭКГ использовали комплекс «ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС» (Россия). Рассчитывали общую продолжительность суточной депрессии сегмента ST, максимальную глубину снижения сегмента ST, суточное количество болевых и безболевых эпизодов ишемического смещения сегмента ST, изучали желудочковые нарушения ритма (ЖНР).

Велоэргометрию проводили на велоэргометре «Tunturi» (Финляндия). Оценивали пороговую мощность (ПМ, Вт); порог ишемии (ПИ, мин); объем выполненной работы (ОВР, Вт); пороговую частоту сердечных сокращений при ишемических эпизодах (ЧСС_{пор}); максимальную и среднюю глубину депрессии сегмента ST (мм); время физической нагрузки (ВФН, мин).

Вариабельность ритма сердца (ВРС) изучали на основании данных временного и спектрального анализа с помощью программного обеспечения аппарата «CARDIOVIT AT-10» (Schiller, Швейцария) и данных суточной вариабельности R-R интервала при ХМ ЭКГ.

Для анализа поздних потенциалов желудочков (ППЖ) использовали программное обеспечение аппарата «CARDIOVIT AT-10» (Schiller, Швейцария), учитывали показатели СУ-ЭКГ. Патологическими параметрами СУ-ЭКГ считали HF QRS-Dauer – более 114 мс, RMS 40 – менее 25 мкВ, LAN Fd – более 38 мс.

Для анализа интервала Q-T использовали электрокардиограф «Поли-Спектр-8/E» (Нейрософт, Россия) и систему «ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС» (Россия) с программой анализа интервала Q-T. Увеличение QTc более 440 и 460 мс для мужчин и женщин, соответственно, расценивали как удлинение интервала Q-T; дисперсию интервала Q-Tc считали увеличенной, если она превышала 50 мс.

Расчет показателей турбулентности ритма сердца (TRC) за счет программного обеспечения системы «ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС» с отбором экстрасистол с минимальной преждевременностью 20% и с постэкстрасистолическим интервалом на 20% больше среднего значения из 5 предшествующих экстрасистоле синусовых R-R интервалов. За патологические значения принимались TO>0%, TS<2,5 мс/RR [Bauer A. et al., 2008].

С целью оценки состояния углеводного обмена проводили исследования: пре- и постпрандиальный уровень глюкозы капиллярной крови глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «EKSAN-Gm» (Литва) и «ЭНЗИСКАН» (Россия); гликозилированный гемоглобин (HbA1c, %) на автоматическом анализаторе «Клима» (Испания) исходно, через 12, 24 и 40 недель наблюдения.

Липидный спектр крови (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, триглицериды) анализировали стандартным биохимическим методом с использованием реактивов фирмы «Витал диагностикс» (Россия) на аппарате «Conelab» (Финляндия).

Оценивали уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «Axis-Shield Diagnostics Limited» (Англия).

Определение полиморфизма генов ферментов фолатного цикла проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени реагентами «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Определены полиморфизмы генов: MTHFR: 677 C>T (Ala222Val) и 1298 A>C (Glu429Ala), MTR: 2756 A>G (Asp919Gly), MTRR: 66 A>G (Ile22Met).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTIKA фирмы StatSoft Inc., версия 6.0.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предложенный способ оценки риска коронарного атеросклероза, основанный на выделении клинико-функциональных и лабораторных маркеров, необходимо использовать в кардиологии и эндокринологии с целью стратификации групп повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов сахарным диабетом 2-го типа и проведения превентивных мероприятий.

2. Прогрессирование процессов структурно-геометрического ремоделирования миокарда и выраженность вазомоторной дисфункции артерий способствуют электрофизиологическому ремоделированию миокарда, играют значимую патогенетическую роль в формировании развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.

3. Повышенная концентрация гомоцистеина в сыворотке крови и анализ генетических полиморфизмов ферментов, ассоциированных с нарушением обмена гомоцистеина, позволяют оценить выраженность диастолических нарушений левого желудочка (получена корреляционная связь с показателями трансмитрального диастолического потока – E'/A', E/E'). Генетический анализ ферментов фолатного обмена должен быть использован у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях для персонализированной доклинической диагностики хронической сердечной недостаточности.

4. Неинвазивные методы анализа вариабельности и турбулентности ритма сердца, замедленной фрагментированной активности сердца (поздние потенциалы желудочков) и дисперсия QT-интервала позволяют оценить формирование электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей ИБС и должны использоваться в комплексной стратификации риска у данной категории пациентов с целью профилактики аритмических осложнений.

5. Включение селективного антагониста рецепторов ангиотензина II олмесартана в комплексную терапию больных стабильной стенокардией напряжения I-II функциональных классов при положительном влиянии на вазорегулирующую функцию эндотелия артерий обеспечивает антиишемическое действие, коррекцию показателей структурного и электрического ремоделирования миокарда, метаболических расстройств у больных с сахарным диабетом 2-го типа.

6. Разработанные математические модели определения риска хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка и

оценки риска электрической нестабильности миокарда при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, реализованные в виде программ ЭВМ, персонифицируют неинвазивную диагностику кардиоваскулярных осложнений при нарушении углеводного обмена.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Базируется на достаточном объеме исследований с использованием адекватных методологических подходов, обеспечивших представительность и достоверность данных, исследование выполнено на современном оборудовании, проведена современная статистическая обработка данных с применением компьютерных прикладных программ.

Апробация работы проведена на межкафедральной конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России от 01.11.2016 г. (протокол №12А).

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной диагностики и лечения сосудистых заболеваний» (Москва, 30-31 марта, 2011 г.); I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала» (Пенза, 29-30 ноября, 2011 г.); Международной виртуальной интернет-конференции «Медицина в XXI ВЕКЕ: тенденции и перспективы» (Казань, 12-15 марта, 2012 г.); Московском международном форуме кардиологов (Москва, 14-15 июня, 2012 г.); XVI юбилейной межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО ПИУВ Минздравсоцразвития России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 21 июня, 2012 г.); Московском международном форуме кардиологов (Москва, 26-28 марта, 2013 г.); Международной виртуальной интернет-конференции «Медицина в XXI ВЕКЕ: тенденции и перспективы» (Казань, 19 апреля, 2013 г.); VI научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы функциональной диагностики. Диагностические возможности в практике лечащего врача» (Заречный, 25-26 сентября, 2013 г.); III Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 24-26 марта, 2014 г.); XII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 10 сентября, 2014 г.); XI Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт Петербург, 27 февраля – 1 марта, 2014 г.); IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 30 марта – 1 апреля, 2015 г.); V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 29 – 31 марта, 2016 г.); Юбилейном XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России - 2016» (Москва, 14-16 сентября 2016 г.).

Личный вклад автора состоит в создании дизайна исследования, постановке цели и задач диссертационной работы, разработке методического подхода к их выполнению, сборе, обработке, анализе и интерпретации научных данных, апробации результатов исследования, подготовке научных публикаций по выполненной работе.

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе отделений кардиологии № 1,3 ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина» г. Пензы; кардиологического отделения ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №59» ФМБА России г. Заречного Пензенской области; отделения дневного стационара ГБУЗ «Клиническая больница № 4» г. Пензы, кардиологического отделения №2 ГБУЗ «Клиническая больница №5» г. Пензы, эндокринологического отделения ГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Тольятти; включены в учебный

процесс кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России.

Соответствие заявленной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология. Исследование выполнено в рамках научного направления кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Оценка клинико-диагностических и прогностических критериев, разработка лечебно-профилактических мероприятий при основных сердечно-сосудистых заболеваниях, проявляющихся нарушением сердечного ритма, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией» (номер государственной регистрации АААА-А16-116062810066-3).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 102 работы, в том числе 63 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации (из них 20 статей), 6 статей в зарубежных изданиях, издано 2 монографии, получен 1 патент, 2 свидетельства на компьютерные программы.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 304 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, четырех глав собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 66 таблицами, 46 рисунками. Список литературы включает 391 источник, из которых 157 отечественных и 234 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных

В протокол (№ 58 от 15.02.2012 г., утвержден решением ЛЭК ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России) исследования включено 188 человек (средний возраст $56,15 \pm 4,6$ года), страдающих артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени с устойчивым синусовым ритмом. Обязательным условием для включения в основную группу I ($n=48$) было наличие СД2 длительностью не более 15 лет с момента установления диагноза. Дополнительным критерием при отборе пациентов в основную группу II ($n=47$), помимо СД2, считали наличие ИБС со стабильным течением на протяжении предшествующего месяца. В группу сравнения I ($n=47$) вошли больные без нарушения углеводного обмена, без клинико-anamnestических и инструментальных данных за наличие ИБС. В группу сравнения II ($n=46$) включали больных без нарушения углеводного обмена, с клинико-anamnestическими и инструментальными данными ИБС при стабильном течении на протяжении предшествующего месяца. Группу контроля ($n=40$) составили пациенты с нормальными значениями артериального давления, без ИБС и нарушения углеводного обмена.

Критерии исключения: клинические, лабораторные и инструментальные признаки симптоматической АГ; менее 2 лет после острых коронарных событий, эпизодов тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения; АГ 3-й степени; некоронарогенные заболевания сердца; хроническая форма мерцательной аритмии; сердечная недостаточность IV ФК по классификации NYHA; стенокардия напряжения IV ФК; хроническая печеночная и почечная недостаточность; хронический алкоголизм; ожирение III степени; противопоказания к применению использованных в исследовании антигипертензивных препаратов или побочные эффекты терапии, требующие отмены лечения.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов
основной группы I, группы сравнения I и группы контроля**

Показатель	Основная группа I (СД2+АГ)	Группа сравнения I (АГ без СД)	Группа контроля
Число больных (n)	48	47	40
Возраст	54,2±4,3	53,7±4,5	50,2±4,2
Мужчины/женщины	28/20	25/22	24/16
Длительность АГ (годы)	12,3±3,5	12,7±4,7	–
Длительность СД (годы)	6,3±3,2	–	–
ИМТ (кг/м ²)	32,1±2,7	26,7±1,8	24,2±2,2
ОТ (см)	♀ ♂ 100,93±6,74 106,37±7,34	92,7±5,82 98,4±6,35	80,7±2,7 91,4±2,6
HbA1c (%)	8,21±0,2	4,3±1,2	4,0±1,32
Артериальная гипертензия (n/%) степень	1 2 33/68,75 15/31,25	31/66 16/34	– –
Гипердислипидемия (n/%)	37/77	26/55	5/12,5

Таблица 2

Клиническая характеристика больных основной группы II и группы сравнения II

Показатель	Основная группа II (АГ+ИБС+СД2) n=47	Группа сравнения II (АГ+ИБС без СД) n=46
Мужчины/женщины	24/23	28/18
Возраст (годы)	58,5±4,8	58,2±4,9
Табакокурение (%)	27,6	30,4
ИМТ (кг/м ²)	32,8±3,7	28,3±2,7
Артериальная гипертензия степень (n/%)	1 2 29/61,7 18/38,3	30/65,2 16/34,8
Стабильная стенокардия напряжения (n):	I ФК II ФК III ФК 16 19 12	18 17 11
Инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе с зубцом Q (n)	16 7	18 8
Отягощенный наследственный анамнез: по СД (n/%) по ССЗ (n/%)	38/80,85 40/85,1	– 40/87
Длительность заболеваний (лет)	АГ СД ИБС 12,4±2,7 6,4±1,5 4,5±2,4	13,4±3,7 – 5,2±3,5
Гипердислипидемия (n/%)	39/83	37/80,4
Признаки ХСН (n/%)	45/95,7	35/76,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; HbA1c – гликированный гемоглобин; гипердислипидемия – общий холестерин более 4,5 ммоль/л при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (4,0 ммоль/л при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений) и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 2,5 ммоль/л при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (1,8 ммоль/л при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений) при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; (n) – абсолютное число лиц, (n/%) – абсолютное число лиц/ число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование; ♀ – женщины, ♂ – мужчины.

I раздел работы предусматривал сравнительное изучение состояния структурно-функциональных свойств артерий, структурно-геометрического ремоделирования сердца, структуры ишемии миокарда, электрической нестабильности сердца на основе многофакторного анализа клинических, функциональных и лабораторных показателей.

II раздел исследования предусматривал изучение вопросов по оптимизации лечения артериальной гипертензии и ИБС у больных СД2. Для определения эффектов лечения у больных СД использована модель исследований с параллельными группами и простой рандомизацией пациентов: I группа – с дополнительным назначением в качестве гипотензивного средства блокатора рецепторов ангиотензина II, бифенилового производного тетразола – лозартана (препарат Козаар®, фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария), II группа – с дополнительным назначением селективного блокатора ангиотензиновых рецепторов – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал®, фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия) – рис.1.

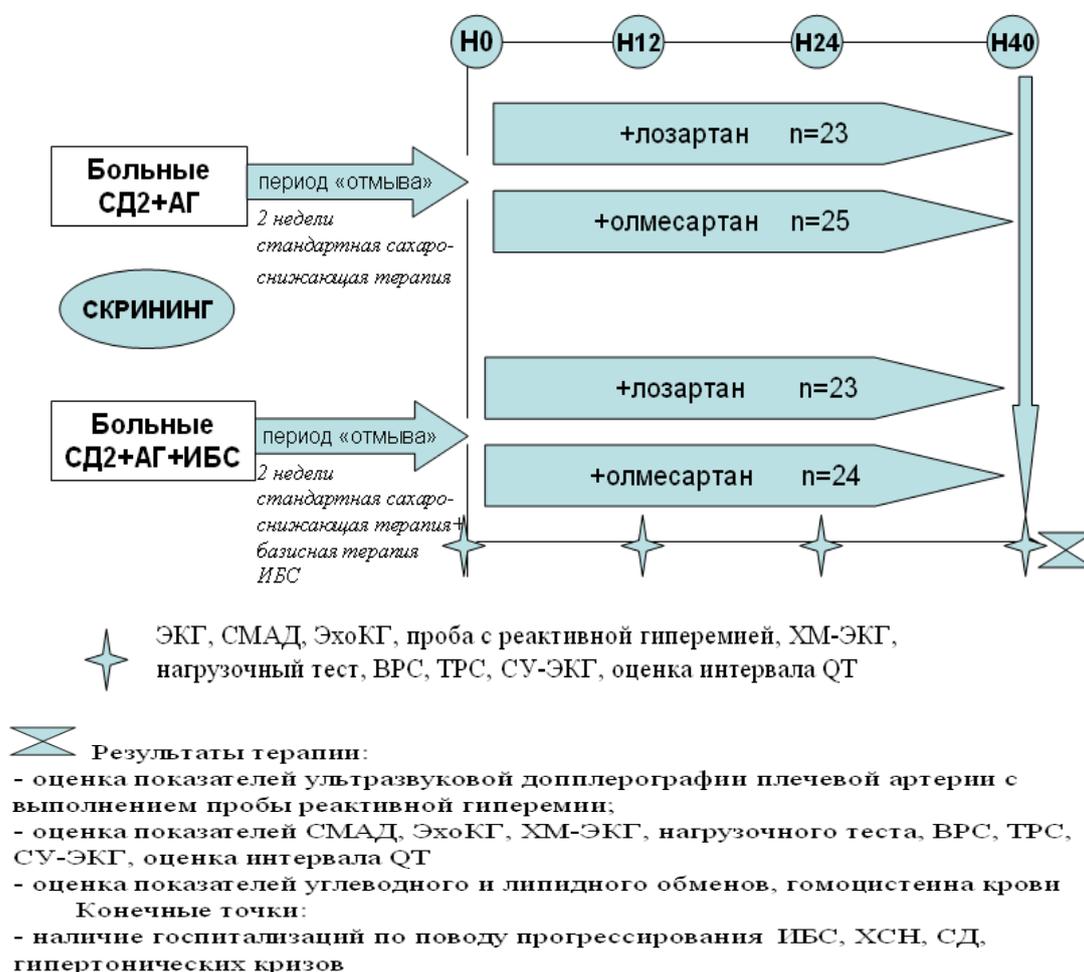


Рис. 1 Дизайн исследования II раздела работы

В группах (+лозартан) у 12 больных средняя доза составила 50 мг/сут, у 16 пациентов – 100 мг/сут, у 18 пациентов дополнительно к 50 мг лозартана добавлен тиазидный диуретик (гидрохлортиазид-Гхт) в дозе 12,5 мг (использовали «Гизаар»). В группах (+олмесартан) суточная доза у 4 пациентов составила 10 мг, у 15 – 20 мг/сут, у 16 – 40 мг/сут, у 14 пациентов дополнительно к 20 мг олмесартана медоксомил добавлен тиазидный диуретик (гидрохлортиазид-Гхт) в дозе 12,5 мг (использовали «Кардосал® плюс»).

