

**ПЕНЗЕНСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный деятель
науки Российской Федерации
Татарченко И.П.

Пенза - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа: патофизиологические механизмы, возможности диагностики, особенности терапии	20
1.1. Социальные и медицинские аспекты кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа	20
1.2. Структурно-функциональные свойства артерий: факторы кардиоваскулярного риска у больных при сахарном диабете 2-го типа	24
1.3. Структурно-геометрическое ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: ранние маркеры хронической сердечной недостаточности при сопутствующей артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца	32
1.3.1. Диастолическая дисфункция левого желудочка - ранний предиктор сердечной недостаточности	33
1.3.2. Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска неблагоприятного прогноза	38
1.4. Клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: факторы, определяющие неблагоприятное течение, диагностические возможности и сложности прогноза	40
1.5. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений и динамический контроль у больных сахарным диабетом: сложности и пути решения в клинической медицине	45
1.6. Вопросы оптимизации терапии: медикаментозная коррекция кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете 2-го	

типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца	48
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	55
2.1. Материал исследования. Клиническая характеристика обследованных лиц	55
2.2. Методы исследования	67
2.2.1. Инструментальные методы исследования	67
2.2.2. Лабораторные исследования	83
2.3. Статистическая обработка материала	85
ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	87
3.1. Особенности поражения магистральных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска	87
3.2. 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	102
3.3. Клинико-инструментальная оценка определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа	115

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА	122
4.1. Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.	122
4.2. Клиническая оценка диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца	133
4.3. Клиническая значимость гомоцистеина и полиморфизм генов фолатного цикла в прогнозе сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа с сопутствующей артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца	147
4.4. Математическая модель для определения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка.	157
ГЛАВА 5. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА	162
5.1. Клинико-инструментальный анализ показателей ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.	163
5.2. Клинико-инструментальная оценка патофизиологического	

субстрата электрической нестабильности сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: комбинация предикторов риска в оценке неблагоприятного прогноза	173
5.3. Программа оценки риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности	186
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ	190
6.1. Клинико-инструментальное обоснование терапии с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II: влияние на маркеры прогрессирования атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа	191
6.2. 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	213
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	227
ВЫВОДЫ	258
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	261
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	263

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
АРА (БРА) – антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина
АТ II – ангиотензин II
БИМ – безболевого ишемия миокарда
БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда
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
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛЖ – левый желудочек
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
ППЖ, ПП – поздние потенциалы желудочков
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СН, ССН – стабильная стенокардия напряжения
СУ-ЭКГ – сигнал-усреднённая ЭКГ
ТГ – триглицериды
ТРС – турбулентность ритма сердца
ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ФК – функциональный класс
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭД – эндотелиальная дисфункция, дисфункция эндотелия
ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии
ЭКГ – электрокардиография
ЭНМ – электрическая нестабильность миокарда
ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

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 смертность от болезней системы кровообращения достигла 17,5 миллиона человек.

В общей структуре смертности населения Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [105, 106]. Российскую Федерацию по показателям смертности от ССЗ разделяет «пропасть» с экономически развитыми странами Европейского союза, США, Японией [57]. По данным результатов крупного статистического обзора Американской ассоциации кардиологов [303] уровень сердечно-сосудистой смертности в России в возрастной категории 35-74 года составляет 1173,3 на 100 000 человек для мужчин и 466,0 на 100 000 человек для женщин.

За последние годы в связи с проведением программы «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 годы» в нашей стране достигнуты определенные успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Однако XXI век ознаменовался эпидемией метаболических факторов риска ССЗ, как ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет (СД). По данным Международной Федерации Диабета (IDF, 2014) в настоящее время СД страдают 400 млн человек в мире, к 2035 г. их количество увеличится до 600 млн человек. Положение нашей страны на мировой «арене» так же неутешительно: в России к 2030 г. прогнозируется увеличение числа больных СД до 14 млн. Известно, что СД в 2-4 раза увеличивает риск развития ССЗ, а смертность при их сочетании возрастает в 4-5 раз [79, 274]. Парадоксом СД является рост кардиова-

скулярных заболеваний у женщин и отсутствие снижения роста данных заболеваний у мужчин, в странах, которые достигли значительных успехов в лечении ИБС [46]. Сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, в основе которых лежит инсулинорезистентность – гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, позволило экспертной комиссии Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP) приравнять СД2 по степени риска к ишемической болезни сердца. Сегодня СД 2 рассматривают в качестве эквивалента наличия клинически значимых ССЗ [13].

Известные проспективные исследования подтвердили роль гипергликемии в развитии ССЗ (DECODE, EPIC-Norfolk, ARIC, ADVANCE). Однако целый ряд исследований показали, что, несмотря на улучшение гликемического контроля, у больных СД2 продолжают прогрессировать макрососудистые осложнения и связанные с ними ССЗ (UKPDS, Kumanato Study). Что определяет поиск дополнительных факторов кардиоваскулярного риска.

Все это обосновывает чрезвычайную актуальность исследований, направленных на уточнение взаимоотношений между СД и ССЗ путем раскрытия дополнительных патогенетических механизмов 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 специфических маркеров 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 [43, 141, 171]. Эндотелиальная дисфункция рассматривается не только как ранний доклинический маркер риска коронарного атеросклероза, но и важный предиктор коронарных событий при диагностирован-

ном атеросклерозе [69]. Благодаря появлению васкулярной биологии раскрыты механизмы влияния гипергликемии на сосудистый эндотелий – накопление конечных продуктов гликозилирования белков (AGE's – advanced glycation end-product) в субэндотелиальном пространстве [253,195], активация свободнорадикальных процессов с гиперпродукцией активных форм кислорода [342, 318, 253], активация протеинкиназы C [309]. Однако до сих пор ни одна из этих концепций не позволяет объяснить масштабность поражения сосудистого русла у больных с нарушением углеводного обмена и тем более решить проблему профилактики и их коррекции.

В научной литературе обсуждается роль диабетической кардиопатии как самостоятельной нозологической единицы в ускоренном развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при СД. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) выступает наиболее ранним доклиническим проявлением диабетической кардиопатии [15,186]. Показано самостоятельное прогностическое значение ДДЛЖ, которое сопровождается значительным повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от размеров левого желудочка и сохраненной фракции выброса [163]. 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 [94, 28]. Если взаимосвязь проаритмических факторов достаточно четко определена с показателями систолической дисфункции, то роль нарушений диастолической функции в формировании электрической нестабильности миокарда у данной группы пациентов остаётся недостаточно изученной.

В последние годы 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 [10, 124, 230, 176]. Однако окончательных и однозначных данных о роли избытка гомоцистеина (ГЦ) в патогенезе сосудистых осложнений и

диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 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.

Основополагающее значение нейрогуморальных систем – симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) – в патогенезе формирования сердечно-сосудистых осложнений при СД2 на современном этапе совершенно очевидно [155]. Активация РААС рассматривается как фундаментальный механизм развития как артериальной гипертензии при СД2, так и нарушений эндотелиальной и диастолической функции. Большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований, включавших больных СД (UKPDS 38, HOT, SHEP, HOPE, MICROHOPE, LIFE, ALLHAT) доказали эффективность блокаторов РААС в предотвращении сердечно-сосудистых событий. Однако исследования по коррекции ДДЛЖ антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) у больных СД немногочисленны, результаты противоречивы, что указывает на эмпирический характер выбора терапии данных нарушений. Перспективным является изучение коррекции причинных и усугубляющих факторов диастолической дисфункции – вазомоторной функции сосудистого эндотелия артерий, структуры ишемии миокарда, параметров электрической нестабильности сердца миокарда, метаболических факторов на фоне курсовой терапии АРА.

Таким образом, в начале XXI мы сталкиваемся с парадоксальным явлением роста двух глобальных неинфекционных эпидемий – ССЗ и СД2 [13]. 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 и метаболических подходов и разработок нового персонализированного мультифакториального подхода как в первичной, так 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 сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией, стабильной стенокардией напряжения и у больных артериальной гипертензией, стабильной стенокардией 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 развития и тяжести течения хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса 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 оценки риска атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, формирования оптимальной лечебной тактики и эффективной профилактики сердечной недостаточности при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения (Патент 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 уг-

леводного 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 тахикардических 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, уровня 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 тахикардических событий при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Показано преимущество олмесартана в улучшении диастолических свойств миокарда левого желудочка, структуры ишемии миокарда, параметров электрической нестабильности у пациентов сахарным диабетом 2-го типа.

Методология и методы диссертационного 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, холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности и турбулентности сердечного ритма, велоэргометрию, сигнал-усредненную 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.

Использованная методология позволила не только уточнить особенности структурно-функционального состояния сосудов, структурно-геометрического состояния миокарда левого желудочка, диастолической функции левого желудочка, показателей электрической нестабильности миокарда, но и разработать способ оценки риска коронарного атеросклероза, выделить маркеры доклинической персонафицированной диагностики хронической сердечной недостаточности, предикторы неблагоприятных тахиаритмических событий у пациентов сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

На основании динамического комплексного обследования пациентов обоснована целесообразность использования олдесартана в коррекции вазомоторной дисфункции артерий, диастолических расстройств левого желудочка, эпизодов ишемии миокарда, параметров электрической нестабильности миокарда при сахарном диабете 2-го типа с сопутствующими АГ и стабильной стенокардией напряжения.

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 развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа.

3. Повышенная концентрация гомоцистеина в 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 левого желудочка, 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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. Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д-р мед.наук, профессор И.И. Кухтевич, члены комиссии – д-р мед.наук, профессор В.Г. Васильков, д-р мед.наук, доцент Н.В. Еремина) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны, получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах выполненного исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

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

Материалы и 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 кар-

диологов 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.).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу кардиологического отделения №1, №3 ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А.Захарьина» г. Пензы, кардиологического отделения ФГБУЗ МСЧ №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, а так же 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.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании и проведении исследования. Им проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, разработан дизайн диссертационного исследования. Автор самостоятельно проводил клинический осмотр пациентов; сбор анамнеза; интерпретацию результатов доплерографии сосудов с проведением дополнительных проб, эхокардиографии, суточного мониторирования АД, холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, анализ параметров variability и турбулентности ритма сердца, сигнал-усредненной ЭКГ, QT-интервала, клинико-лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Лично проведено назначение медикаментозной терапии с динамическим

наблюдением в течение всего срока наблюдения. Выполнена статистическая обработка полученного материала. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведено внедрение разработанного способа диагностики коронарного атеросклероза у больных СД2 с сопутствующими артериальной гипертензией и ИБС в работу медицинских организаций, учебный процесс на кафедрах института.

В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия составляет не менее 90%.

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 для публикации результатов докторской диссертации (из них 20 статей), 6 статей в зарубежных изданиях, издано 2 монографии. Получен 1 патент на изобретение Российской Федерации, 2 компьютерных программы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 304 страницах текста, набранного в программе Microsoft Word, состоит из введения, обзора литературы, описания 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

1.1. Социальные и медицинские аспекты кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа

Приоритетом современной медицины остаются болезни системы кровообращения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения [ВОЗ, 2010], уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2012 году составил 17,5 миллиона человек, к 2030 году может составить 24,2 млн человек. В числе намеченных целей по противодействию неинфекционных заболеваний (НИЗ) в «Глобальном плане действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013-2020 годы» ВОЗ указывает на профилактику ССЗ и борьбу с ними.

Политическая декларация Международной Диабетической Федерации по НИЗ приравнивает диабет к приоритетам глобальной политики, опираясь на Резолюцию Организации Объединенных Наций (ООН) по диабету 61/225, принятую в 2006 г. В соответствии с Декларацией диабет и другие НИЗ являются «одним из главных вызовов, брошенных человечеству в XXI веке», они представляют «угрозу экономикам многих государств-членов ООН», «тормозят социальное и экономическое развитие» [125].

В докладе Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой сказано, что в 2014 г. удалось сократить почти в 2 раза количество смертей от болезней сердечно-сосудистой системы – с 1200 до 600 на 10 000 случаев заболеваний. Несмотря на тенденцию к снижению смертности от ССЗ, по мнению Оганова Р.Г., «эпидемия сахарного диабета может стать серьезным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистой заболеваемости». Больные сахарным диабетом (СД) являются единственной

группой населения, в которой смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) не снижается у мужчин и увеличивается среди женщин [46].