Продолжительность клинико-диагностического наблюдения составила 2 года, продолжительность наблюдения на фоне терапии – 40 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности поражения магистральных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска

При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у всех больных СД2 с сопутствующей артериальной гипертензией диагностировали вазомоторную дисфункцию эндотелия артерий: ЭЗВД ПА в основной группе – $7,3 \pm 2,1\%$, что значительно ниже в сравнении с аналогичным показателем в группе сравнения (АГ без СД) – $12,3 \pm 3,1\%$ и в контрольной группе – $18 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$. У больных СД2 при наличии АГ на пробу с реактивной гиперемией отметили недостаточный прирост диаметра плечевой артерии в 79% случаях, отсутствие прироста диаметра плечевой артерии – в 21%; в то же время у пациентов группы сравнения (АГ без нарушения углеводного обмена) недостаточная ЭЗВД выявлена у 17%, отсутствие дилатации – у 6% пациентов. При проведении манжеточной пробы сразу после устранения компрессии в основной группе I выявлено значимое снижение степени прироста скоростных доплеровских характеристик кровотока ПА (V_{ps} , V_{ed} , $TAMX$) по сравнению с группой сравнения I ($p < 0,05$) – таблица 3.

Таблица 3

Показатели пробы с реактивной гиперемией в основной группе I, группе сравнения I, группе контроля

Показатели	Основная группа I (АГ+СД)		Группа сравнения I (АГ без СД)		Группа контроля	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	$4,2 \pm 0,18$	$4,51 \pm 0,11^{**}$	$4,36 \pm 0,18$	$4,9 \pm 0,12^*$	$4,4 \pm 0,16$	$5,2 \pm 0,13^*$
V_{ps} , м/с	$0,67 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04^*$	$0,65 \pm 0,07$	$0,98 \pm 0,07^*$
V_{ed} , м/с	$0,12 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,03^*$	$0,13 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,06^*$
$TAMX$, м/с	$0,13 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,06^{**}$	$0,14 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,04^*$	$0,15 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,05^*$
ЭЗВД ПА, %	$7,3 \pm 2,1\%^{**}$		$12,3 \pm 3,1\%$		$18 \pm 3,8\%$	

Примечание: V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; $TAMX$ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различие достоверно между показателями в основной группе и группе сравнения, в основной группе и группе контроля.

В группе контроля лишь у 17,5% пациентов диагностирован недостаточный вазодилатирующий эффект на пробу с реактивной гиперемией; исходные показатели и степень прироста скоростных доплеровских характеристик кровотока плечевой артерии достоверно ($p < 0,05$) превышали аналогичные показатели в основной группе I и группе сравнения I.

При анализе ЭЗВД у больных СД2 при различной длительности заболевания установлено, что при стаже СД2 не более 5 лет ЭЗВД составляла $7,8 \pm 2,3\%$, от 6 до 10 лет – $6,3 \pm 1,8\%$, и наименьшие значения ЭЗВД до $3,8 \pm 2,4\%$ зарегистрированы у больных с продолжительностью СД2 более 10 лет ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная взаимосвязь ЭЗВД с длительностью диабета ($r = -0,54$, $p < 0,05$). В группе с длительностью СД менее 5 лет нарушения вазомоторной функции эндотелия в виде отсутствия прироста диаметра ПА выявлены в 11,8% случаях, при анамнезе до 10 лет – в 20%, более 10 лет – в 54,5% наблюдениях, $\chi^2 = 5,9$ ($p < 0,01$). Установлена зависимость ЭЗВД от достигнутых целевых значений углеводного обмена:

наибольшие показатели ЭЗВД при уровне гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л и HbA1c ≤ 6,5% (8,2±2,3% и 7,9±2,17%, соответственно), средний уровень гликемии натощак более 7,5 ммоль/л и HbA1c ≥ 7,5% сопровождался значимым снижением ЭЗВД (4,6±2,1% и 3,7±2,4%, соответственно). Корреляционный анализ установил связь ЭЗВД с уровнем гликемии натощак (R=-0,457, p<0,05), постпрандиальной гликемией (R=-0,543, p<0,05), уровнем гликированного гемоглобина (R=-0,583, p<0,05). Получена корреляционная зависимость показателя ЭЗВД от длительности, стадии артериальной гипертензии (r=-0,38 и r=-0,41 соответственно, p<0,05).

При биохимическом анализе у 77% обследованных больных основной группы I выявлены изменения холестерина спектра крови (таблица 4), в группе сравнения у 55%. Сравнительный анализ установил различия в уровнях триглицеридов и ХСЛПНП с достоверным преобладанием у больных с нарушением углеводного обмена, установлена отрицательная корреляционная связь между показателем ЭЗВД и уровнем триглицеридов крови (r=-0,39, p<0,05), ХСЛПНП (r=-0,31, p<0,05) и положительная корреляционная связь между ЭЗВД и ХС ЛПВП (r=0,28, p<0,01).

Таблица 4

Показатели липидного обмена в группах больных артериальной гипертензией

Показатель	Основная группа I (АГ+СД)	Группа сравнения I (АГ без СД)	Группа контроля
ОХС, ммоль/л	6,28±1,81*	5,67±1,12	4,5±0,67*
ХСЛПВП, ммоль/л	0,96±0,05**	1,23±0,07	1,45±0,04*
ХСЛПОНП, ммоль/л	1,15±0,16*	0,9±0,15	0,5±0,17*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,09±0,12*	3,18±0,17	2,1±0,15*
ТГ, ммоль/л	3,14±0,2**	2,03±0,08	0,9±0,4*
ИА	5,4±0,6**	3,6±0,8	2,1±0,7*

Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности; * – p<0,05 – различие достоверно между группой контроля и группой сравнения I, между группой контроля и основной группой I, ** – p<0,05 – различие достоверно между основной группой I и группой сравнения I.

Концентрация ГЦ у больных основной группы I (СД 2+АГ) составила 16,9 ± 5,2 мкмоль/л, что значимо выше, чем в группе больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена (p<0,05) и в контрольной группе (p=0,00015). ГЦ выявлена у 62,5% обследованных больных СД2+АГ, у 37,5% больных этот показатель был в пределах нормы. У пациентов группы сравнения средняя концентрация ГЦ сыворотки крови составила 12,4±4,2 мкмоль/л, ГЦ отмечена в 42,6% случаях, у 57,4% – данный показатель находился в референтном диапазоне. В контрольной группе ГЦ диагностирована лишь у 15%, средний уровень ГЦ в сыворотке крови не превышал 10,77±3,9 мкмоль/л. При корреляционном анализе не получено значимой связи уровня ГЦ с длительностью сахарного диабета (r=0,13, p=0,52), уровнем глюкозы капиллярной крови натощак (r=0,19, p=0,08), уровнем гликированного гемоглобина (r=0,14, p=0,19), уровнем триглицеридов крови (r=0,18, p=0,15), ХСЛПВП (r=-0,16, p=0,19). Однако установлена корреляция уровня ГЦ с показателем ЭЗВД ПА (R=-0,43, p=0,03). Средний уровень ГЦ в группе больных с ЭЗВД менее 10% составил 13,6±3,2 мкмоль/л, ГЦ зарегистрирована у 58%; в группе больных с отсутствием прироста диаметра плечевой артерии средний уровень ГЦ – 17,2±2,3 мкмоль/л (p<0,05), ГЦ зарегистрирована у 80% пациентов.

Маркером ранней доклинической диагностики атеросклеротических изменений сосудов на современном этапе является доплеровская оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА, которая рассматривается в качестве модели для суждения о выраженности и распространенности атеросклероза [Djaberi R. et al., 2009]. При сравнительном анализе толщины КИМ ОСА в группах: основная группа I, группа сравнения I, группа контроля получено достоверное межгрупповое различие по числовому значению – соответственно: $1,16 \pm 0,12$ мм, $0,90 \pm 0,14$ мм, $0,79 \pm 0,15$ мм, $p < 0,002$. Установлена корреляционная зависимость толщины КИМ ОСА от HbA1c ($R=0,4723$, $p=0,02$), от уровня гомоцистеина ($R=0,4321$, $p=0,02$). При качественном анализе толщины КИМ в основной группе I у больных с HbA1c $< 6,5\%$ и уровнем гомоцистеина < 12 мкмоль/л у женщин и < 15 мкмоль/л у мужчин отмечено диффузное неравномерное изменение эхогенности КИМ, при значении HbA1c более $7,5\%$ и ГГЦ выявлялись выраженное диффузное неравномерное утолщение КИМ с повышением эхогенности и утратой дифференцировки на слои в общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной артерии бедра (ПАБ), патологическое утолщение и наличие гиперэхогенных включений в структуре КИМ задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА).

При оценке церебральной реактивности (таблица 5) в основной группе I по средней мозговой артерии (СМА) исходные скоростные характеристики (V_{ps} , ТАМХ) и индекс периферического сопротивления (RI) были сопоставимы с аналогичными в группе сравнения I, но достоверно различались ($p < 0,05$) с группой контроля.

Таблица 5

Оценка церебральной реактивности при выполнении метаболической пробы

Показатели	Основная группа I	Группа сравнения I	Группа контроля
исходные показатели по СМА			
V_{ps} , см/с	$83,37 \pm 17,74^{**}$	$81,9 \pm 15,2$	$102,35 \pm 11,3$
ТАМХ, см/с	$42,97 \pm 17,53^{**}$	$41,76 \pm 14,63$	$61,1 \pm 15,12$
RI	$0,59 \pm 0,07^{**}$	$0,61 \pm 0,11$	$0,55 \pm 0,09$
показатели по СМА после пробы с задержкой дыхания			
V_{ps} , см/с	$85,23 \pm 24,26^{**}$	$111,62 \pm 13,63^*$	$134,6 \pm 15,31^*$
ТАМХ, см/с	$44,82 \pm 14,89^{**}$	$67,05 \pm 16,22^*$	$75,2 \pm 12,42^*$
RI	$0,58 \pm 0,10^{**}$	$0,55 \pm 0,09^*$	$0,47 \pm 0,08^*$

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия; V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; ТАМХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различие достоверно между показателями в основной группе и группе сравнения, основной группе и группе контроля.

При нагрузочной метаболической пробе (проба с задержкой дыхания) в группе сравнения I отмечали увеличение V_{ps} по СМА $111,62 \pm 13,63$ см/с, ТАМХ – $67,05 \pm 16,22$ см/с, снижение индекса RI – $0,55 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). В основной группе I показатели кровотока по СМА значимо не изменились.

Таким образом, сочетанное действие гемодинамических и метаболических расстройств оказывает наибольшее повреждающее действие на эндотелий, чем изолированное действие. Однако в нашем исследовании выявлена первостепенная роль именно метаболических факторов. Результаты нашей работы представляют убедительные доказательства влияния ГГЦ на процессы структурно-геометрического ремоделирования сосудистой стенки и прогрессирования вазомоторной дисфункции у пациентов, страдающих СД и АГ, что позволяет рассматривать ГЦ как важнейший дополнительный модифицируемый фактор кардиоваскулярного риска при СД2.

Клинико-инструментальная оценка вазомоторной функции эндотелия в анализе эпизодов ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения

При анализе данных ХМ ЭКГ (таблица 6) установлено, что во II основной группе (ИБС+СД) эпизоды ишемии миокарда (ИМ) регистрировались у 44 (93,6%) больных, в 8 случаях продолжительность эпизодов ИМ за сутки (СИМ) превышала 60 мин (72,6±3,1 мин).

Таблица 6

Данные суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста в группах больных ИБС

Показатель	Основная группа II n=47	Группа сравнения II n= 46
СИМ< 30 мин, n	18/38,3%	18/39%
30 мин <СИМ< 60 мин, n	18/38,3%	15/32,6%
СИМ> 60 мин, n	8/17%*	4/8,7%
Наличие БИМ; n	31/66%*	10/22%
Количество БЭИМ	2,3±0,5	2,1±0,43
Количество БИМ	2,6 ± 0,9*	1,2±0,6
Продолжительность всех эпизодов, мин	45,3±3,2*	33,6±2,4
БЭИМ	14,7±2,5	15,2±1,7
БИМ	31,1±2,1*	18,6±2,2
Глубина депрессии ST средняя, мм	1,53±0,4	1,5±0,2
максимальная	2,4±0,2*	1,6±0,3
Среднее ЧСС в начале БЭИМ, уд/мин	116±2,3	122±1,8
в начале БИМ	97±1,9*	108±3,1
Объем выполненной работы, Вт	400±20*	580±20
ДП, усл. ед.	184,5±4,5*	238±3,3
Пороговая мощность, Вт	66,5±2,3*	83,3±2,8
Время нагрузки, мин	6,5±0,7*	8,6±0,5
Число отведений с ↓ST сегмента	6,3±0,4*	4,4±0,2

Примечание: СИМ – продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки; БИМ – безболевая ишемия миокарда; БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда, ДП – двойное произведение; ↓ST сегмента – ишемическое смещение ST сегмента; различия достоверны: * – p_{I-II}<0,05.

При анализе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи пациентов у 31 (66%) пациента отмечены периоды безболевого ишемии миокарда (БИМ), причем у 24 (51%) больных сочетание болевых эпизодов ИМ (БЭИМ) и эпизодов БИМ. Типичный ангинозный болевой синдром описывали 10 из 24 пациентов, в то время 14 указывали на «одышку» как вариант субъективного ощущения. Лишь у 7 из 31 больных с БИМ зарегистрированы только ишемические эпизоды депрессии ST сегмента без каких-либо субъективных проявлений, в том числе у 4 из них – указание на наличие в анамнезе более 3 лет инфаркта миокарда с зубцом Q, безболевого течения, различие достоверно в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения II, $\chi^2=5,4$ (p<0,05).

Во II группе сравнения (ИБС без СД) БИМ в течение суток регистрировалась в 10 (22%) случаях, частота выявления БЭИМ составила 40 (83,3%) наблюдений, причем у 22 (48%) больных выделены только болевые эпизоды ишемии. Исходя из дневниковых записей, у 40% больных отмечали сочетание болевых и безболевых эпизодов ишемии.

Суточная продолжительность всех эпизодов ишемии, продолжительность БИМ ($45,3 \pm 3,2$ мин и $31,1 \pm 2,1$ мин) в основной группе превышала значение аналогичных показателей в группе сравнения II ($33,6 \pm 2,4$ мин и $18,6 \pm 2,2$ мин), $p < 0,05$. При отсутствии достоверных различий средней глубины депрессии сегмента ST, максимальная глубина снижения сегмента ST у пациентов с АГ+ИБС+СД ($2,4 \pm 0,2$ мм) значимо превышала аналогичный показатель в группе с АГ+ИБС без СД ($1,6 \pm 0,3$ мм), $p < 0,05$.

При проведении велоэргометрии у пациентов основной группы II объем выполненной работы, пороговая мощность оказались достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения II ($p < 0,05$). При этом, ишемическая депрессия сегмента ST более чем по 6 отведениям ЭКГ наблюдалась в 85% случаях во II основной группе и только в 24% – в группе сравнения II, $\chi^2 = 12,3$, $p < 0,01$.

При выполнении нагрузочного тестирования у пациентов основной группы II в 20 (42,5%) наблюдениях получено позднее появление приступа боли с запаздыванием по отношению к ишемическому смещению сегмента ST, в 24 (51,1%) случаях возникновение болевого синдрома совпало с появлением ишемических проявлений на ЭКГ, и только в трех случаях болевой синдром предшествовал появлению депрессии ST сегмента. В группе сравнения II число больных с преждевременным/одновременным появлением стенокардии/ее эквивалентов составило 85% и превысило число больных с поздним появлением приступа боли (15%), $p < 0,02$. Полученные данные согласуются с результатами анализа суточного мониторирования ЭКГ: соотношение БИМ/БЭИМ в основной группе составило 1,29 и превысило аналогичный показатель в группе сравнения – 0,52 ($\chi^2 = 3,84$, $p < 0,05$).

Заслуживают внимания результаты изучения функциональных особенностей сосудистого эндотелия в пробе с реактивной гиперемией в анализируемых группах (таблица 7). При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у пациентов основной группы II, при наличии СД, во всех случаях диагностирована вазомоторная дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига. Диаметр плечевой артерии после снятия манжеты по группе увеличился лишь на $3,7 \pm 1,1\%$ от исходного значения.

Таблица 7

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных ИБС

Показатели	Основная группа II (СД2)		Группа сравнения II (без СД)	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА(мм)	$3,8 \pm 0,19$	$3,94 \pm 0,11^{**}$	$4,07 \pm 0,18$	$4,57 \pm 0,12^*$
Vps (м/с)	$0,62 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,06$	$0,64 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,04^*$
Ved (м/с)	$0,10 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,03^*$
TAMX (м/с)	$0,12 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,06^{**}$	$0,13 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,04^*$
ЭЗВД ПА (%)	$3,7 \pm 1,1^{**}$		$11,6 \pm 2,1\%$	

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различие достоверно между показателями основной группы и группы сравнения.

При этом у 53,2% больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, у 27,7 % – в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и у 19,1% больных – в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен и тот факт, что у больных СД2 с наличием только эпизодов ишемии миокарда без субъективных проявлений (15% от общего числа больных основной группы) отмечена дисфункция эндотелия в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и в виде патологической вазоконстрикции, соответственно, 7% и 8% наблюдений, в том числе у 4 из них – указание на наличие в анамнезе более 3 лет инфаркта миокарда с зубцом Q, безболевого течение.

Корреляционный анализ показал в основной группе II отрицательную взаимосвязь между ЭЗВД плечевой артерии и наличием БИМ ($R=-0,68$, $p<0,05$), продолжительностью эпизодов БИМ ($R=-0,53$, $p<0,01$), временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению ST ($R=-0,61$, $p<0,01$). Мы получили достоверную зависимость ЭЗВД от функционального класса (ФК) стенокардии ($R=-0,4215$, $p<0,04$).

У больных ИБС без нарушения углеводного обмена средний показатель ЭЗВД ПА составил $11,6\% \pm 2,1\%$. У 25 (54,3%) пациентов данной группы не выявлено нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий. Дисфункция эндотелия зарегистрирована в 21 (45,7%) случае: у 15 (32,6%) больных – в виде недостаточного прироста диаметра ПА, у 4 (8,7%) – в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии, и только у 2 (4,4%) пациентов – в виде патологической вазоконстрикции.

В таблице 8 представлены результаты анализа по количественной и качественной оценке комплекса интима-медиа (КИМ) артерий нижних конечностей, общей сонной артерии (ОСА) с анализом цереброваскулярной реактивности по данным пробы с задержкой дыхания. Толщина КИМ ОСА и ОБА у больных основной группы II выше аналогичных показателей группы сравнения II, $p<0,05$. При качественном анализе состояния КИМ у пациентов СД 2 выявлены различные изменения: диффузное равномерное утолщение КИМ с появлением в структуре интима-медиа дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности ОБА, ПАБ, подколенной артерии (ПКА), ЗББА и ПББА – 100% случаев; в ОСА – 95%; наличие в структуре КИМ множественных локальных зон повышенной эхогенности с визуализацией атеросклеротических бляшек в ЗББА и ПББА – у 95% пациентов, в ПКА – у 80%, в ОБА и ПАБ – у 71,7%; в ОСА – у 65,9% больных, повышение эхогенности КИМ с полной утратой ее дифференцировки на слои в ОСА – в 13% случаях. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между толщиной КИМ и ЭЗВД – $R=-0,8743$, $p=0,01$.

В группе сравнения II регистрировали диффузное неравномерное утолщение комплекса интима-медиа с повышением его эхогенности, местами с утратой дифференцировки на слои, преимущественно, крупных магистральных сосудов (ОСА – у 55,9%, ОБА и ПАБ – у 70,6%, ПКА – у 54,4%, ЗББА и ПББА – у 45,6%) в сочетании с патологическим утолщением и наличием атеросклеротических бляшек (ОСА – в 43,4% случаях, ОБА и ПАБ – в 58,6%).

В основной группе при проведении метаболической стимуляции эндотелия средней мозговой артерии получена отрицательная ответная реакция у 41 (87,3%) больного, у 5 (10,7%) пациентов – парадоксальный ответ СМА. В группе сравнения II при оценке цереброваскулярной реактивности получена достоверная динамика V_{ps} до 16%, ТАМХ до 30% ($p<0,05$), и только у 4 (8,7%) пациентов реакция СМА оказалась отрицательной.

**Анализ комплекса интима-медиа артерий
в сравниваемых группах с оценкой цереброваскулярной реактивности**

Показатели	Основная группа II n=47	Группа сравнения II n=46
толщина КИМ ОБА (мм)	1,32±0,07	1,18±0,09
наличие атеросклеротических бляшек в артериях нижних конечностей (n/%)	45 / 95,7	27 / 58,6*
толщина КИМ ОСА (мм)	1,24±0,06	1,12±0,08
наличие атеросклеротических бляшек в ОСА (n/%)	31 / 65,9	20 / 43,4
<i>исходные показатели кровотока по СМА</i>		
Vps (см/с)	75,3±11,4**	79,2±9,2
TAMX (см/с)	37,7±8,5**	39,6±7,63
RI	0,52±0,06**	0,6±0,05
<i>показатели кровотока по СМА после пробы с задержкой дыхания</i>		
Vps (см/с)	76,2±12,2**	96,2±10,61*
TAMX (см/с)	38,2±4,9**	57,02±11,2*
RI	0,51±0,10**	0,55±0,09*

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ОБА – общая бедренная артерия; КИМ – комплекс интима-медиа; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различие достоверно между показателями основной группы II и группы сравнения II.

Концентрация ГЦ у больных основной группы II составила $19,7 \pm 5,2$ мкмоль/л, что значительно выше аналогичного показателя группы сравнения II – $13,5 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и контрольной группы – $10,77 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$). ГГЦ выявлена у 80,8% основной группы II, лишь у 19,2% больных данный показатель был в пределах нормы. В группе сравнения II (ИБС+АГ без СД2) диагностировано превышение нормативного значения ГЦ у 58,7%. Отмечена корреляционная связь ГЦ с показателем ЭЗВД ПА ($R = -0,43$, $p < 0,03$), с толщиной КИМ ОСА ($R = 0,54$, $p < 0,03$).

Таким образом, у всех пациентов группы АГ+ИБС с нарушением углеводного обмена выявлена вазомоторная дисфункция эндотелия артерий. У пациентов данной группы преобладала частота эпизодов БИМ (66%) по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена (22%). Доказана патогенетическая роль нарушения функционального состояния эндотелия в развитии и прогрессировании БИМ, что может объяснить развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов, уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки при СД2. Установлено значение ГГЦ в качестве самостоятельного атерогенного фактора, усугубляющего дисфункцию эндотелия и прогрессирование структурно-геометрического ремоделирования сосудов у пациентов с СД2 при сопутствующих АГ и ИБС. Результатом является выявление двусторонних многосегментарных диффузных поражений преимущественно дистальных отделов сосудистого русла у больных с нарушением углеводного обмена.

Клинико-инструментальная оценка определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа

Нами разработан способ определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми нарушениями (патент РФ на изобретение № 2532521).

Для пациентов СД2 с целью оценки атеросклероза коронарных артерий и прогнозирования коронарной недостаточности нами введена система балльной оценки получаемых результатов. Существо способа заключается в аналитическом исследовании результатов ряда клинических показателей, интерпретации данных и проведении балльного ранжирования.

Во время осмотра и обследования больного врач задает вопросы и проводит ультразвуковое исследование общей сонной артерии, плечевой артерии с выполнением пробы с реактивной гиперемией, нагрузочное электрокардиографическое тестирование (велозргометрия, тредмил-тест) соответственно пунктам от 1 до 10 (шкала РАКАСАДИ). В карте шкалы отмечает число баллов, соответствующее ответу, которые в итоге суммирует. Полученный результат оценивают по балльной шкале: 0 баллов – отсутствие признаков коронарного атеросклероза; ≤ 5 баллов – риск низкий; 6-10 баллов – риск умеренный; ≥ 11 баллов – риск высокий; ≥ 16 баллов – риск очень высокий (показано проведение коронароангиографии, коррекция лечения). Максимальное количество баллов – 20 – таблица 9.

Таблица 9

**Шкала риска атеросклероза коронарных артерий при сахарном диабете
(Шкала РАКАСАДИ)**

№	Показатель	Баллы
1.	Уровень глюкозы в плазме крови натощак на фоне сахароснижающих препаратов <7 ммоль/л	0
	нет	1
	бывает периодически постоянно	2
2.	Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)	0
	HbA1c ≤ 6,5 %	1
	6,5 < HbA1c < 7,5 % HbA1c ≥ 7,5 %	2
3.	Длительность сахарного диабета	0
	< 5 лет	1
	> 5 лет > 8 лет	2
4.	Уровень общего холестерина (ОХС) в плазме крови	0
	< 4,5 ммоль/л	1
	4,5 < ОХС < 5,9 ммоль/л > 6 ммоль/л	2
5.	Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови	0
	< 2,5 ммоль/л	1
	2,5 < ОХС < 3,9 ммоль/л > 4 ммоль/л	2
6.	Уровень артериального давления (АД) >140/90 мм рт.ст.	0
	нет	1
	да, без антигипертензивных препаратов/или при непостоянном приеме антигипертензивных препаратов да, при постоянном приеме антигипертензивных препаратов	2
7.	Ультразвуковые признаки утолщения стенки общей сонной артерии	0
	толщина комплекса интима-медиа < 1,0 мм	1
	толщина комплекса интима-медиа ≥ 1,1 мм с наличием гиперэхогенных включений в структуре наличие атеросклеротической бляшки	2
8.	Показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) по данным ультразвуковой доплерографии	0
	> 0,9	1
	0,9 < ЛПИ < 0,7 < 0,7	2
9.	Показатель эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) по данным ультразвуковой доплерографии (проба с реактивной гиперемией)	0
	> 10%	1
	< 10% ≤ 0% (патологическая вазоконстрикция)	2

№	Показатель	Баллы
10.	Наличие депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании	0
	нет/до – 1 мм при достижении субмаксимального значения частоты сердечных сокращений	1
	-1-2 мм при частоте сердечных сокращений более 100 в мин более -2 мм при частоте сердечных сокращений менее 100 в мин	2
	Оценка теста	
	отсутствие признаков коронарного атеросклероза	0
	риск низкий	≤5
	риск умеренный	6-10
	риск высокий	≥11
	риск очень высокий	≥16

Предлагаемый способ позволяет выявлять латентные формы ИБС в случаях атипичного течения заболевания у больных СД2, прогнозировать риск коронароатеросклероза при метаболических нарушениях и вероятность развития инфаркта миокарда, корректировать лечение данной категории пациентов, решать экспертные вопросы, в том числе по отбору пациентов на инвазивные исследования и хирургическое лечение по реваскуляризации.

Чувствительность шкалы риска атеросклероза коронарных артерий при сахарном диабете (Шкала РАКАСАДИ) составила 89%; специфичность – 84%; положительная прогностическая ценность – 86,2%; отрицательная прогностическая ценность – 88%. ROC-area under curve = 0,84. Качество модели – очень хорошее. Метод безопасен, легко выполним в амбулаторных и клинических условиях, на приеме у врача-терапевта, врача общей практики, кардиолога, эндокринолога, не требует больших инвазивных вмешательств и финансовых затрат.

Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска, сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическая функция ЛЖ была сохранена у всех пациентов – ФВ более 45% (таблица 10).

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у большинства пациентов основной группы I – в 44 (91,7%) случаях, у всех (100%) пациентов основной группы II, в то время как в группе сравнения – в 34 (72,3%) случаях, в группе сравнения II – у 36 (78,3%) пациентов.

Анализ индивидуальных данных ОТС и ИММ ЛЖ позволил определить наличие структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка у 44 (92,7%) пациентов основной группы I и у 47 (100%) пациентов основной группы II. В группе сравнения I процессы ремоделирования выявлены у 29 (61,2%) пациентов, в группе сравнения II – у 38 (82,6%) пациентов. При анализе вариантов ремоделирования сердца отметили межгрупповые различия: у больных СД2 значительно преобладали варианты ремоделирования ЛЖ по типу концентрической ГЛЖ (27,1% в основной группе I и 34% в основной группе II) и эксцентрической ГЛЖ (22,9% и 34%, соответственно) при сопоставлении с группами сравнения, в которых концентрическая ГЛЖ выявлена у 6,4% и 17,4%, эксцентрическая ГЛЖ у 14,9% и у 26,1%, соответственно, в группе сравнения I и в группе сравнения II, $p < 0,05$. Частота встречаемости концентрического ремоделирования в группах с СД2 и без СД2 была сопоставима – таблица 11.

Таблица 10

Морфофункциональные параметры сердца в группах больных

Показатели	Основная группа I (АГ+СД)	Группа сравнения I (АГ без СД)	Основная группа II (АГ+ИБС+СД)	Группа сравнения II (АГ+ИБС без СД)	Группа контроля
КДО, мл	168,6±6,2*	132,4±5,6	170,3±5,8**	149,7±4,1	120,7±4,1
КСО, мл	68,1±3,1*	49,7±3,7	77,5±3,7	61,4±2,9	36,4±2,9
ФВ, %	59,6±4,2	62,5±4,5	50,8±3,2	54,2±2,4	65,6±4,8
ΔS, %	33,7±0,9	34,4±0,8	29,7±0,7	30,4±0,6	37,4±0,6
ТЗСЛЖ, см	11,6±0,21	10,5±0,30	12,3±0,32	11,4±0,24	9,0±0,9
ТМЖП, см	11,8±0,22	10,2±0,29	12,5±0,32	11±0,25	9,0±0,7
ОТС ЛЖ	0,49±0,08	0,42±0,04	0,52±0,03	0,47 ± 0,05	0,37 ± 0,03
ММЛЖ, г	279,4±9,2*	246,6±10,7	302,4±9,5**	268,5±9,2	99,5±3,5
ИММЛЖ, г/м ²	136,4±5,7*	112,0±3,1	144,6±6,8**	117,8±4,5	106,7±12,6

Примечание: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ΔS – фракция систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * – p< 0,05 – различия достоверны между числовыми значениями I основной группы и группы сравнения I; ** – различия достоверны между числовыми значениями II основной группы и группы сравнения II.

Таблица 11

Варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца в группах больных

Виды нарушения геометрии	Основная группа I n=48	Группа сравнения I n=47	Основная группа II n=47	Группа сравнения II n=46
Нормальная геометрия, n (%)	4 (8,3)*	18 (38,3)	- **	8 (17,4)
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	11 (22,9)*	7 (14,9)	16 (34)	12 (26,1)
Концентрическое ремоделирование, n (%)	20 (41,7)	19 (40,4)	15 (32)	18 (39,1)
Концентрическая гипертрофия, n (%)	13 (27,1) *	3 (6,4)	16 (34) **	8 (17,4)

Примечание: n (%) – данные представлены в виде n – абсолютное число пациентов, имеющих данный признак; (%) – % от общего числа пациентов группы; * – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями I основной группы и группы сравнения I; ** – различия достоверны между числовыми значениями II основной группы и группы сравнения II.

При оценке циркадного ритма у пациентов СД 2 и АГ патологический профиль АД отмечен у 38 (79,2%) больных, в то время как в группе сравнения I – только у 20 (42,6%). В группах выявлено достоверное различие встречаемости вариантов нарушения суточного профиля в виде «нон-диппер», «найт-пиккер», соответственно в основной группе I и группе сравнения I – 29 (60,4%) и 9 (18,8%); 17 (36,2%) и 3 (6,4%), p<0,05.