В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн человек (2,8%), к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% – до 592 млн человек [246]. В Российской Федерации по данным Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) на 01.01.2015 г. общее число зарегистрированных по обращаемости больных, включая детей и подростков с СД 1-го типа (СД1) и СД2, составило 4 045 564 человек, среди которых 3 705 102 человек (92,2%) страдают СД2 [49]. Однако фактическая распространенность этого грозного заболевания в нашей стране в несколько раз превышает результаты официального регистра, составляя, по данным Международной Диабетической Федерации, 10,9 млн человек (около 6–7% взрослого населения) [246].

Среди взрослого населения России общее число больных СД 2 увеличилось на 40,7% за последние 12 лет с ежегодным приростом до 6,23% [137, 48]. Более часто СД 2 регистрируется среди женского населения России [157]. По данным Международной Диабетической Федерации, в мире подавляющее большинство пациентов с СД 2 находится в наиболее трудоспособном возрасте, составляя 40-59 лет, в Российской Федерации – 30-50 лет [246, 48].

По данным The National Diabetes Education Program [NDEP, 2007], 65% больных СД умирают от заболеваний сердца и инсульта. В структуре смертности больных СД основное место занимают инфаркт миокарда (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает частоту смертности от микрососудистых осложнений и диабетической комы (1–4%) [389, 219]. В связи с чем, сегодня СД 2 рассматривают в качестве эквивалента наличия клинически значимых ССЗ [13].

Исследование UKPDS продемонстрировало, что пациенты на момент регистрации сахарного диабета 2-го уже имели артериальную гипертонию (65% больных), перенесли в прошлом инфаркт миокарда (34%) или имели изменения на ЭКГ (33%). Заболевания периферических сосудов (макроангиопатия) регистрировались у 46% больных, а перенесенный инсульт – у 38% пациентов.

Артериальная гипертензия (АГ) и СД2 часто сосуществуют. Государственный регистр фиксирует частоту АГ при СД у 80%, в то же время при активном выявлении – АГ наблюдается у 90% этих лиц [107]. АГ рассматривается в литературе и как следствие СД, и как возможная причина развития СД 2 [45, 122].

При СД 2 развитие АГ связывают с проявлением синдрома инсулинорезистентности, рассматривая его не только независимым фактором риска сосудистых катастроф, но и дополнительным фактором, ухудшающим течение и прогноз кардиоваскулярных заболеваний [123, 324]. Ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии, по мнению Mancía G. [2005], существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода у больных.

В связи с общностью многих элементов патогенеза и причинно-следственных связей, СД и АГ рассматривают как неблагоприятный взаимосвязанный дуэт, который сопровождается взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды [131,18]. Так, СД 2 без АГ повышает риск ИБС и инсульта в 2-3 раза по сравнению с лицами без СД, риск почечной недостаточности – в 15-20 раз выше, слепоты – в 10-20 раз, гангрены – в 20 раз. При сопутствующей АГ риск всех вышеперечисленных осложнений возрастает еще в 2–3 раза [13].

В исследовании Haffner S.M. и др. [1998] было показано, что риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД 2 такой же, как у пациентов с ИМ в анамнезе, но без диабета. При этом если у пациента с СД был ИМ в анамнезе, то в течение ближайших 7 лет он имеет 50-процентный риск получить повторный инфаркт. Результаты клинического исследования Euro Heart Survey, проводившегося в 110 центрах из 25 стран, показали, что среди лиц с острым инфарктом миокарда у 35% выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а 25% больных имели СД [213].

Ранняя диагностика ИБС у пациентов СД затруднена в связи с большим количеством безболевых форм ИБС (до 50% больных), снижением диагностической значимости ЭКГ покоя и нагрузочных тестов при сахарном диабете [48]. Частота безболевой ишемии миокарда у больных СД превышает в 2-4 раза таковую по

сравнению с лицами без диабета [95,286]. Из этого вытекает поздняя постановка диагноза, несвоевременное назначение лечения и, как следствие, более высокая частота осложнений [252]. После перенесенного инфаркта миокарда до 55% больных СД2 переносят фатальные осложнения в ближайшие 5 лет, в то время как у больных без СД они наступают в 30% случаях, а повторный ИМ развивается у больных СД2 на 60% чаще, чем у больных, не имеющих СД2 [6]. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза [13].

Между тем, ИБС и перенесенный инфаркт миокарда сопряжены с необратимыми изменениями сердечной мышцы и представляют собой постоянный субстрат для развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Связь сердечной недостаточности и СД отражают следующие данные: каждый третий больной, лечащийся от сердечной недостаточности – это больной СД. Среди тяжелых больных с сердечной недостаточностью СД страдают каждые 2-е из 3-х больных. Особую проблему представляет оценка прогноза и степени тяжести сердечной недостаточности у больных СД2. Смертность этих больных в 2-5 раз превышает аналогичный показатель больных с такими же показателями гемодинамики, но с отсутствием сахарного диабета. Именно для этих больных наиболее актуален поиск клинических, инструментальных и лабораторных маркеров прогноза сердечной недостаточности [48].

Таким образом, отмечается линейная корреляция между увеличением заболеваемости сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исходя из выше сказанного, в настоящее время к приоритетным задачам управления СД относятся снижение кардиоваскулярного риска.

Учитывая, что СД относится к заболеваниям с высоким кардиоваскулярным риском (часто сочетает несколько факторов риска) актуальным и перспективным является выделение маркеров кардиоваскулярных нарушений с целью прогнозирования сердечно-сосудистых событий и оптимизации терапии.

1.2. Структурно-функциональные свойства артерий: факторы кардиоваскулярного риска у больных при сахарном диабете 2-го типа

Известно, что при СД 2 отмечается морфологическая схожесть атеросклеротических изменений сосудистой системы с таковыми у лиц без СД. Особенностью патофизиологии «диабетического» атеросклероза является одновременное сочетание специфических для диабета факторов и механизмов «недиабетического» атеросклероза, которые «взрывоопасно» потенцируют друг друга. У пациентов обнаруживается акселерированная форма атеросклеротических изменений. Для сахарного диабета характерно развитие своеобразных мягких (или уязвимых, нестабильных) атеросклеротических бляшек с большим ядром и непрочной фиброзной оболочкой, склонной к деформации и разрыву [5, 109]. Специфика атеросклеротического процесса при СД характеризуется развитием его на 20 лет раньше, чем в общей популяции, отсутствием гендерных различий, многосегментарностью и симметричностью поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [1, 16, 17].

Международные исследования INTERHEART, INTERSTROKE рассматривают сахарный диабет одним из главных независимых факторов кардиоваскулярного риска [213, 313]. Объяснением чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 является одновременное влияние таких специфических факторов риска как гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. К важным предикторам относят так же артериальную гипертензию и дислипидемию.

Установлена прямая зависимость смертности от всех причин, смертности от ССЗ, смертности от ИБС с гликемией. Роль жесткого контроля гликемии продемонстрировано в исследовании UKPDS [366]: снижение уровня HbA1c на 1% уменьшает риск смерти у больных СД 2 на 21%, острого инфаркта миокарда – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% [366,365].

В исследовании DECODE (Diabetic Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) показано значение контроля гликемии после еды как

прогностического фактора неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [359]. Максимальный рост смертности отмечен в группе повышенной ($>11,1$ ммоль/л) постпрандиальной гликемии. По результатам этого исследования, снижение постпрандиальной гликемии на 2 ммоль/л потенциально может снизить смертность при СД на 20–30%.

Показательны результаты нескольких крупных международных рандомизированных контролируемых исследований, в которых основным так же является вопрос возможного влияния уровня гликемического контроля на частоту развития и исходы ССЗ у больных СД 2 – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [322, 226, 212]. Единогласны мнения экспертов данных исследований в отношении предупреждения развития микрососудистых осложнений на фоне жесткого контроля гликемии, однако результаты по снижению макрососудистых событий противоречивы и дискутабельны.

Таким образом, гипергликемия рассматривается как один из главных и независимых факторов сердечно-сосудистых осложнений при СД. Однако до сих пор не раскрыты механизмы влияния гипергликемии на развитие сосудистых осложнений, остается открытым вопрос в отношении влияния жесткого контроля гликемии на прогрессирование макрососудистых осложнений.

По данным И.И. Дедова, М.В.Шестаковой [2003], механизм воздействия хронической гипергликемии реализуется через повреждение внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия и развитие генерализованной дисфункции его.

Иницирующую роль в формировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков (AGE's — advanced glycation end-product) в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [253, 195]. Оксидативный стресс, в свою очередь, способствует развитию так называемого «активированного эндотелия» [96].

Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций. В течение последних 15-ти лет представления о функциях эндотелия значительно расширились [369, 241]. Было установлено, что в эндотелии образуются вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и вносит существенный вклад в прогрессирование сосудистых нарушений. Следует рассматривать эндотелий как важное звено в регуляции вазомоторного тонуса, защиты целостности сосудистой стенки, процессах гемостаза [71]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств.

Дисфункция эндотелия – самый ранний этап в патогенетической цепи неблагоприятных событий от действия специфических факторов риска до развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [141, 21, 351, 264].

По мнению Аметова А.С. и соавт. [2014], нарушение равновесия в системе образования вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой, может играть важную роль в снижении коронарного резерва у больных с ангиографически неповрежденными коронарными артериями. Однако, ЭД имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности [69].

В то же время связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной, несмотря на это, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия может лежать в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [27].

Способность гипергликемии влиять на нормальное функционирование эндотелия обусловлено многочисленными причинами, преимущественно связанных с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) [342, 318, 253]. Особенно уязвима первая мишень гипергликемии – дыхательная цепь митохондрий, основное место синтеза большого количества супероксид-аниона (O_2^-). Таким образом

создаются условия для создания порочного круга, включающего индукцию АФК протеинкиназы С (ПК С) [309]. Активированная ПК С обеспечивает стимуляцию НАДФН-оксидазы, адапторного митохондриального р66Shc и ЦОГ-2, приводя к повышенному синтезу тромбоксана, подавлению продукции NO [188, 198]. В дальнейшем запускаются сигнальные каскады, вовлечённые в патогенез сердечно-сосудистых осложнений, включая поток полиолов, образование продуктов гликозилирования и рецепторов к ним, протеинкиназу С и гексозаминовый путь (рис. 1.1).

Нарушение биогенеза митохондрий с образованием АФК при сахарном диабете может объяснить феномен «памяти метаболизма», то есть прогрессирование сосудистой дисфункции несмотря на контроль уровня глюкозы [193, 309].