Анализ показателей ремоделирования ЛЖ и СМАД в основной группе I и группе сравнения I показал, что при нормальной геометрии ЛЖ преимущественно регистрировался нормальный профиль суточного тренда АД. При недостаточном снижении АД в ночные часы чаще наблюдались варианты эксцентрического ремоделирования ЛЖ (37,9% в основной группе I и 41,2% в группе сравнения I) и концентрического ремоделирования (41,3% в основной группе I и 52,9% в группе сравнения I), в то время как при патологическом повышении АД в ночные часы наиболее часто встречался вариант концентрической гипертрофии ЛЖ (у 78% в основной группе I и у всех пациентов с данным изменением ритма АД в группе сравнения I).

Установлена корреляционная связь между недостаточной степенью ночного снижения АД и ОТС ЛЖ ($R=0,59$, $p=0,002$), патологическим повышением артериального давления в ночные часы и ИММЛЖ ($R=0,64$, $p=0,003$), что указывает на вероятность значимости не только гемодинамической перегрузки давлением, но и нарушений циркадного ритма АД при формировании ремоделирования сердца у больных СД2, патогенетическая роль в развитии которых обусловлена утратой способности вегетативной нервной системы регулировать сосудистый тонус в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Установлено, что при длительности СД2 более 5 лет частота ГЛЖ в основной группе I составила 79,6% больных, в т.ч. более 10 лет - 45,5% лиц, в основной группе II, соответственно – 83% и 49% ($p<0,05$). Более выражена связь показателей ремоделирования ЛЖ с длительностью артериальной гипертензии: в I основной группе при длительности более 5 лет ГЛЖ выявлена у 90,9% пациентов и у 89,3% пациентов во II основной группе ($p<0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена связь ИММ ЛЖ с длительностью диабета ($R=0,39$, $p<0,05$), ИММ ЛЖ с длительностью артериальной гипертензии ($R=0,58$, $p<0,05$), ОТС с длительностью артериальной гипертензии ($R=0,54$, $p<0,05$).

Не выявлено достоверной зависимости параметров ремоделирования ЛЖ с показателями углеводного обмена, однако тенденция к более частой регистрации наиболее неблагоприятных вариантов геометрии ЛЖ отмечена именно в группе с уровнем гликированного гемоглобина более 7,5 %.

Таким образом, у больных с АГ и ИБС при нарушениях углеводного обмена достоверно чаще, чем у аналогичной категории больных без СД выявляется ГЛЖ и различные варианты структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ, что определяет высокий риск кардиоваскулярных осложнений. Преобладание дезадаптивных вариантов концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ в группе пациентов СД2 способствует более раннему развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. Признаки ХСН диагностированы у пациентов основной группы II в 95,7% наблюдениях, частота лиц с признаками ХСН III ФК преобладала именно у больных СД2 (23,4%) в сравнении с группой без диабета ($p<0,05$).

Клиническая оценка диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

В основной группе I (АГ+СД2) проявления диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) диагностированы у всех (100%) пациентов, из них I тип (аномальной релаксации) ДД ЛЖ выявлен у 34 (71%) пациентов, II тип (псевдонормальный) – у 14 (29%) больных – таблица 12. В группе сравнения I ДДЛЖ выявлена в 31 (66,1%) случаях: у 24 больных (51,1%) отмечены нарушения по типу аномальной релаксации, у 7 (15%) – II тип нарушения диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ).

У пациентов II основной группы (АГ+ИБС+СД) во всех случаях выявлена ДДЛЖ, при этом соотношение вариантов в виде нарушенной релаксации, псевдонормального типа, рестриктивного типа следующее: 21 (44,7%) пациент, 15 (31,9%) пациентов, 11 (23,4%) пациентов, соответственно – таблица 13. В группе сравнения II (АГ+ИБС без нарушения углеводного обмена) признаки нарушения ДФ ЛЖ отмечались в 100% случаях, преимущественно, по I типу ДД ЛЖ – у 28 (60,9%) больных, в виде псевдонормального типа – у 12 (26,1%), по III типу – у 6 (13%) пациентов.

Таблица 12

Показатели диастолической функции левого желудочка в основной группе I

Показатель	Варианты нарушения диастолической функции левого желудочка	
	аномальная релаксация	псевдонормальный
Число пациентов, n	34	14
E, см/с	65,2±7,1*	91,9±2,7
A, см/с	97,4±4,9*	66,3±2,4
E/A	0,69±0,14*	1,35±0,1
AT, мс	98,4±1,8	95,1±2,2
DT, мс	232,6±9,1*	167,5±6,4
IVRT, мс	117,5±6,3*	81,6±2,2
Ag, см/с	0,33±0,05*	0,45±0,04
E'/A'	0,77±0,04*	0,69±0,03
E/E'	11,1±0,2	13,2±0,31

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей группы больных с ДДЛЖ по типу аномальной релаксации с группой ДДЛЖ по псевдонормальному типу.

Таблица 13

Показатели диастолической функции левого желудочка в основной группе II

Показатель	Варианты нарушения диастолической функции левого желудочка		
	аномальная релаксация	псевдонормальный	рестриктивный
Число пациентов, n	21	15	11
E, см/с	64,6±5,7*	95,7±2,5	121,4±4,1**
A, см/с	93,4±6,9*	64,3±3,2	35,8±2,5*
E/A	0,68±0,15*	1,48±0,13	3,31±0,11**
AT, мс	97,7±1,6	94,8±2,1	94,5±2,3
DT, мс	225,6±6,7*	159,5±4,6	142,3±4,2**
IVRT, мс	119,5±5,9*	72,3±3,5	58,5±3,3**
Ag, см/с	0,34±0,07*	0,46±0,06	0,56±0,02**
E'/A'	0,76±0,05*	0,71±0,08	0,54±0,04**
E/E'	14,1 ±0,2	15,2 ±0,24	16,6±0,32**

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий группы больных с ДДЛЖ по типу аномальной релаксации с группой ДДЛЖ по псевдонормальному типу; ** $p < 0,05$ - достоверность различий показателей группы с ДДЛЖ по рестриктивному типу с группами ДДЛЖ по псевдонормальному типу и аномальной релаксации.

Нами проведена оценка клинико-анамнестических показателей у больных с нарушением углеводного обмена при различных вариантах диастолической дисфункции ЛЖ: при III типе диастолических нарушений анамнестическая давность ИБС ($6,9 \pm 0,6$ года), артериальной гипертензии ($14,1 \pm 1,2$) достоверно преобладала в сравнении с аналогичными показателями в группе больных с I типом ДДЛЖ (соответственно, $4,5 \pm 1,4$ лет и $9,8 \pm 1,8$ лет), $p < 0,05$. Необходимо отметить наличие корреляционной связи ДД ЛЖ по рестриктивному типу с длительностью заболевания ИБС ($R = 0,675$; $p < 0,01$), с длительностью артериальной гипертензии ($R = 0,369$; $p < 0,001$).

У пациентов группы СД+АГ+ИБС при нарушении ДФ ЛЖ по рестриктивному типу частота встречаемости III ФК стенокардии (63,6%), а так же инфаркта миокарда по данным анамнеза (91%) значительно выше, чем в группе с типом нарушенной релаксации, соответственно: 14,3% ($\chi^2 = 4,1$, $p < 0,05$) и 38,1% ($\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$). Отметим корреляционную зависимость средней силы между III типом ДДЛЖ и инфарктом миокарда с зубцом Q – ($R = 0,536$; $p < 0,01$). Так у пациентов при III типе ДД ЛЖ инфаркт миокарда с зубцом Q отмечен в 8 (72,7%) случаях, при II типе – в 4 (26,7%) наблюдениях, при I типе наблюдался только у 3 (14,3%) пациентов ($p < 0,01$).

Отсутствие компенсации СД увеличивало степень выраженности диастолических расстройств: уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов с рестриктивными нарушениями диастолической функции ЛЖ – $8,5 \pm 0,3\%$, что достоверно выше, чем в группе с нарушением релаксации – $6,8 \pm 0,5\%$ у пациентов АГ+ИБС+СД ($p < 0,05$). Аналогичные изменения выявлены у пациентов СД+АГ: средняя концентрация гликированного гемоглобина достоверно выше в подгруппе со II типом ДД ЛЖ ($8,3 \pm 0,6\%$) чем в подгруппе с I типом ДДЛЖ ($7,1 \pm 0,5\%$), $p < 0,05$.

Установлена достоверная зависимость степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ с показателем ФВЛЖ – $R = -0,48$ ($p < 0,05$), с КДО – $R = 0,51$ ($p < 0,02$), с ИММЛЖ – $R = 0,45$ ($p < 0,04$). При анализе вариантов диастолической дисфункции при различных типах ремоделирования установлено явное доминирование псевдонормального типа и рестриктивного типа ДД ЛЖ при концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ, при ДД ЛЖ с нарушением релаксации преобладал вариант концентрического ремоделирования ЛЖ ($p < 0,05$). Получена достоверная корреляция между рестриктивным типом ДДЛЖ и эксцентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ ($R = 0,41$, $p < 0,05$).

В возникновении проходящих изменений миокардиального кровотока, способствующих формированию «жесткости миокарда», придают нарушениям, которые ассоциируются с недостаточной дилатацией сосудов микроциркуляторного русла при дисфункции эндотелия. Нами проведена оценка частоты встречаемости и вариантов диастолической дисфункции у пациентов с различными формами нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий в основных группах. В группе СД+АГ при недостаточном приросте диаметра плечевой артерии ($n=38$) в 32 случаях выявлена ДДЛЖ по типу аномальной релаксации, в 6 – псевдонормальный тип ДД ЛЖ; при отсутствии прироста диаметра плечевой артерии ($n=10$) – лишь в 2 случаях диагностирован I тип ДД ЛЖ, в 8 – II тип нарушения ДФЛЖ.

У пациентов АГ+ИБС+СД при ЭЗВД менее 10% ($n=25$) – у 18 человек выявлена ДД ЛЖ I типа, у 7 – II типа; при отсутствии прироста диаметра ПА ($n=13$) в 3 наблюдениях – ДДЛЖ по типу аномальной релаксации, в 6 – псевдонормальный тип, у 4 пациентов – рестриктивный тип; при патологической вазоконстрикции ПА ($n=9$) в 7 случаях выявлен III тип, у 2 пациентов – II тип ДД ЛЖ.

Мы обнаружили обратную корреляционную зависимость между ЭЗВД ПА и тяжестью нарушения диастолической функции ЛЖ ($R = -0,45$; $p < 0,04$). Так, в группе СД+АГ при ДДЛЖ в виде аномальной релаксации значение ЭЗВД достоверно выше, чем у пациентов при псевдонормальном типе ДД ЛЖ, соответственно: $7,3 \pm 2,5\%$ и $4,9 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$). Аналогичная направленность отмечена в группе пациентов с АГ+ИБС+СД: более низкий показатель ЭЗВД ПА зарегистрирован у больных с III типом ДД ЛЖ ($0,6 \pm 1,1\%$) в сравнении с числовыми значениями данного показателя у больных при ДД ЛЖ I типа ($4,2 \pm 0,8\%$), ДД ЛЖ II типа ($2,9 \pm 1,1\%$), ($p < 0,05$).

В группе с рестриктивным типом ДДЛЖ 90,9% пациентов имели атеросклеротические бляшки в ОСА по сравнению с пациентами с нарушением релаксации, в группе которых атеросклеротические бляшки имели 52,4%, $p < 0,05$. Получена отрицательная корреляционная связь толщины КИМ ОСА и показателя ДД ЛЖ E'/A' – $R = -0,56$ ($p < 0,05$), положительная корреляция толщины КИМ ОСА и показателя ДД ЛЖ E/E' – $R = 0,51$ ($p < 0,05$).

Мы провели оценку параметров холтеровского мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста у пациентов основной группы II (АГ+ИБС+СД) при различной степени выраженности диастолической дисфункции ЛЖ – таблица 14.

Толерантность к физической нагрузке преобладала у больных с ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с ДД ЛЖ по рестриктивному типу, $p < 0,05$.

У пациентов основной группы II при рестриктивном типе ДД ЛЖ эпизоды БИМ отмечены в 90,9% случаях с преобладанием количества и продолжительности эпизодов БИМ при сопоставлении с теми же данными у больных при I типе ДДЛЖ, $p < 0,05$.

В группе пациентов с рестриктивным типом нарушения диастолической функции ЛЖ мы получили корреляционную связь между суточной ишемией миокарда и IVRT ($R=0,58$, $p < 0,02$), DT ($R=0,56$, $p < 0,01$); между временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению ST и соотношением E'/A' ($R=-0,62$, $p < 0,02$); между максимальной глубиной депрессии ST сегмента и IVRT ($R=0,51$, $p < 0,03$), DT ($R=0,49$, $p < 0,03$).

Таблица 14

Сравнительный анализ показателей холтеровского мониторирования и нагрузочного теста в основной группе II при различных типах диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель	Типы диастолической дисфункции левого желудочка		
	тип I	тип II	тип III
Число наблюдений	21	15	11
Наличие БИМ; n/%	13/62%*	11/73,3% [~]	10/90,9%**
Количество БЭИМ	1,6±0,6*	2,1±0,43 [~]	2,5±0,5
Количество БИМ	1,8±0,3*	2,1±0,5	2,8±0,5
Продолжительность всех эпизодов	33,1±3,2*	37,6±2,4	46,4±2,7**
	БЭИМ	12,7±2,3	13,2±1,7
	БИМ, мин	20,1±2,1*	25,6±2,2
Глубина депрессии ST средняя	1,23±0,4	1,35±0,2	1,43±0,4
	максимальная, мм	1,4±0,2*	1,8±0,3
Среднее ЧСС в начале БЭИМ	118±2,4	114±1,6	108±1,8
	в начале БИМ, уд/мин	107±2,9*	102±3,1
ДП, усл. ед.	230±4,5*	218±3,3 [~]	186,5±3,5**
Пороговая мощность, Вт	89,5±2,8*	76,7±1,8 [~]	67,5±2,3**
Время нагрузки, мин	9,8±0,8*	8,6±0,5 [~]	6,8±0,7**
Число отведений с ↓ST сегмента	3,5±0,4*	4,4±0,2	6,7±0,3**

Примечание: ДП – двойное произведение; СИМ – суточная ишемия миокарда (продолжительность всех эпизодов ишемии за сутки); БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда; БИМ – безболевого ишемия миокарда; ↓ST сегмента – ишемическое смещение ST сегмента; различия достоверны: * – $p_{I-III} < 0,05$; ** – $p_{II-III} < 0,05$; [~] – $p_{I-II} < 0,05$.

Таким образом, частота и выраженность диастолической дисфункции ЛЖ достоверно преобладала у больных основных групп I (АГ+СД) и II (АГ+ИБС+СД). При анализе типов ДДЛЖ более выраженные диастолические расстройства регистрировались у пациентов с нарушением углеводного обмена: в группе АГ+СД+ИБС выявлена ДД ЛЖ по II и III типам в 55,3% случаях, что достоверно выше в сравнении с группой АГ+ИБС без нарушения углеводного обмена – в 39,1%, $\chi^2 = 5,3$, $p < 0,05$. Полученные результаты связываем не только с влиянием гипергликемии, формированием дезадаптивных форм ремоделирования ЛЖ при СД2, нарастающими проявлениями коронарной недостаточности, но и нарушением функции сосудистого

эндотелия. Правомерно предположить, что выраженность эндотелиальной дисфункции у больных СД2 с учетом характера течения заболевания, наличия АГ и факторов общего сердечно-сосудистого риска способствует прогрессированию диастолических нарушений ЛЖ, предопределяя неблагоприятный вариант течения ХСН. Что подтверждало возрастание частоты регистрации ХСН и ФК ХСН при увеличении степени ДД ЛЖ, установлена выраженная корреляционная связь – $R=0,820$; $p<0,02$.

Клиническая значимость гомоцистеина и полиморфизма генов ферментов фолатного цикла в прогнозе сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа с сопутствующей артериальной гипертензией и ИБС

В основной группе I уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с нарушением ДФ по типу аномальной релаксации составил – $13,4\pm 4,8$ мкмоль/л, с псевдонормальным типом ДДЛЖ – $18,3\pm 2,5$ мкмоль/л ($p<0,5$). В основной группе II наиболее высокий уровень ГЦ наблюдался у пациентов с рестриктивным типом ДД ЛЖ – $24,3\pm 2,8$ мкмоль/л и достоверно превышал числовое значение аналогичного показателя при вариантах ДДЛЖ по типу аномальной релаксации и псевдонормальном типе (соответственно, $16,9\pm 3,4$ мкмоль/л и $19,6\pm 4,8$ мкмоль/л, $p<0,05$).

При анализе уровня ГЦ в группах между пациентами с наличием и отсутствием ДДЛЖ получено достоверное межгрупповое различие по числовому значению: в группе контроля при наличии ДДЛЖ средний уровень ГЦ составил $13,52\pm 3,4$ мкмоль/л, у пациентов без нарушения ДФЛЖ – $8,9\pm 2,4$ мкмоль/л; в группе сравнения I при псевдонормальном типе ДДЛЖ – $13,5\pm 4,7$ мкмоль/л, при отсутствии ДДЛЖ – $9,8\pm 3,8$ мкмоль/л, $p<0,5$. Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и наличием диастолической дисфункции ЛЖ ($R=0,42$, $p<0,02$), уровнем гомоцистеина и рестриктивным типом ДД ($R=0,51$, $p<0,03$).

Анализ диагностической ценности изменения уровня гомоцистеина сыворотки крови в диагностике ДДЛЖ I типа относительно ДДЛЖ II-III типов у пациентов группы ИБС+АГ+СД представлены на рисунке 2.

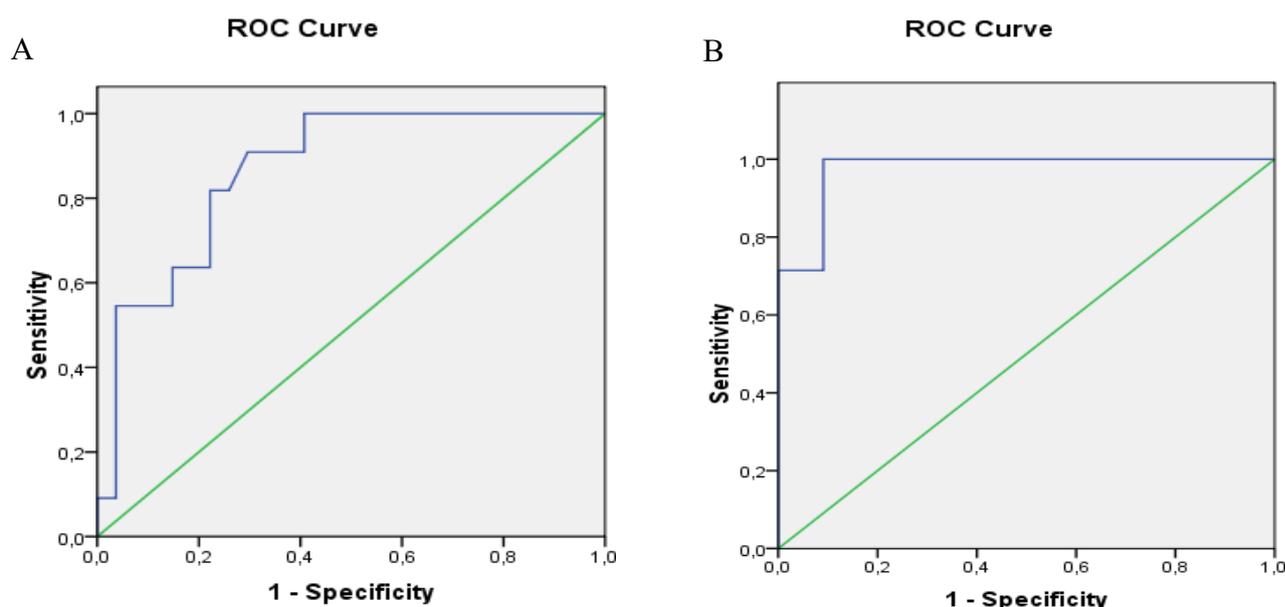


Рис. 2. Характеристическая кривая (ROC-кривая) диагностической ценности определения гомоцистеина для предсказания увеличения степени тяжести ДДЛЖ у пациентов с АГ+ИБС+СД

Площадь под кривой (ROC Area \pm S.E.) для гомоцистеина (ДДЛЖ I и II типы) составила 0,867 \pm 0,059 (95% ДИ 0,752-0,982, p<0,001). Повышение сывороточного уровня гомоцистеина у пациентов группы АГ+ИБС+СД выше 18,05 мкмоль/л ассоциировано с развитием ДД ЛЖ II типа (чувствительность 81,8% и специфичность 77,8%). Качество модели – очень хорошее – рис.2А.

Площадь под кривой (ROC Area \pm S.E.) для гомоцистеина (ДДЛЖ II и III типы) составила 0,974 \pm 0,033 (95% ДИ 0,000-1,000, p<0,001). Повышение сывороточного уровня гомоцистеина у пациентов группы АГ+ИБС+СД выше 22,10 мкмоль/л ассоциировано с развитием ДД ЛЖ III типа (чувствительность 90,9% и специфичность 85,6%). Качество модели – очень хорошее – рис.2В.

Анализ показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным тканевой доплерографии установил умеренную отрицательную корреляционную связь соотношения E'/A' с уровнем гомоцистеина в основной группе I (R=-0,34, p<0,0089) и основной группе II (R=-0,38, p=0,0076); положительную связь с показателем E/E' в основной группе I (R=0,31, p=0,0218) и в основной группе II (R=0,32, p=0,0095).

Результаты исследования полиморфизма генов ферментов, ассоциированных с обменом гомоцистеина у пациентов групп АГ+ИБС и группы контроля представлены в таблице 15. У пациентов с нарушением углеводного обмена достоверно чаще, чем у здоровых лиц и лиц группы сравнения, встречался как гомозиготный генотип MTHFR 667 TT (19% в основной группе II, 8,7% в группе сравнения II и 7,5% в группе контроля), p<0,05, так и гетерозиготный вариант полиморфизма MTHFR 667 CT (53,2% в основной группе II, 47,8% в группе сравнения II и 27,5% в группе контроля), p<0,05. Нейтральный генотип MTHFR 667 CC наоборот достоверно чаще регистрировался в группе контроля (65%), чем в основной группе II (27,8%) и в группе сравнения II (43,5%), p<0,05. Аналогичным образом у пациентов с АГ+ ИБС+ СД достоверно чаще, чем у здоровых лиц и лиц группы сравнения, встречался патологический гомозиготный генотип MTHFR 1298 CC (12,7% в основной группе II, 6,5% в группе сравнения II и 5% в группе контроля), p<0,05; в то же время гетерозиготное носительство генотипа MTHFR 1298 AC регистрировалось чаще у лиц контрольной группы (52,5%), чем у пациентов основной группы II (27,7%) и группы сравнения II (34,7%), p<0,05. Не установлено достоверных различий встречаемости нейтрального генотипа MTHFR 1298 AA в группах.

Таблица 15

Частота встречаемости генов фолатного цикла в группах пациентов

Полиморфизм гена	Генотип	Основная группа II (n=47)	Группа сравнения II (n=46)	Группа контроля (n=40)
MTHFR C667 T (Ala 122Val)	TT*	19%	8,7%	7,5%
	CT	53,2%	47,8%	27,5%
	CC	27,8%	43,5%	65%
MTHFR A1298C (Glu 429Ala)	CC	12,7%	6,5%	5%
	AC	27,7%	34,7%	52,5%
	AA	59,6%	58,8%	42,5%
MTR A2756G (Asp 919 Gly)	GG	4,3%	5,6%	5,0%
	AG	34%	32%	32,5%
	AA	61,7%	62,4%	62,5%
MTRR A66G (Ile22Met)	GG	42,6%	43,5%	40%
	AG	43%	45,6%	47,5%
	AA	14,4%	10,9%	12,5%

Примечание: * – цветом выделен полиморфный аллель

У пациентов, имевших генотип ТТ гена МТНFR С667, уровень гомоцистеина в сыворотке крови существенно превышал таковой у носителей генотипа СС (10,7±0,5 мкмоль/л и 7,9±0,3 мкмоль/л у здоровых пациентов, p<0,05; 19,7±0,6 мкмоль/л и 14,3±0,5 мкмоль/л у пациентов АГ+ИБС+СД, p<0,03). У носителей гетерозиготного генотипа СТ уровень гомоцистеина в сыворотке крови достоверно не отличался от носителей генотипов СС и ТТ (8,7±0,5 мкмоль/л, 10,7±0,5 мкмоль/л и 7,9±0,3 мкмоль/л у здоровых пациентов; 16,3±0,6 мкмоль/л, 19,7±0,6 мкмоль/л и 14,3±0,5 мкмоль/л у пациентов АГ+ ИБС+СД).

Анализ частот встречаемости генотипов в зависимости от выраженности диастолических нарушений ЛЖ обнаружил прямую взаимосвязь степени тяжести ДД ЛЖ с частотой встречаемости генотипа ТТ полиморфного локуса С677Т гена МТНFR (I тип – 9,5%, II тип – 20% и III тип – 36,3% соответственно, p<0,05) и генотипа СС полиморфного гена МТНFR А1298С (I тип – 4,8%, II тип – 13,3% и III тип – 27,2% соответственно, p<0,05). Генотип СС гена МТНFR С667Т, напротив, чаще регистрировался у пациентов с I типом ДД ЛЖ (38,1%), по сравнению с пациентами, имеющими псевдонормальный (20%) и рестриктивный (18,2%) типы ДДЛЖ, p<0,05. Частота встречаемости нейтрального генотипа АА гена МТНFR А1298С превалировала в группе больных с ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации – 71,4% по сравнению с пациентами с псевдонормальным (53,3%) и рестриктивным типом ДД ЛЖ (45,4%).

Анализ полиморфных аллелей генов МTR А2756G и МTRR А66G не выявил значимых различий как в популяции больных, так и здоровых пациентов, не установлено связи с выраженностью диастолической дисфункции левого желудочка.

Таким образом, установлена зависимость частоты регистрации и тяжести ДДЛЖ от уровня гомоцистеина сыворотки крови. Доказана связь гипергомоцистеинемии и тяжести диастолической дисфункции ЛЖ с частотой встречаемости патологического гомозиготного генотипа ТТ полиморфного гена МТНFR С677Т и патологического варианта СС полиморфного гена МТНFR А1298С, что позволяет использовать их для индивидуализации степени риска и прогнозирования тяжести данных расстройств у больных СД при сопутствующих АГ и ИБС.

Математическая модель для определения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка

С целью построения модели, позволяющей прогнозировать риск развития хронической сердечной недостаточности провели многофакторный регрессионный анализ пошаговым методом. При анализе переменных, вошедших в модель, ориентировались по их уровню значимости и отсутствию тесной корреляционной связи факторов-предикторов друг с другом, по показателям толерантности и VIF (variance inflation factor). Переменные, вошедшие в модель: ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, гомоцистеин сыворотки крови, полиморфизмы генов фолатного цикла МТНFR:677 С>Т, МТНFR:1298 А>С (таблица 16). Данная программа апробирована у 188 пациентов в возрасте до 60 лет с установленным диагнозом СД2 в сочетании с АГ и ИБС.

Модель риска хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса ЛЖ имеет вид:

$$y = 0,5118 \times X_1 + 0,5131 \times X_2 + 0,3399 \times X_3 + 0,7678 \times X_4 + 0,3527;$$

где Y – критерий риска развития сердечной недостаточности, X₁ – полиморфизм гена МТНFR:С677Т (при СС X₁=1, при СТ X₁ = 2, при ТТ X₁ = 3); X₂ – полиморфизм гена МТНFR:А1298С (при АА X₂=1, при АС X₂ = 2, при СС X₂ = 3); X₃ – уровень

гомоцистеина (для мужчин от 5 до 15 мкмоль/л $X_3=0$, выше 15 мкмоль/л $X_3 = 1$; для женщин от 5 до 12 мкмоль/л $X_3=0$, выше 12 мкмоль/л $X_3 = 1$); X_4 – расчетный показатель ремоделирования ЛЖ (при нормальной геометрии и концентрическом ремоделировании ЛЖ $X_4=0$, при эксцентрической гипертрофии и концентрической гипертрофии ЛЖ – $X_4 = 1$).

Таблица 16

Результаты регрессионного анализа

N=47	Итоги Гребневой регрессии для зависимой переменной: Риск I=0,10000 R= 0,92062149 R2=0,84754393 Скоррект.R2= 0,83801543 F(4,64)=88,948 p<0,0000 Станд. ошибка оценки: 0,38377					
	БЕТА	Станд.ош. БЕТА	В	Станд.ош.В	t (64)	p-уров.
Св.член			0,352730	0,155421	2,269508	0,026615
МТНFR:677 C>T	0,389257	0,052404	0,511769	0,068898	7,427933	0,000000
МТНFR:1298 A>C	0,385968	0,049961	0,513089	0,066416	7,725411	0,000000
Гомоцистеин_кат	0,140426	0,056176	0,339931	0,135987	2,499730	0,015003
ИММ ЛЖ и ТС ЛЖ_кат	0,296910	0,059301	0,767759	0,153341	5,006862	0,000005

Раннее выделение среди пациентов при сохраненной фракции выброса левого желудочка лиц с высоким риском прогрессирования сердечной недостаточности позволит целенаправленно определить оптимальную немедикаментозную и лекарственную профилактику. Модель риска имеет высокую информационную значимость (коэффициент детерминации $R^2=0,84754393$) и статистическую ценность ($F(4,64)=88,948$; $p<0,000$).

Клинико-инструментальный анализ показателей ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения

Сравнительный анализ нарушений ритма в анализируемых группах представлен в таблицах 17 и 18.

Таблица 17

Особенности нарушений сердечного ритма у больных ИБС при наличии/отсутствии сахарного диабета

Показатель	Основная группа II	Группа сравнения II
Число пациентов, n	47	46
Число больных с НРС, n	47	45
Число больных только с НЖНР, n	–	7
Число больных с ЖНР, n/%	47/100	38/82,6
в т.ч. сочетание НЖНР и ЖНР, n	28	23
<i>анализ желудочковой экстрасистолии</i>		
I градации, n/%	4/8,5*	9/19,55
II градации, n/%	8/17	9/19,55
III градации, n/%	18/38,3*	13/28,3
IV-V градаций, n/%	17/36,2*	7/15,2

Примечание: НРС – нарушения ритма сердца; НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; n – число больных, имеющих данный признак; % – процент от числа больных данной группы; * – $p<0,05$ – различие достоверно.

**Нарушения сердечного ритма у больных артериальной гипертензией
при наличии/отсутствии сахарного диабета**

Показатель	Основная группа I	Группа сравнения I	Группа контроля
Число пациентов, n	48	47	40
Число больных с НРС, n	47	45	16
Число больных только с НЖНР, n	10	19	9
Число больных с ЖНР, n/%	38/79,2	26/55,3*	7/17,5*
в т.ч. сочетание НЖНР и ЖНР, n	15	14	3
<i>анализ желудочковой экстрасистолии</i>			
I градации, n/%	6/12,5	9/19,1	7/17,5
II градации, n/%	11/22,9	9/19,1	-
III градации, n/%	14/29,2	7/15*	-
IV-V градаций, n/%	7/14,6	1/2,1	-

Примечание: НРС – нарушения ритма сердца; НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; n – число больных, имеющих данный признак; /% – процент от числа больных данной группы; * – $p < 0,05$ – различие достоверно.

Установлена высокая частота регистрации желудочковых нарушений ритма (ЖНР) в группе больных СД+ (АГ+СД, АГ+ИБС+СД) - 89,5% против 68,8% в группе без СД (АГ без СД, АГ+ИБС без СД), $p < 0,05$; ЖЭ высоких градаций (политопная, групповая, ранняя) преобладала у больных СД2 в сравнении с больными без СД2 - 58,9% и 30,1%, $p < 0,05$. Частота регистрации ЖЭ III градации (38,3%) и ЖЭ IV-V градации (36,2%) преобладала в группе больных СД+ИБС+АГ в сравнении с другими группами, $p < 0,05$.

Особое внимание обращает сопоставимость частоты выявления желудочковой аритмии у больных в группах ИБС+АГ без СД (82,6%) и АГ+СД (79,2%), подобная направленность отмечена при анализе ЖЭ III градации (28,3% и 29,2%) и ЖЭ IV-V градаций (15,2% и 14,6%), что подтверждает основание рассматривать СД и как серьезный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, и как своеобразное сердечно-сосудистое заболевание.

По данным нашего исследования, у всех пациентов в группах СД+ и СД- при концентрической гипертрофии ЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ отмечены желудочковые аритмии, в большинстве, ЖЭ III-V градаций ($p < 0,05$), в то время как при концентрическом ремоделировании регистрировались с одинаковой частотой ЖЭ различных градаций I-V, сопоставимы по частоте лиц без ЖНР, соответственно, 25,7% и 24,3%.

Нейрогенная регуляция сердца в связи с диабетической вегетативной нейропатией имеет особые изменения. У больных с нарушением углеводного обмена во всех случаях диагностированы нарушения нейрогуморальной регуляции, характеризующиеся преимущественным доминированием симпатической активности в вегетативном дисбалансе ($SDNN = 36,3 \pm 2,3$ мс, $LF/HF = 4,71 \pm 0,48$ усл.ед., $VB50 = 8,8 \pm 2,6\%$), в группе больных без СД данные изменения выявлены только в 52,7% случаях ($SDNN = 44,2 \pm 6,7$ мс, $LF/HF = 2,93 \pm 0,64$ усл.ед., $VB50 = 15,3 \pm 3,2\%$).

При анализе показателей турбулентности сердечного ритма (TRC) патологические значения $TS < 2,5$ мс/RR и $TO > 0\%$ достоверно чаще регистрировались в группе СД+ (20% и 15,3%), чем в группе СД - (12,5% и 9,4%), $p < 0,05$. Установлена достоверная разница регистрации патологических значений TO и TS с ЖЭ III-V градаций и ЖЭ I-II

градаций в группе больных СД+, соответственно: 19,6% и 26,8% против 6,9% и 6,9% ($p < 0,05$). Все это свидетельствует о неоднозначности вегетативной направленности, предопределяет учитывать другие составляющие электрической нестабильности сердца в оценке риска неблагоприятного прогноза.

Выявлена обратная корреляционная связь средней силы значений ТО с ФВ ЛЖ ($R = -0,497$; $p < 0,05$), TS с ФВ ЛЖ ($R = 0,419$; $p < 0,05$). Наиболее убедительная корреляционная связь параметров ТРС установлена с показателями диастолической функции левого желудочка: ТО с E'/A' ($R = 0,527$; $p < 0,05$), E/E' ($R = 0,578$; $p < 0,05$); TS с E'/A' ($R = 0,521$; $p < 0,05$), E/E' ($R = 0,543$; $p < 0,05$).

При проведении многофакторного анализа заслуживает внимание полученная связь ЭЗВД плечевой артерии с показателями вариабельности ритма сердца (BPC): SDNN ($R = 0,572$; $p < 0,05$), LF/HF ($R = -0,581$; $p < 0,03$), в то же время достоверной связи между ЭЗВД ПА и параметрами ТО ($R = 0,242$; $p < 0,14$); TS ($R = 0,283$; $p < 0,15$) не установлено.

Установлена зависимость между показателями наклона турбулентности и показателями BPC: SDNN ($R = 0,563$; $p < 0,01$) и LF/HF ($R = 0,486$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать патологические показатели ТРС наряду с показателями BPC как возможные предикторы неблагоприятных тахиаритмий.

Таким образом, процессы электрофизиологического ремоделирования у больных с нарушением углеводного обмена происходят параллельно с процессами структурно-геометрического ремоделирования миокарда. Ведущая роль в развитии принадлежит автономной кардиальной нейропатии. Доказано патогенетическое значение нарушений вегетативного баланса в прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ и вазомоторной дисфункции эндотелия артерий у больных с нарушением углеводного обмена. Для профилактики аритмических осложнений у больных СД2 необходим комплексный подход в стратификации маркеров риска.

Клинико-инструментальная оценка патофизиологического субстрата электрической нестабильности сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: комбинация предикторов риска в оценке неблагоприятного прогноза

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) зарегистрированы у 45 (19,7%) пациентов из 228, находившихся под наблюдением. В группе контроля ($n = 40$) патологических значений СУ-ЭКГ не выявлено. У больных СД2 ($n = 95$) замедленная фрагментация в конце фильтрованного комплекса QRS выделена в 29 (30,5%) случаях, у больных без нарушения углеводного обмена СД- ($n = 93$) наблюдали у 16 (17,2%) пациентов. Отмечено, что в группах с коронарной недостаточностью частота регистрации ППЖ выше: в основной группе I и основной группе II (соответственно, 14,6% и 46,8%; $p < 0,03$); группе сравнения I и группе сравнения II (соответственно, 6,4% и 28,3%; $p < 0,05$). Подтверждением значимости повторяющихся эпизодов ишемии на проведение электрических сигналов и формирование фрагментированной желудочковой активности могут служить данные анализа ХМ ЭКГ – таблица 19.

При наличии ППЖ+ количество БЭИМ и количество БИМ, их продолжительность достоверно выше в сравнении с больными без ППЖ- как в основной группе II, так и в группе сравнения II, $p < 0,05$. Получена корреляционная связь максимальной глубины депрессии ST сегмента с продолжительностью низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS LAN Fd ($R = 0,608$; $p < 0,05$), с продолжительностью фильтрованного комплекса QRS HF QRS-Dauer ($R = 0,557$; $p < 0,05$).

Таблица 19

Анализ ишемических эпизодов и желудочковой экстрасистолии в группах больных ИБС

Показатели	Основная группа II		Группа сравнения II	
	ППЖ+ n=22	ППЖ- n=25	ППЖ+ n=13	ППЖ- n=33
количество БИМ	3,2±0,4	1,5±0,2*	1,9±0,2 **	1,1 ± 0,4*
БЭИМ	2,7 ±0,3	1,2 ±0,2*	2,6 ±0,3	0,84 ±0,4*
продолжительность мин				
БИМ	39,9±4,4	19,6±0,4*	29,6±0,4**	10,5±1,2*
БЭИМ	21,2±1,4	12,3±1,6*	18,3±1,1	6,33±1,4*
всех эпизодов	53,9±2,3	32,2±0,7*	46,7±0,7	16,2±2,5*
глубина депрессии ST				
средняя, мм	1,62±0,2	1,32±0,2	1,6±0,3	1,24±0,2
максимальная, мм	2,6±0,2	1,73 ±0,15*	2,2±0,15	1,5±0,1*
среднее ЧСС, уд/мин				
в начале БИМ	95,5±1,4	99,8±1,2	101,8±1,3	114±2,2*
в начале БЭИМ	105 ±1,6	113±2,6	112±2,1	127±1,9*
ЖНР градаций I - II, n	3	9*	3	15*
III, n	5	13*	4	9
IV-V, n	14	3*	6	1*

Примечание: БИМ – безболевого ишемия миокарда; БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; * – $p < 0,05$ – различия показателей достоверны между больными ППЖ+ и ППЖ-; ** – $p < 0,05$ – различия достоверны между показателями основной группы II и группы сравнения II.

При анализе градаций ЖНР прослеживалась закономерность: из 17 пациентов основной группы II с ЖЭ IV-V градаций у 14 (82,4%) выявлены ППЖ, в группе сравнения II у 6 из 7 больных с ЖЭ IV-V градаций выделена фрагментированная желудочковая активность в конце комплекса QRS. Данные корреляционного анализа указывают на значимую связь продолжительности фильтрованного комплекса HF QRS-Dauer и ЖЭ IV-V градаций ($R = 0,594$; $p < 0,05$). Отмечена связь ЖЭ IV-V градаций с продолжительностью низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS LAN Fd ($R = 0,547$; $p < 0,05$).

Структурные изменения кардиомиоцитов при прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ способствовали увеличению частоты регистрации поздних потенциалов сердца как у больных ИБС при наличии СД (при I типе ДДЛЖ – 9,1%, при III типе ДДЛЖ – 81,8%, $\chi^2 = 8,6$, $p < 0,05$), так и при отсутствии СД (при I типе ДДЛЖ – 9,8%, при III типе ДДЛЖ – 66,7%, $\chi^2 = 4,3$, $p < 0,05$), но у пациентов с СД2 отмечено достоверное преобладание при рестриктивном типе ($p < 0,05$).

В собственном исследовании число пациентов с удлинением интервала QTc (более 440 мс) было статистически значимо выше при наличии СД2 (38,9%) по сравнению с группой без СД (22,6%) и лицами контрольной группы (5%), $p < 0,05$. Достоверно выше в группе СД2 частота выявления лиц с dQTc более 50 мс (29,5%) в сравнении с таковой у пациентов без СД (6,4%) и контрольной группой (0%). Получена убедительная положительная корреляционная связь длительности интервала QTc с показателем HbA1c ($R = 0,58$, $p < 0,05$). В ходе анализа QT в группах с наличием ИБС установлена зависимость продолжительности СИМ с QTd ($R = 0,614$; $p < 0,05$), продолжительности безболевого ишемия миокарда с QTd ($R = 0,598$; $p < 0,05$).

У больных СД2 с рестриктивным типом диастолической дисфункции доля лиц с интервалом QTc более 440 мс – 81,8% и дисперсией QTc более 50 мс – 72,7%, что достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с

псевдонормальным типом (соответственно, 60% и 53,3%) и типом аномальной релаксации (соответственно, 47,6% и 28,6%), $p < 0,05$.

Полученные тесные корреляционные связи дисперсии скорректированного интервала Q-T с показателями СУ-ЭКГ, прежде всего с продолжительностью фильтрованного QRS комплекса – HF QRS-Dauer – $R=0,5574$, при $p < 0,05$; а так же между QT_d и градациями ЖНР – $R=0,6642$, $p < 0,001$, убедительно демонстрируют целесообразность более широкого клинического использования данных показателей в качестве предикторов и маркеров степени риска опасных для жизни аритмий у больных СД2 с сопутствующими АГ и ИБС.

Клинико-инструментальное обоснование терапии с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II: влияние на маркеры прогрессирования атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа

Полный курс лечения олмесартаном в группе АГ+СД прошли все 25 пациентов, при этом отмечалась хорошая переносимость и высокая приверженность к лечению, на субъективное улучшение указывали 92% пациентов к концу 40-недели терапии. В группе лозартана субъективное улучшение отметили 74% пациентов, у 26% сохранялись жалобы на головную боль, снижение работоспособности, 1 пациент в связи с развитием стойкого кашлевого рефлекса переведен в группу олмесартана.

К 16 неделе терапии в I подгруппе (+лозартан) достижение целевого АД отмечалось у 20 (87 %) больных по САД и у 21 (91%) по ДАД, причем в 2 случаях отмечался феномен «ускользания». Во II подгруппе (+олмесартан) достижение целевых значений САД у 23 (90%) человек и ДАД у 24 (96%) пациентов ($p < 0,05$) отмечалось раньше – на 12 неделе лечения – без развития феномена «ускользания».

К концу 40-й недели лечения улучшение показателей офисного АД сопровождалось положительной динамикой суточного профиля АД – таблица 20.

По данным СМАД через 40 недель на фоне терапии в обеих подгруппах выявлено достоверное снижение среднесуточных САД и ДАД, дневных и ночных значений САД и ДАД, однако количественные значения анализируемых показателей во 2-й подгруппе в сравнении с 1-й подгруппой достоверно ниже, $p < 0,05$.

Таблица 20

Динамика показателей СМАД у больных СД 2 и АГ на фоне проводимой терапии

Показатели		Подгруппа 1 (+лозартан)	Подгруппа 2 (+олмесартан)
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	исходно	154,3±8,7*	154,5±8,5*
	ч/з 40 недель	137,2±2,5	129,1±3,3
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	исходно	89,2±7,1*	89,4±6,7*
	ч/з 40 недель	81,2±3,5	78,2±4,1
Среднедневное САД, мм рт.ст.	исходно	163,4±2,8*	164,3±1,9*
	ч/з 40 недель	139,4±3,2	131,2±3,2
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	исходно	96,5±2,2*	96,7±3,2*
	ч/з 40 недель	83,4±2,4	81,7±2,5
Среднечасовое САД, мм рт.ст.	исходно	138,9±4,8*	139,5±4,3*
	ч/з 40 недель	127,2±2,3	119,7±2,3
Среднечасовое ДАД, мм рт.ст.	исходно	82,7±2,8*	83,4±1,5*
	ч/з 40 недель	73,2±2,5	68,6±1,7
Суточная вариабельность САД, мм рт.ст.	исходно	20,9±2,7*	21,3±1,5*
	ч/з 40 недель	16,5±1,8	15,8±1,5

Продолжение таблицы 20

Показатели		Подгруппа 1 (+лозартан)	Подгруппа 2 (+олмесартан)
Суточная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	исходно ч/з 40 недель	15,3±2,2* 13,5±0,9	15,6±2,7* 8,9±1,1**
Индекс времени гипертензии САД за 24 часа, %	исходно ч/з 40 недель	78,9±4,7* 41,5±5,2	80,3±4,9* 31,8±4,2**
Индекс времени гипертензии ДАД за 24 часа, %	исходно ч/з 40 недель	67,5±2,8* 32,6±2,8	65,8±4,5* 21,3±1,8**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст/ч	исходно ч/з 40 недель	28,2±3,9* 13,4±1,7**	29,4±3,5 9,8±1,3
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст/ч	исходно ч/з 40 недель	17,5±4,3* 7,9±2,3	17,9±4,2* 6,7±1,4

Примечание: * – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии; ** – различия достоверны через 40 недель терапии между подгруппами 1 и 2.

Олмесартан обеспечил нормализацию показателей суточного профиля у 68% больных (94,4% от числа пациентов с патологическим циркадным ритмом), что достоверно выше, чем в группе лозартана, где улучшение достигнуто в 56,5% наблюдений (72,2% от числа пациентов с исходно патологическим циркадным ритмом).

Мы оценили динамику показателей вазомоторной функции эндотелия у больных СД 2 и АГ на фоне курсовой терапии лозартаном и олмесартаном – таблица 21.

Таблица 21

**Влияние олмесартана на показатели пробы с реактивной гиперемией
у больных основной группы I**

Показатели	До терапии олмесартаном		Через 40 недель терапии	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	4,2±0,18	4,51±0,11**	4,35±0,17*	4,98±0,11**
Vps, м/с	0,67±0,04	0,75±0,06	0,65±0,05	0,92±0,04**
Ved, м/с	0,12±0,05	0,15±0,03	0,13±0,06	0,18±0,02
TAMX, м/с	0,13±0,03	0,31±0,06**	0,14±0,02*	0,45±0,05**
ЭЗВД ПА, %	7,3±2,1%**		14,5±0,11%**	

**Влияние лозартана на показатели пробы с реактивной гиперемией
у больных основной группы I**

Показатели	До терапии лозартаном		На фоне терапии	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	4,2±0,18	4,51±0,11**	4,36±0,18	4,83±0,12*
Vps, м/с	0,67±0,04	0,75±0,06	0,65±0,05	0,89±0,04*
Ved, м/с	0,12±0,05	0,15±0,03	0,12±0,06	0,16±0,03*
TAMX, м/с	0,13±0,03	0,31±0,06**	0,14±0,02	0,37±0,04*
ЭЗВД ПА, %	7,3±2,1%**		10,8±0,05%	

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; * – p<0,05 – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы, ** – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии.

ЭЗВД к концу курсовой терапии в подгруппе олмесартана составила 14,5±0,11%, в подгруппе лозартана – 10,8±0,05% (p<0,05). Количество больных с вазодилатацией плечевой артерии более 10% к концу курсовой терапии в группе олмесартана было достоверно больше (72%), чем в группе лозартана (56,6%), p<0,05. К концу 40 недели

терапии в группе олмесартана отмечался патологический вариант в виде недостаточной вазодилатации у 28% пациентов, в группе лозартана – недостаточная вазодилатация сохранилась у 39%, отсутствие прироста у 4,3% пациентов, вазоконстрикторной реакции не отмечалось ни в одной группе.

Мы выявили корреляционную связь между динамикой значений потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и ИВ ДАД₂₄ ($R=-0,65$, $p<0,002$), циркадным индексом ($R=0,52$, $p<0,03$), что указывает на важную патогенетическую зависимость улучшения сосудодвигательной функции с механизмом коррекции циркадной вариабельности АД на фоне олмесартана.

Считаем, что лучший эффект олмесартана связан с фармакокинетическими особенностями препарата: неконкурентной связью с АТ1-рецепторами, наибольшим сродством с АТ1-рецепторами за счет домена «двойной» цепи, более высоким показателем индекса Т/Р (отношение уровня АД последнего часа суточного периода действия к максимальному уровню снижения АД в течение того же периода времени), что и обеспечило наиболее высокий гипотензивный эффект в разном диапазоне титрации доз, значимую динамику циркадного профиля АД при высоком комплаенсе.

В основной группе II (АГ+ИБС+СД) мы анализировали динамику клинических проявлений стенокардии, сосудодвигательной функции эндотелия артерий на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II – лозартана (1 подгруппа) и олмесартана (2 подгруппа).

Результаты клинического наблюдения за пациентами к концу 24 нед терапии в 1 подгруппе (+лозартан) показали положительную динамику у 10 (43,5%) пациентов: снижение частоты ангинозных приступов (с $14,5\pm 2,4$ до $10,4\pm 1,5$) и количества таблеток нитроглицерина (с $10,5\pm 1,4$ до $8,7\pm 1,4$) пациентов. Через 40 недель терапии увеличение переносимости физической нагрузки получено у 14 (63%) пациентов, снижение ангинозных приступов и количества используемых таблеток нитроглицерина у 17 (72%) пациентов.

Во 2 подгруппе (+олмесартан) субъективную положительную оценку физического состояния к концу 24 недели терапии дали 15 (62,5%) пациентов, к завершению 40-й недели улучшение субъективного физического статуса отмечено у 21 (87,5%) пациента, только 3 (12,5%) больных из данной группы охарактеризовали свое состояние как стабильно удовлетворительное – таблица 22.

Таблица 22

Динамика клинических проявлений стенокардии на фоне терапии

Показатель		1 подгруппа (+лозартан) n=23	2 подгруппа (+олмесартан) n=24
Количество приступов стенокардии за неделю	исходно	14,5±2,4*	15,7±2,5*
	через 24 нед	10,4±1,5	8,5±1,3
	через 40 нед	8,7±1,8	5,3±1,2 [#]
Количество таблеток нитроглицерина за неделю	исходно	10,5±1,4*	10,8±1,5*
	через 24 нед	8,7±1,4	7,3±1,1
	через 40 нед	6,7±1,2	4,2±1,3 [#]

Примечание: * – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недель на фоне курсовой терапии; # – различия достоверны между числовыми значениями 1 подгруппы и 2 подгруппы.

Мы связываем полученный эффект олмесартана в способности лучшего контроля вазомоторной функции эндотелия артерий, который выражался в достоверном увеличении ЭЗВД до $9,0 \pm 1,6\%$ к 24 неделе лечения; до $11,4 \pm 1,6\%$ к 40 неделе терапии; в группе лозартана данные показатели достоверно ниже – $6,8\% \pm 1,5\%$ и $8,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Анализ динамики вариантов ответа на реактивную гиперемия показал, что число больных с улучшением вазомоторной функции в группе лозартана достоверно ниже, чем в группе олмесартана, $\chi^2 = 2,29$, $p < 0,05$ – таблица 23.

Таблица 23

Оценка показателей вазомоторной функции эндотелия на фоне курсовой терапии лозартаном и олмесартаном

Показатель	До лечения		Через 40 недель терапии			
	исходно	после пробы	+лозартан		+олмесартан	
			исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	$3,8 \pm 0,19$	$3,94 \pm 0,11$	$4,1 \pm 0,18$	$4,45 \pm 0,12^{\wedge}$	$4,2 \pm 0,18$	$4,68 \pm 0,12^{\wedge}$
V_{ps} , м/с	$0,62 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,046$	$0,65 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,03^{\wedge}$
V_{ed} , м/с	$0,10 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,05^{\wedge}$
TAMX, м/с	$0,12 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,06^*$	$0,14 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,04^{\wedge}$	$0,14 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,05^{\wedge}$
ЭЗВД, %	$3,7 \pm 1,1\%$		$8,5 \pm 1,4\%^{\wedge}$		$11,4 \pm 1,6\%^{\wedge}$	

Примечание: * – различия достоверны между числовыми значениями исходно и после пробы; \wedge - различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недель на фоне курсовой терапии.

Положительная клиническая динамика параметров коронарной недостаточности была наиболее выражена у пациентов с I-II ФК стенокардии, в то время как в группе пациентов с III ФК сохранялись вазоконстрикторные реакции, по анамнестическим данным перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q.

Нами проведен анализ динамики показателей углеводного и липидного обменов, у больных СД2 на фоне курсовой терапии. В группе АГ+СД отмечена недостоверная динамика снижения гликемии натощак, послепрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина как в подгруппе лозартана, так и олмесартана ($p > 0,05$). Получена слабая отрицательная корреляционная зависимость положительной динамики эндотелийзависимой вазодилатации с гликированным гемоглобином ($R = -0,26$, $p < 0,05$) в подгруппе олмесартана. В группе АГ+ИБС+СД при анализе углеводного и липидного метаболического спектров на фоне курсовой терапии выявлена аналогичная слабая положительная тенденция к 40 неделе лечения. Получена корреляционная зависимость динамики продолжительности БИМ с уровнем гликированного гемоглобина плазмы крови ($R = 0,35$, $p < 0,05$).

Кардиопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа, коррекция предикторов риска неблагоприятного прогноза

Нами проведен сравнительный анализ в основной группе I и II структурно-геометрических параметров ЛЖ и диастолической функции ЛЖ на фоне 40-нед курсовой терапии олмесартаном и лозартаном.

Достоверная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ отмечена как у пациентов группы АГ+СД, так и группы АГ+ИБС+СД на фоне олесартана: уменьшение КДО, соответственно на 9,0% и 7,4%, уменьшение КСО на 12% и 9,6%, увеличение ФВ ЛЖ на 9,1% и 7,9%, при $p < 0,05$; снижение ИММЛЖ на 7,9% и на 6,7%, $p < 0,05$. В подгруппах с использованием лозартана так же выявлена положительная динамика показателей структурно-геометрического ремоделирования, но они были менее выражены, чем в подгруппе олесартана, $p < 0,05$.

Заслуживает внимание динамический анализ наиболее чувствительных параметров диастолической функции ЛЖ, свидетельствующих об улучшении релаксации ЛЖ и его податливости. На фоне курсового лечения олесартаном получено достоверное увеличение соотношения E'/A' до 19,5% при достоверном снижении ретроградной волны Аг спектра легочных вен на 17,5% у больных АГ+СД, $p < 0,05$; у больных АГ+ИБС+СД на фоне увеличения скорости движения фиброзного кольца возросло соотношение E'/A' на 17,8%, величина Аг снизилась на 15,5%, $p < 0,05$. Об улучшении процессов наполнения ЛЖ свидетельствовало снижение соотношения E/E' до 18,8% у больных СД+АГ, до 17,5% у больных СД+АГ+ИБС. В группе лозартана характер изменения показателей Аг, соотношения E'/A' и E/E' имел явную положительную направленность, однако достоверность изменения была менее убедительной, $p < 0,05$.

Улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне лечения лозартаном и олесартаном связываем не только с гемодинамическими эффектами улучшения циркадной вариабельности АД и снижения постнагрузки (корреляционная зависимость динамики соотношения E'/A' от индекса времени гипертензии по ДАД за 24 часа ($R = -0,63, p = 0,002$), от суточного индекса ($R = 0,52, p = 0,001$), соотношения E/E' от индекса времени гипертензии по ДАД за 24 часа ($R = 0,58, p = 0,02$)), но и снижением гипертрофии и структурной дезорганизации кардиомиоцитов (корреляционная связь ИММЛЖ с E'/A' ($R = -0,47, p < 0,04$), ОТС с E'/A' ($R = -0,51, p < 0,03$)). Не исключается роль улучшения вазомоторной функции эндотелия, способной положительно воздействовать на состояние гибернированного миокарда у больных с ИБС. Несомненна и роль улучшения метаболического спектра в регуляции процессов фиброза миокарда под действием конечных продуктов гликозилирования, липотоксичности, гипергомоцистеинемии (корреляционная зависимость динамики соотношения E'/A' с динамикой гликированного гемоглобина ($R = -0,43, p < 0,05$), динамикой триглицеридов крови ($R = -0,38, p < 0,04$)).

Положительная динамика структурно-геометрических показателей ЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ в группе больных ИБС сопровождалось уменьшением проявлений ХСН с 23 (95,8%) до 12 (50%) в группе олесартана, $p < 0,03$. Отмечался достоверный рост толерантности к физическим нагрузкам по данным ВЭМ на фоне лечения олесартаном, что подтверждали параметры увеличения времени физической нагрузки с $6,5 \pm 0,8$ мин до $10,6 \pm 0,3$ мин, при $p < 0,05$, прироста пороговой мощности на 33,6%, объема выполненной нагрузки от 405 ± 15 Вт до 575 ± 20 Вт, динамика которых была более значима, чем в группе лозартана, $p < 0,05$. Отмечена положительная динамика показателей ХМЭКГ в группах в виде сопоставимого снижения СИМ; однако в подгруппе лозартана число пациентов с СИМ более 60 мин к концу 40 недели было достоверно больше в сравнении с подгруппой олесартана, соответственно 17,4% и 8%, $\chi^2 = 4,2, p < 0,05$; достоверно значимое снижение отмечено

при анализе количества и продолжительности эпизодов БИМ в подгруппе олмесартана, в подгруппе лозартана достоверно снизилась только продолжительность БИМ без достоверных различий количества БИМ, $p < 0,05$.

Улучшением показателей коронарной перфузии и восстановлением функции ишемизированного миокарда объясняем изменение электрофизиологических свойств миокарда, что подтверждалось данными СУ ЭКГ – у 61,5% больных с ППЖ в подгруппе (+олмесартан) отмечено восстановление последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS, в сравнении с подгруппой (+лозартан) – 33,3% от числа больных ППЖ+, $\chi^2=6,8$, $p < 0,05$. К концу периода наблюдения на фоне лечения олмесартаном отмечено достоверное уменьшение продолжительности QT_c и dQT_c, что составило соответственно – 10,5% и 22,3%, $p < 0,05$, в группе лозартана уменьшение QT_c до 6% и dQT_c до 17,4 %, $p < 0,05$.

Восстановление нарушенной нейрогуморальной регуляции проявлялось достоверным ростом показателей, отражающих преимущественно влияние парасимпатического отдела нервной системы (rMSSD с $18,6 \pm 1,8$ до $27,5 \pm 1,6$ мс, BB50 с $8,8 \pm 2,1$ до $15,4 \pm 1,8$ уд/мин), четкой тенденцией к восстановлению баланса LF/HF на фоне олмесартана (с $4,7 \pm 0,26$ и $3,1 \pm 0,12$). В подгруппе лозартана изменение данных параметров менее убедительно, $p < 0,05$.

Таким образом, считаем, что именно активность локальных ренин-ангиотензиновых систем и альтернативных путей превращения ангиотензина II определяет первоочередное место в механизмах регуляции АД и повреждении органов-мишеней на основных этапах сердечно-сосудистого континуума у больных с нарушением углеводного обмена. Специфическая блокада AT₁-рецепторов позволяет обеспечить не только желаемый антигипертензивный эффект, но и органопротективный за счет стимуляции AT₂-рецепторов, что способствует вазодилатации, блокирует пролиферативный эффект ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сердца и сосудов, обеспечивая восстановление диастолических свойств левого желудочка. Улучшение же коронарной перфузии, восстановление нарушенной нейрогуморальной регуляции способствовало коррекции электрофизиологических параметров миокарда. А особенности положительного метаболического спектра антагонистов AT₁-рецепторов у лиц с нарушениями углеводного обмена позволяют рассматривать их в данном случае как препараты выбора для длительной плановой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение вазомоторной функции артерий представляет патогенетическую значимость в развитии структурно-функциональных изменений сосудов у больных с нарушением углеводного обмена. Сочетанное действие гемодинамических и метаболических расстройств оказывает наибольшее повреждающее действие на эндотелий артерий. У всех больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения диагностирована дисфункция эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса, у больных с артериальной гипертензией, стабильной стенокардией напряжения без сахарного диабета в 45,7%. У больных сахарным диабетом 2-го типа установлена корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и ЭЗВД – $R = -0,8743$, $p = 0,01$.

2. Многофакторный анализ клинических (длительность сахарного диабета, уровень артериального давления), лабораторных (уровень глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности) и функциональных показателей (эндотелийзависимая вазодилатация, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, лодыжечно-плечевой индекс по данным ультразвуковой доплерографии, депрессия сегмента ST по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) позволяет обосновать риск коронарного атеросклероза, выявлять латентные формы хронической ИБС в случаях атипичного течения заболевания у больных сахарным диабетом 2-го типа. Диагностическая ценность шкалы риска атеросклероза коронарных артерий при сахарном диабете (Шкала РАКАСАДИ) – чувствительность – 89%; специфичность – 84%; положительная прогностическая ценность – 86,2%; отрицательная прогностическая ценность – 88%. ROC-area under curve = 0,84. Качество модели – очень хорошее.

3. Выраженность дисфункции эндотелия артерий при нарушении углеводного обмена определяет прогрессирование кардиоваскулярных осложнений. Нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и в виде патологической вазоконстрикции выявлены у 46,8% больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, у 13,1% больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Установлена отрицательная связь ЭЗВД плечевой артерии с безболевым ишемией миокарда ($R=-0,684$; $p<0,05$), функциональным классом стенокардии ($R=-0,4215$; $p<0,04$).

4. При рестриктивном варианте диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа наиболее выражены кардиоваскулярные нарушения: выше частота эксцентрического и гипертрофического типов структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка, степень выраженности нарушений сосудистой реактивности. Получена высокая коррелятивная взаимосвязь тяжести диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2-го типа с функциональным классом хронической сердечной недостаточности ($R=0,820$; $p<0,02$), Q-инфарктом миокарда ($R=0,536$; $p<0,01$), эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии ($R=-0,45$; $p<0,04$).

5. У больных с нарушением углеводного обмена и кардиоваскулярными осложнениями достоверно чаще регистрируется повышенный уровень гомоцистеина. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии возрастает с увеличением тяжести вазомоторной дисфункции эндотелия артерий и выраженности структурно-геометрического ремоделирования сосудов, что позволяет использовать показатель сывороточного гомоцистеина в качестве маркера сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа. Диагностическая ценность определения гомоцистеина для предсказания степени тяжести диастолической дисфункции левого желудочка при точке разделения 22,10 мкмоль/л – чувствительность – 90,9%, специфичность – 85,6%, ROC- area under curve = 0,85. Качество модели – очень хорошее.

6. При сахарном диабете 2-го типа установлена корреляционная связь гипергомоцистеинемии с показателями диастолической функции левого желудочка по данным тканевой доплерографии (E'/A' , E/E'); генотипа TT гена MTHFR C677T и генотипа CC гена MTHFR A1298C с уровнем сывороточного гомоцистеина и степенью тяжести диастолической дисфункции. Регрессионная модель риска хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка: $y = 0,5118 \times X_1 + 0,5131 \times X_2 + 0,3399 \times X_3 + 0,7678 \times X_4 + 0,3527$, где – X_1 – полиморфизм

гена MTHFR:C677T, X_2 – полиморфизм гена MTHFR:A1298C, X_3 – уровень гомоцистеина, X_4 – расчетный показатель ремоделирования левого желудочка, имеет высокую информационную (коэффициент детерминации $R^2=0,84754393$) и статистическую ($F(4,64)=88,948$; $p<0,000$) значимость.

7. Прогрессирование вазомоторной дисфункции эндотелия артерий и нарушения диастолической функции левого желудочка сопровождаются ухудшением параметров электрического ремоделирования, что отражает единство патогенеза морфофункциональных изменений при кардиоваскулярных осложнениях у больных сахарным диабетом 2-го типа. Полученные корреляционные связи желудочковой экстрасистолии высоких градаций с продолжительностью фильтрованного QRS комплекса – HF QRS-Dauer ($R=0,594$; $p<0,05$), с дисперсией скорректированного интервала Q-T ($R=0,6642$, $p<0,001$); дисперсии скорректированного интервала Q-T с продолжительностью фильтрованного QRS комплекса ($R=0,5574$; $p<0,05$) демонстрируют целесообразность клинического использования данных показателей в качестве предикторов неблагоприятных желудочковых аритмий при нарушении углеводного обмена.

8. Частота регистрации патологических параметров турбулентности сердечного ритма возрастает при нарушении вегетативного контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярными осложнениями. Выявлена корреляционная связь показателей турбулентности и вариабельности ритма сердца с маркерами диастолической дисфункции левого желудочка: начало турбулентности TO с E/A' ($R=-0,527$; $p<0,05$), E/E' ($R=0,578$; $p<0,05$); величина наклона турбулентности TS с E/A' ($R=0,521$; $p<0,05$), E/E' ($R=-0,543$; $p<0,05$). Установлена связь ЭЗВД плечевой артерии с SDNN ($R=0,572$; $p<0,05$), LF/HF ($R=-0,581$; $p<0,03$).

9. На основании многофакторного анализа доказана эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина II в коррекции кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Курсовая терапия олесартаном обеспечивает нормализацию циркадного ритма артериального давления у 68% пациентов, восстановление эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у 62,6% пациентов, уменьшение продолжительности суточной ишемии миокарда на 61,4%, безболевого ишемии миокарда на 76,2%, что способствует структурно-геометрическим и электрофизиологическим изменениям миокарда: улучшению показателей диастолической функции левого желудочка, уменьшению электрической гетерогенности миокарда при положительном изменении параметров вегетативного баланса.

Практические рекомендации

1. Кардиологам, эндокринологам, врачам общей практики, врачам терапевтам амбулаторно-поликлинического звена необходимо использовать предложенный способ определения риска коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа с целью стратификации групп риска, проведения превентивных профилактических мероприятий в рамках первичной профилактики, так и коррекции лечения, решения экспертных вопросов, в том числе по отбору пациентов на инвазивные исследования и хирургическое лечение по реваскуляризации, в рамках вторичной профилактики (чувствительность – 89%; специфичность – 84%; ROC-area under curve = 0,84, качество модели – очень хорошее).

2. В стандарт обследования больных сахарным диабетом 2-го типа следует включать исследование сывороточного гомоцистеина, определение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и диастолической функции левого желудочка, молекулярно-генетическое тестирование с изучением полиморфных маркеров генов MTHFR:C677T и MTHFR:A1298C для прогнозирования кардиоваскулярных осложнений.
3. Для индивидуального определения риска хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа необходимо использовать математическую модель, учитывающую параметры гомоцистеина сыворотки крови, полиморфизма генов MTHFR C677T и MTHFR A1298C, вариант ремоделирования левого желудочка: $y = 0,5118 \times X_1 + 0,5131 \times X_2 + 0,3399 \times X_3 + 0,7678 \times X_4 + 0,3527$, где – X_1 – полиморфизм гена MTHFR:C677T, X_2 – полиморфизм гена MTHFR:A1298C, X_3 – уровень гомоцистеина, X_4 – расчетный показатель ремоделирования левого желудочка. Статистическая значимость модели $F(4,64)=88,948$; $p < 0,000$. При значении $y = 4$ и 5 , риск следует оценивать как высокий и очень высокий, что требует коррекции проводимой терапии.
4. С целью стратификации риска опасных для жизни аритмических событий у пациентов сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса рекомендуется использовать математическую модель оценки риска электрической нестабильности миокарда с использованием методик доплерэхокардиографии, сигнал-усредненной ЭКГ, турбулентности сердечного ритма, анализом интервала QT: $y = 0,9850 \times X_1 + 1,2539 \times X_2 + 0,9889 \times X_3 + 0,9205 \times X_4 + 0,9630 \times X_5 + 0,8962 \times X_6 + 0,9311 \times X_7$, где – X_1 – расчетный показатель ремоделирования ЛЖ, X_2 – соотношение E/E', X_3 – начало турбулентности, X_4 – наклон турбулентности, X_5 – продолжительность фильтрованного комплекса QRS, X_6 – продолжительность скорректированного интервала QT, X_7 – уровень гликированного гемоглобина. Статистическая значимость модели $F(7,61)=293,89$; $p < 0,000$. При значении $y = 10-15$ и более 16 , риск оценивают как высокий и очень высокий, требуется коррекция лечения.
5. У больных стабильной стенокардией напряжения I-II ФК при сахарном диабете 2-го типа рекомендуется включение к стандартной терапии ИБС антагониста рецепторов ангиотензина II олмесартана с целью усиления антиишемической эффективности терапии, коррекции структурно-геометрического и электрического ремоделирования миокарда.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. В проведенном исследовании у больных с нарушением углеводного обмена установлена патогенетическая значимость нарушений вазомоторной функции артерий в развитии структурно-функциональных изменений сосудов. Перспективным направлением является уточнение вклада эндотелиальной дисфункции в процессы рестеноза коронарных сосудов после реваскуляризационных вмешательств: медикаментозных и хирургических.
2. Высокая распространенность гипергомоцистеинемии у больных СД и установленная связь ГГЦ с показателями структурно-функционального ремоделирования сосудов и сердца обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения данного фактора кардиоваскулярного риска для разработки методов медикаментозной коррекции.

3. Перспективным направлением является изучение генетического полиморфизма не только ферментов фолатного цикла, но и других систем: факторов роста эндотелия сосудов, цитокинов, резистина – в целях персонафицированной оценки степени риска при прогнозировании тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов СД2, АГ и ИБС.

4. У больных СД изучено электрическое ремоделирование миокарда, его роль в сердечно-сосудистом континууме, а также взаимосвязь электрического и структурно-геометрического ремоделирования миокарда. Необходимо продолжить поиск эффективной коррекции предикторов электрической нестабильности миокарда при нарушении углеводного обмена с учетом выявленных взаимосвязей с нарушением диастолической функции левого желудочка, эндотелиальной дисфункцией артерий, дисбалансом в вегетативном контроле сердечного ритма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Результаты реваскуляризации миокарда: инструментальная оценка электрического и структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка при диастолической сердечной недостаточности / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина и др. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2011. – №7. – С. 33-38.
2. Артериальная гипертензия: возможности коррекции структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов / Н.В. Позднякова, И.А. Петрушин, И.П. Татарченко, А.Г. Мордовина // **Функциональная диагностика**. – 2011. – №3. – С. 15-21.
3. Мордовина, А.Г. Клинико-инструментальное обоснование выбора терапии артериальной гипертензии при сахарном диабете / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина // **Проблемы эндокринологии**. – 2012. – №6. – С. 8-12
4. Мордовина, А.Г. Клинико-функциональная оценка кардиопротективных эффектов блокаторов ангиотензиновых рецепторов первого и второго поколения при сахарном диабете типа 2 / Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, И.П. Татарченко// **Функциональная диагностика**. – 2012. – №3. – С. 47-52.
5. Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина и др. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2012. – №4. – С. 59-64.
6. Клинико-функциональные показатели в оценке пульсорегирующей терапии при ишемической болезни сердца / Н.В. Позднякова, И.П. Татарченко, А.Г. Мордовина и др.// **Функциональная диагностика**. – 2013. – №3. – С. 20-25.
7. Нарушение вазомоторной функции артерий как фактор риска безболевого ишемии миокарда при сахарном диабете: диагностические возможности / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова // **Функциональная диагностика**. – 2013. – №3. – С. 26-32.
8. Значимость эндотелиальной дисфункции артерий в обосновании миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, и др. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2014. – №1. – С. 33-39.
9. Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова // **Cardio Somatica**. – 2014. – №2. – С. 31-35.
10. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Денисова, О.И. Морозова // **Проблемы эндокринологии**. – 2015. – №2, том 61.– С. 21-27.
11. Миокардиальная ишемия у больных сахарным диабетом: значимость вазомоторной дисфункции артерий/ А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // **Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки**. – 2015. – №1 (33). – С. 65-77.

12. Электрическая нестабильность миокарда при диастолической сердечной недостаточности и нарушении углеводного обмена / И.П. Татарченко, А.Г. Денисова, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // **Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки.** – 2015. – №1 (33). – С. 101-111.
13. Вазомоторная дисфункция эндотелия артерий и гипергомоцистеинемия как факторы риска прогрессирования диастолической сердечной недостаточности при нарушении углеводного обмена / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // **Казанский медицинский журнал.** – 2015. – Т. 96 (№6). – С. 918-923.
14. Денисова, А.Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете: обоснование выбора терапии / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // **Курортная медицина.** – 2016. – №2. – С. 26-30.
15. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, и др. // **Здоровье и образование в XXI веке.** – 2016. – Vol. 18 (№2). – С. 25-30.
16. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного цикла у здорового населения Пензенской области / Е.Р. Кулюцина, О.А. Левашова, А.Г. Денисова, Т.А. Дружинина // **Здоровье и образование в XXI веке.** – 2016. – Vol. 18 (№2). – С. 640-646.
17. Денисова, А.Г. Структурно-функциональное ремоделирование при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // **Эндокринология: новости, мнения, обучение.** – 2016. – №3. – С. 46-51.
18. Денисова, А.Г. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // **Доктор.ру. Кардиология Терапия.** – 2016. – №11 (128). – С. 19-24.
19. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения / Е.Р. Кулюцина, И.П. Татарченко, А.Г. Денисова и др. // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2017. – №2. – С. 20-25.
20. Кардиоваскулярные осложнения при нарушении углеводного обмена: факторы риска в прогрессировании хронической сердечной недостаточности/ И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Денисова, О.И. Морозова // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2017. – №10 (1). – С. 17-21.

Изобретения и свидетельства по теме диссертации

1. Пат. 2532521 С1, RU, МПК А61В 5/0452, (2006.01), МПК А61В 5/145 (2006.01) Российская Федерация. Способ определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми нарушениями/ И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова – № 2013142037/14; заявл. 13.09.2013, опубл. 10.11.2014. – Бюл. № 31. – 13 с.
2. Программа определения риска хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ / А.Г. Денисова, А.Н. Лунев. – № 2017611254; заявл. 07.02.2017; зарег. 02.05.2017. № 2017614751. – 17 с.
3. Программа оценки риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ / А.Г. Денисова, А.Н. Лунев., И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова – № 2017611253; заявл. 07.02.2017; зарег. 02.05.2017. № 2017614730. – 16 с.

Монографии

1. Кардиоваскулярные синдромы при сахарном диабете/ И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова / Пенза, 2011.– 179 с.
2. Безболевая ишемия миокарда: особенности диагностики и лечения/ И.П. Татарченко, Г.Е. Бриль, А.Г. Мордовина и др./ Пенза, 2011.– 174 с.

Публикации в других изданиях

1. Significance of Arteria Endothelial Dysfunction and Possibilities of its Correction in Silent Myocardial Ischemia with Diabetes Mellitus // I.P. Tatarchenko, N.V. Pozdnyakova, A.G. Mordovina et al. // In: Ischemic heart disease. – 2013. – P. 41-60.
2. Possible correction of cardiovascular syndromes in diabetes mellitus / I.P. Tatarchenko, N.V. Pozdnyakova, A.G. Mordovina et al. // Science, Technology and Higher Education: Materials of the VI international research and practice conference, Canada. – Januari 30th, 2014. – P. 519-521.
3. Opportunities in prediction of cardiovascular complications of patients with diabetes // I.P. Tatarchenko, N.V. Pozdnyakova, A.G. Mordovina et al. Science and Education: Materials of the VI international research and practice conference, Germany – June 27th – 28th, 2014. – P. 231-237.
4. Ventricular arrhythmias at diabetes mellitus and diastolic heart failure / I.P. Tatarchenko, A.G. Denisova, N.V. Pozdnyakova, O.I. Morozova // Global Science and Innovation: Materials of the VI international scientific conference, Chicago. – March 12th – 13th, 2015. – P. 225-229.
5. Factors of risk of electrical heart instability in type 2 diabetes mellitus // I.P. Tatarchenko, A.G. Denisova, N.V. Pozdnyakova et al. // The Strategies of Modern Development: Proceedings of the IX International scientific-practical conference, North Charlston, USA. – October 16th – 17th, 2015. – P. 59-61.
6. The possibilities of predicting coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus / I.P. Tatarchenko, A.G. Denisova, N.V. Pozdnyakova et al. // The priorities of the world science: experiments and scientific debate: Materials of the IX International scientific conference, North Charleston, USA. – 10-11 November 2015. – P. 67-70.
7. Мордовина, А.Г. Нарушение углеводного обмена как фактор риска сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией: оценка функциональных показателей / А.Г. Мордовина, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Функциональная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 43-44.
8. Мордовина, А.Г. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов в гипотензивной терапии при нарушении углеводного обмена: кардиопротективные эффекты / А.Г. Мордовина, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10 (6). – прил. 1. – С. 89-90.
9. Поздние потенциалы желудочков и дисперсия QT интервала у больных ИБС при безболевого ишемии миокарда / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, И.А. Петрушин // Анналы Аритмологии: материалы Четвертого Всероссийского съезда аритмологов. – М., 2011. – С. 53.
10. Мордовина, А.Г. Кардиоваскулярная протекция в гипотензивной терапии антагонистами ангиотензиновых рецепторов/ А.Г. Мордовина, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12. – С. 122.
11. Мордовина, А.Г. Вариабельность синусового ритма при сахарном диабете 2-го типа и хронической сердечной недостаточности / А.Г. Мордовина, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Функциональная диагностика. – 2013. – №3. – С. 64.
12. Безболевого ишемия миокарда: понятие, возможности диагностики в практике терапевта / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова // Справочник поликлинического врача. – 2013. – №10. – С. 24-28.
13. Электрическая нестабильность миокарда: функциональная оценка показателей при сахарном диабете типа 2 / А.Г. Мордовина, Н.В. Позднякова, И.П. Татарченко, О.И. Морозова // Анналы Аритмологии: материалы Пятого Всероссийского съезда аритмологов. – М., 2013. – С. 32.
14. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при диастолической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13. – С. 111.
15. Органопротективные эффекты: тактика врача в коррекции кардиоваскулярных синдромов у больных сахарным диабетом/ А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, С.А. Секерко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – №14. – С. 64-65.
16. Дисфункция эндотелия сосудов и гипергомоцистеинемия у больных сахарным диабетом 2 типа как факторы риска хронической сердечной недостаточности / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова и др. // Материалы X Национального конгресса терапевтов – М, 2015. – С. 57.

17. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа / И.П. Татарченко, А.Г. Денисова, Н.В. Позднякова и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №7 (38). – С. 57-59.
18. Денисова, А.Г. Оптимизация терапии сердечно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: клинико-инструментальное обоснование// А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №15. – С. 54-55.
19. Денисова, А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность при нарушении углеводного обмена: ритм-урежающие препараты в коррекции электрической нестабильности миокарда // Н.В. Позднякова, А.Г. Денисова, И.П. Татарченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №5. – С. 148-149.
20. Безболевого ишемия миокарда при сахарном диабете 2-го типа: клинико-функциональная оценка факторов риска // И.П. Татарченко, А.Г. Денисова, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №5. – С. 188.

Список принятых сокращений

АД – артериальное давление
 АГ – артериальная гипертензия
 АРА (БРА) – антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина
 БИМ – безболевого ишемия миокарда
 БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВРС – вариабельность ритма сердца
 ВЭМ – велоэргометрия
 ГЦ – гомоцистеин
 ГГЦ – гипергомоцистеинемия
 ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
 ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
 ЖНР – желудочковые нарушения ритма
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КИМ – комплекс интима-медиа
 ЛЖ – левый желудочек
 МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
 НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
 ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
 ОХС – общий холестерин
 ППЖ, ПП – поздние потенциалы желудочков
 СД2 – сахарный диабет 2-го типа
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СН, ССН – стабильная стенокардия напряжения
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СУ-ЭКГ – сигнал-усреднённая ЭКГ
 ТГ – триглицериды
 ТРС – турбулентность ритма сердца
 ФК – функциональный класс
 ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭД – эндотелиальная дисфункция, дисфункция эндотелия
 ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография