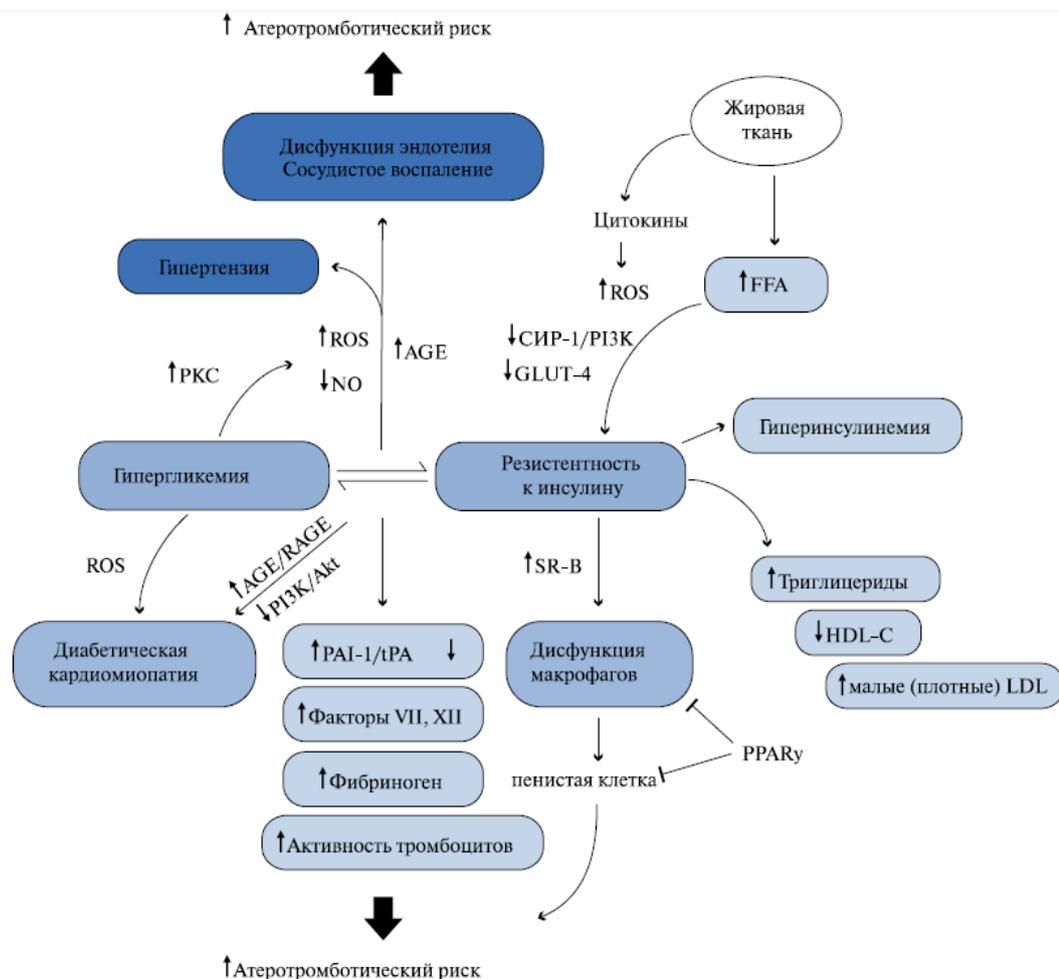


Рис. 1.1. Гипергликемия, резистентность к инсулину и сердечно-сосудистые заболевания.

Примечание: AGE – конечные продукты гликозилирования, FFA – свободные жирные кислоты, GLUT-4 – транспортер глюкозы 4, HDL-C – холестерин липопротеидов высокой плотности, LDL – липопротеиды низкой плотности, NO – оксид азота, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, ПКС – протеинкиназа С, PPAR γ – пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор-гамма, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, RAGE – рецептор AGE, ROS – активные формы кислорода, SR-B – скавенжер рецептор В, tPA – тканевой активатор плазминогена.

Таким образом, активация полиолового (сорбитолового) пути окисления глюкозы, повышение образования конечных продуктов неферментативного гликирования, активация протеинкиназы С, оксидативный стресс при СД способствуют развитию ЭД в сосудах, что играет ключевую роль в патогенезе диабетической ангиопатии и диабетических осложнений в целом [53, 64, 69, 315].

В патофизиологии ЭД значимую роль играет не только гипергликемия, но и резистентность к инсулину [30,81,82]. В условиях инсулинорезистентности и сопутствующей гиперинсулинемии в скелетных мышцах и жировой ткани избыточное образование свободных жирных кислот вызывает образование АФК, парализующих оптимальную функцию субстрата СИР-1 и сигнального пути PI3K-Акт рецепторов к инсулину. Это ведет не только к понижению работоспособности транспортера глюкозы GLUT-4 [261], но и активации митогенактивированной протеинкиназы, блокированию активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) по аминокислотному остатку Ser1177, понижению продукции оксида азота (NO), эндотелиальной дисфункции и сосудистому ремоделированию (утолщение комплекса интима-медиа). Это является важным предиктором сердечно-сосудистой патологии [374, 222]. Далее, накопление АФК активирует транскрипцию фактора НК-кВ, провоцируя повышенную продукцию воспалительных молекул адгезии и цитокинов [226].

Сравнительно недавно к потенциальным факторам кардиоваскулярного риска стали относить гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Еще в 1969 г. профессор кафедры патологии Гарвардского университета Kilmer S. McCully предложил связать повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) с развитием патологии сосудов на основе проведенного патологоанатомического вскрытия ребенка с гомоцистеинурией, умершего в 7 недель, с обнаружением на аутопсии выраженного атеросклеротического поражения сосудов, сходного с теми, которые наблюдаются у лиц преклонного возраста.

В связи с этим проводились клинические и эпидемиологические исследования [Фрамингемское исследование,1996; Physicians Health Study,1992; Trombo Study, 1997; British United Provident Study, 1998; British Regional Heart Study, 1998;

Homocystein Studies Collaboration, 2002], в которых доказана роль ГЦ как самостоятельного фактора риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза и тромбоза артерий [133, 236]. Результаты исследований послужили основанием для создания гомоцистеиновой теории патогенеза развития атеросклероза [90, 112, 114, 293, 232]

По мнению Zhou J. и др [2008], ГЦ может являться независимым фактором развития эндотелиальной дисфункции или усиливать уже имеющееся повреждение эндотелия. Наумов А.В. [2013] предположил, что эффекты гомоцистеина обусловлены как непосредственным токсическим влиянием на эндотелий, так и ролью ГЦ в качестве катализатора окислительного стресса, стимулятора пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудов и активатора факторов гемостаза.

С наличием свободной тиоловой группы связана склонность ГЦ к образованию дисульфидов-гомоцистеина, гомоцистеина-тиолактона с последующим запуском каскада окисления липидов с формированием мелких плотных частиц, которые захватываются макрофагами и превращаются в «пенистые клетки», усугубляя дальнейшее повреждение эндотелия [32, 61].

Гомоцистеин способен вызывать стресс эндоплазматической сети эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, тем самым способствуя апоптозу клеток и активации воспалительного ответа [276].

В процессах эндотелиальной дисфункции отводится роль митогенной активности ГЦ, который гиперактивируя N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает экспрессию матриксной металлопротеиназы 9-го типа и ИЛ-1b [321]. В литературе имеются сведения о тромбофилических эффектах ГЦ, связанные со стимуляцией агрегации тромбоцитов, нарушением функции тканевого активатора плазминогена, а также ингибирующим воздействием на функцию естественных антикоагулянтов: антитромбин III и протеин С. Так же ГЦ вызывает стимуляцию факторов свертывания – V, X и XII [67, 132].

Распространенность ГГЦ (>14 мкмоль/л) у больных СД 2 составляет от 25,8 [242] до 31% [185], в то время как в общей популяции около 5%, а среди больных с симптомами атеросклеротического поражения сосудов – 13-47% [32].

Buyschaert M. [2000] при СД 2 связывает повышение уровня ГЦ с сосудистыми осложнениями у пациентов. В отдельных работах отмечено наличие ГГЦ у больных СД 2 [10, 124, 230, 176]. Кауе J. и др. [2002] выявил при выраженных атеросклеротических изменениях у пациентов, страдающих СД, высокую концентрацию ГЦ в крови. Но исследования Кравчун Н.А., Дунаевой И.П. [2012] свидетельствуют о зависимости уровня ГЦ у пациентов с СД 2 от возраста пациентов, длительности заболевания СД, массы тела, показателей липидного обмена и свертывающей системы крови.

Характер взаимосвязи между СД и ГЦ сложен и остается неясным. Существует мнение, что ГГЦ за счет свободнорадикального окисления обуславливает формирование инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции β -клеток, обеспечивая быструю трансформацию ИР в СД 2 типа [346]. В исследованиях Fonseca V. с соавт. [2000] введение инсулина крысам сопровождалось снижением активности фермента цистатион- β -синтазы и увеличением активности метилентетрагидрофолатредуктазы, что приводило к повышению концентрации гомоцистеина. Весьма перспективным является изучение превращения гомоцистеина в аминокислоту цистеин, которая принимает участие в синтезе инсулина и рецепторного аппарата клеток, что может послужить основой подходов к новым способам лечения [61].

Перспективным направлением современной кардиологии является изучение прогностической значимости полиморфизмов генов, кодирующих различные классы белков, участвующих в патогенезе атеросклероза (аполипопротеины, кинезины, интегрины, факторы воспаления и т.д.) [244, 275]. Основополагающую роль в обмене гомоцистеина имеют ферменты: метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR C667 T, MTHFR A1298C, метионинсинтаза (MTR) A2756G, метионинсинтаза-редуктаза (MTRR) A66G и транскобаламин (TCN) C776G. При анализе различных популяций больных было продемонстрировано увеличение риска развития таких событий, как сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и по-

требность в реваскуляризации миокарда, ассоциирующееся с носительством полиморфного генотипа MTHFR C667T [266, 201, 353]. Доказана ассоциация носительства ряда полиморфизмов, и в первую очередь MTHFR C667T, с умеренной ГГЦ [162]. В иранской популяции установлена ассоциация СД и АГ с носительством СТ и ТТ генотипов MTHFR C667T [207].

Однако существует и другое мнение о гипергомоцистеинемии. В исследованиях Durand P. и соавт. [2001], Moat S.J. и соавт. [2004] повышенный уровень ГЦ стали рассматривать в первую очередь не как фактор риска, а как маркер тяжести атеротромботического процесса. «Крах» гомотеиновой гипотезы фактически привел к отрицанию исследователями прогностической роли полиморфизмов генов, ответственных за его метаболизм.

Однако исследования Комарова А.Л. и соавт. [2011], Ma S. и др. [2013] показали, что полностью отрицать их нельзя, так как гипометилирование ДНК у пациентов с ГГЦ, имеющих мутации в генах фолатного цикла, могут вести к активации пролиферативных процессов и апоптозу клеток миокарда, что, вероятно, может являться патогенетическим фактором инициации и прогрессирования неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов у носителей изученных полиморфизмов. По данным Наумова А.В. [2013], в последнее время происходит смена акцентов с патобиохимической роли цитотоксической аминокислоты – гомотеина на проблемы изучения метилирования белков и метилирование/деметилирование ДНК, что обуславливает нарушения эпигенетической «партитуры» генома клеток и может играть значимую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, учитывая, что СД характеризуется ранним и быстрым развитием атеросклероза, часто с отсутствием клинической симптоматики, крайне важным является ранняя доклиническая диагностика атеросклеротических изменений сосудов для своевременного принятия превентивных мер с целью предупреждения развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла остается рентгеноконтрастное ангиографическое исследование, данный метод не используется для скрининга и динамического на-

блюдения в связи с инвазивностью, дорогостоящей. С этой целью, актуальным является дальнейшее совершенствование и внедрение в практику ультразвуковых и лабораторных скрининговых методик исследования сосудистого русла. В связи с чем, в нашей работе проведено изучение структурно-функциональных изменений сосудов с выделением клинико-функциональных и лабораторных маркеров риска прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения.

1.3. Структурно-геометрическое ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: ранние маркеры хронической сердечной недостаточности при сопутствующей артериальной гипертензии и ИБС

Поражение сердечной мышцы при СД 2 определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и специфическими изменениями, свойственными «поздним» осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия). На основании патологоанатомических исследований Rubler S. и др. [1972] предложен термин диабетической кардиомиопатии (ДК), характеризующейся клинической картиной дилатационной кардиомиопатии с развитием сердечной недостаточности при низкой фракции выброса у пациента СД в отсутствии артериальной гипертензии и атеросклероза коронарных артерий. По мнению Seferovic P. M., Paulus W. J. [2015], типичным для больных СД2 является развитие фенотипа пациента, страдающего рестриктивной кардиомиопатией с сердечной недостаточностью при сохраненной ФВ (СН-СФВ). Часть авторов рассматривают рестриктивную кардиомиопатию/СН-СФВ как стадию дилатационной кардиомиопатии [280], другие обосновывают их независимость, доказывая клинические и патофизиологические различия [338].

ДК является патологией сердечной мышцы, проявляющейся широким спектром биохимических и структурных нарушений, опосредованных инсулинорезистентностью, гипергликемией, нарушением обмена свободных жирных кислот и увеличением числа свободных радикалов [178, 239].

По данным Давыдова А.Л., Барановой Л.Ю. [2005] при СД характерна гисто- и ультраструктурная дезорганизация миокарда – гипертрофия кардиомиоцитов, накопление гликогена, огромное количество незрелых эластических волокон, диффузный склероз интерстициальной ткани, липидная инфильтрация клеток миокарда, значительное расширение саркоплазматического ретикулума, микромитохондриоз, гиперплазия аппарата Гольджи, локальный миоцитозиз.

Однако точного определения этого состояния до сих пор не найдено. Margwick Т.Н. [2006] подчеркивает специфическую роль диастолической дисфункции в развитии ДК, указывая на патогенетическое значение комплекса всех осложнений при СД (микроангиопатия, вегетативная кардиоваскулярная нейропатия, коронарный атеросклероз и нарушение метаболизма кардиомиоцитов). Другие авторы, анализируя взаимосвязь структурных и нейровегетативных нарушений сердечной деятельности при СД, высказывают мнение о необходимости разграничения понятий кардиомиопатии и автономной нейропатии [143, 208].

Кузнецова И.Г. и соавт. [2002] указывают не первичность автономного дисбаланса, которые предшествуют проявлениям кардиомиопатии, принимая непосредственное участие в формировании снижения сократительной способности миокарда. Kempler P. [2003], Jermendy G. [2003] приравнивают диастолическую дисфункцию левого желудочка к основным клиническим проявлениям вегетативной денервации сердца.

Таким образом, сложности патофизиологических аспектов диабетической кардиомиопатии, дискутабельность вопроса о первичности состояний, составляющих патофизиологический субстрат данных нарушений у больных СД2 с сопутствующими АГ и стабильной стенокардией напряжения, делают актуальным дальнейшее изучения данного вопроса.

1.3.1. Диастолическая дисфункция левого желудочка – ранний предиктор сердечной недостаточности

В последние годы как в отечественной так и зарубежной литературе диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) рассматривается как наиболее ранний доклинический маркер нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы у

больных СД2, который при прогрессировании приводит к развитию симптомов манифестной сердечной недостаточности [15, 78].

По данным From A.M. и др. [2010], среди 1760 больных СД именно пациенты с диастолической дисфункцией имели более высокий риск развития ХСН в последующие 5 лет, чем пациенты без диастолической дисфункции (36,9% против 16,8%, $p < 0,001$).

В работах Aljaroudi W. и др. [2012] показано самостоятельное прогностическое значение ДДЛЖ при значительном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Секерко С.А. и соавт. [2010] отметили корреляцию показателей ДФЛЖ с маркерами декомпенсации сердечной недостаточности, доказана надежность использования данных параметров для оценки эффективности проводимой терапии и качества жизни у пациентов, страдающих ИБС.

По данным Boyer J.K. и др. [2004], распространенность ДДЛЖ среди больных СД2 без клинических проявлений заболеваний сердца составляет от 50% до 75%. Соответственно, сочетание СД 2 и АГ повышает риск развития как макро- и микрососудистых осложнений СД, а также увеличивает частоту выявления признаков ДДЛЖ у больных СД 2 [78]. В работах Аметова А.С. и соавт. [2008] при обследовании пациентов с СД2 и АГ, частота выявления ДДЛЖ достигала 87%.

Ряд авторов обсуждают вопрос частоты регистрации ДФ ЛЖ от длительности СД. Исследование Мкртумяна А.М. и соавт. [2014] подтверждает зависимость выявления диастолических расстройств и эндотелиальной дисфункции от стажа СД. Распространенность этих состояний была намного выше при стаже СД более 5 лет – 50% и 75%, соответственно. В то время как у лиц, страдающих СД менее 5 лет, частота диастолической дисфункции составила 37%, а эндотелиальной – 50%.

В работах Аметова А.С. и соавт. [2008] при обследовании пациентов с СД2 и АГ распространенность ДДЛЖ составила 50% при впервые выявленном заболевании, частота выявления ДДЛЖ среди больных с длительностью заболевания 1 год до 67%, а к 4 годам распространенность ДДЛЖ достигала своего максимального уровня 87%.

В то же время, по мнению Jarnert С. и др.[2008], снижение эластичности ЛЖ – ранний признак диабетической кардиомиопатии, выявляется уже в дебюте заболевания при СД2.

В литературе данные о взаимосвязи показателей углеводного обмена с показателями ДФ ЛЖ противоречивы. В работах Аметова А.С. и соавт. [2008], Кратнова А.Е. и соавт. [2011] указано, что декомпенсация углеводного обмена (гликированный гемоглобин более 7,5%) приводит к утяжелению диастолических расстройств независимо от наличия АГ. Sanchez-Barriga J.J. и др. [2001], Grandi А.М. и др. [2006] в своих работах показали, что неконтролируемая гипергликемия у больных СД без кардиопатии вызывает ДД ЛЖ.

Однако в скандинавском исследовании DADD (Diabetes mellitus and diastolic dysfunction) у больных СД2 интенсивная терапия, обеспечиваемая введением инсулина, несмотря на достижение целевых значений HbA1c, не сопровождалась положительной динамикой диастолических расстройств. Авторы связали данный феномен с отсутствием коррекции инсулинорезистентности, нарушений липидного профиля, АГ и дисфункции эндотелия [240].

У пациентов СД отмечена четкая корреляция параметров ДФ ЛЖ с микроальбуминурией [165], гипертрофией левого желудочка [316].

Патогенетическую роль гликометаболических процессов в развитии и прогрессировании диастолических нарушений связывают с формированием гипертрофии под влиянием инсулинорезистентности и активацией процессов фиброза на фоне гипергликемии [314].

Первостепенную роль среди метаболических расстройств при сахарном диабете отводят нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов [104]. В условиях инсулинорезистентности происходит сдвиг динамического равновесия с преобладанием жирнокислотной системы (ЖКС) над глюкозной системой в энергообеспечении кардиомиоцита. Это запускает каскад разобщения окислительного фосфорилирования в миокарде, снижения процессов гликолиза. В условиях сложившегося кислородзатратного механизма энергообмена происходит формирование компенсаторной гипертрофии миокарда, а непрерывная гипер-

функция приводит к последовательной мобилизации энергетических и структурных резервов миокардиальных клеток с последующим ранним изнашиванием миокарда и нарушением его функций [134, 44, 40].

Лексина К.С. и соавт. [2007] указывают на схожесть данных метаболических расстройств с теми, которые наблюдаются у пациентов с ИБС на фоне критического снижения коронарного кровотока.

Оруджева С.А., Звягин А.А. [2006] в своих работах вводят термины «метаболической» и «анатомической» ишемии миокарда при СД, так же подтверждая схожесть происходящих метаболических изменений с ишемизированным миокардом.

Негативное действие ЖКС распространяется и на регуляцию кальциевого обмена кардиомиоцита. Избыточное поступление ЖКС в митохондрии приводит к накоплению продуктов β -окисления (ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина E₂). Это способствует угнетению кальциевого насоса саркоплазматического ретикулула, увеличивает образование циклического аденозинмонофосфата, вызывает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, повышает ригидность миокарда и снижает его растяжимость [273, 304].

Необходимо отметить, что внутрисердечное накопление свободных жирных кислот и продуктов их метаболизма обуславливает формирование феномена «кардиальной липотоксичности», который характеризуется появлением зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами, признаками «гибернации», дедифференцировки и апоптотической дегенерации [135].

В формировании процессов фиброза миокарда при СД важная роль принадлежит гипергликемии, а именно образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation endproducts – AGE), которые способны создавать поперечные сшивки, и множественные тканевые и сосудистые нарушения при взаимодействии с рецепторами (AGE- Receptors) [324], вызывая замедление релаксации и растяжимости миокарда. По данным Strong Heart Study, имеется зависимость степени фиброза миокарда и ДДЛЖ от уровня гликированного гемоглобина [206].

В развитии ДД ЛЖ при СД имеет значение и ухудшение кровоснабжения миокарда из-за развития генерализованной микроангиопатии. По данным позитронно-эмиссионной томографии, диабетическая микроангиопатия при наличии интактных коронарных сосудов уменьшает резерв коронарного кровотока на 37% по сравнению с коронарным кровотоком у здоровых лиц того же возраста. Степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем HbA_{1c} в крови и не зависит от липидного профиля крови [109].

Визир В.А. и соавт. [2003] связывают недостаточную дилатацию микрососудов при дисфункции эндотелия с нарушениями способности миокарда к расслаблению.

Dinh W. и др. [2011] отмечают достоверную корреляцию автономной кардиальной нейропатии с формированием не только систолической, но и диастолической дисфункции левого желудочка. Однако Sacre J.W. и др. [2010] отмечают превалирующую роль симпатической дисфункции в формировании диастолической дисфункции у больных СД 1-го и 2-го типов даже в отсутствие АГ и коронарной болезни сердца. В исследовании Кратнова А.Е., Сергеевой О.Е. [2011] частота регистрации ДДЛЖ при декомпенсации СД сопровождалась более частым выявлением нейропатии.

Заканчивая данную часть обзора, следует подчеркнуть, что несмотря на широкую распространенность ДДЛЖ среди больных СД2, появление современных методов диагностики ДДЛЖ (доплерография трансмитрального тока крови, тканевой доплер), отсутствует настороженность врачей эндокринологов, традиционно наблюдающих пациентов с СД2, в отношении данного состояния. До настоящего момента остается малоизученной взаимосвязь параметров трансмитрального диастолического потока с показателями вазомоторной функции эндотелия артерий, гипергомоцистеинемией и полиморфизмом генов ферментов фолатного цикла, с параметрами электрической нестабильности сердца у категории пациентов с сочетанием СД2, АГ и ИБС.

1.3.2. Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска неблагоприятного прогноза

В мировых исследованиях ранее имелся недоучет хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД, ее значения в причинах смерти при СД2. Профессор John J. McMurray (University of Glasgow, Scotland) в своем докладе на Европейском конгрессе эндокринологов в 2013 г. подчеркнул, что «...Диабетологи совместно с кардиологами должны серьезно относиться к проблеме хронической сердечной недостаточности у больных СД 2 типа. Необходимо проводить учет данной нозологической формы в качестве одной из «конечных точек» в клинические исследования, и это была большая ошибка, что в ранее опубликованных результатах крупных международных клинических исследований, посвященных исходам СД 2, даже не упоминалось об одном из наиболее важных, если не самом важном сердечно-сосудистом осложнении СД – хронической сердечной недостаточности» [381].

Какорин С.В., Аверкова И.А., Мкртумян А.М. [2015] указывают, что «стремительно растущая популяция больных СД2 в скором времени изменит сложившиеся в последние годы представления улучшения прогноза лечения ССЗ», прежде всего ХСН.

В Российской Федерации распространенность ХСН составляет 7% [92]. По данным Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [2013] в России сахарный диабет является причиной ХСН в 11,9% случаев после АГ (88% случаев), ИБС (59% случаев).

Взаимосвязь между диабетом и ХСН была впервые показана во Фремингемском исследовании, в котором было отмечено значительное превалирование диабета среди пациентов с ХСН, а также повышение риска развития ХСН у больных СД мужчин в 2 раза и среди женщин – в 5 раз. Аналогичные данные получены во всех эпидемиологических исследованиях, показавших, что сахарный диабет является независимым фактором риска развития ХСН. Эта взаимосвязь особенно значительна у больных сахарным диабетом в возрасте 45–65 лет, у которых распро-

страненность ХСН увеличивается в 5-8 раз, по сравнению с больными без диабета. Так в систематическом обзоре MacDonald M. R. и др. [2008] с 1966 по 2008 гг. проявления сердечной недостаточности отмечались у 12% больных СД (в общей популяции от 1 до 4% в зависимости от возраста), в то время как у больных СД в возрасте старше 64 лет достигали 22%.

По данным Литяевой М.Ю. [2011], у больных СД2 ХСН выявляется в 78,3% среди мужчин и 83,3% женщин, госпитализируемых в эндокринологический стационар, и в 87,0% и 81,0%, соответственно, среди больных СД городского регистра.

Патогенетическая взаимосвязь между ХСН и СД двунаправлена: СД – независимый маркер худшего прогноза и смертности при сердечной недостаточности, в то же время наличие сердечной недостаточности у пациента с СД повышает смертность в 12 раз по сравнению с пациентами СД без СН [92, 277].

Необходимо отметить, что эта взаимосвязь обусловлена не столько высокой частотой атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, сколько рядом тесно связанных между собой механизмов, среди которых модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов [23]. Однако трудно выделить «чистую неишемическую» ХСН, связанную с СД2, так как сопутствующие СД заболевания могут независимо нарушать функцию миокарда [66].

Друк И.В., Кореннова О.Ю. [2016] отмечают высокую распространенность СД (до 40%) при декомпенсации сердечной недостаточности и при СН-ССФ. В то же время риск развития СН у пациентов с СД в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [187].

Reykjavik study продемонстрировало высокую частоту развития нарушений углеводного обмена у пациентов с ХСН: заболеваемость сахарным диабетом – 4,6 на 1000 в год, нарушением толерантности к глюкозе – 12,6 на 1000 в год [360].

В группе пациентов СД выявлены следующие предикторы: более высокий уровень гликированного гемоглобина, повышенный индекс массы тела, более старший возраст, ИБС, инсулинотерапия, конечные стадии хронической болезни почек, нефропатия, протеинурия и альбуминурия, ретинопатия и длительность СД [277].

В то же время в работах Aguilar D. и соавт. [2009] отмечен U-подобный характер взаимосвязи между гликированным гемоглобином и смертностью от сердечной недостаточности с наименьшим риском смерти при умеренном контроле гликемии (гликированный гемоглобин 7,1-7,8%). Субанализ REMADNE указывает на ухудшение выживаемости больных с СН при значениях гликемии ниже 5,5 ммоль/л [247].

Таким образом, высокая распространенность ХСН у пациентов с нарушением углеводного обмена, наличие тесной патогенетической ассоциации между СД и ХСН, а так же явления патоморфоза ХСН, произошедшие в последние 10 лет с превалированием случаев ХСН с сохраненной фракцией выброса, требуют более детального изучения факторов риска развития и прогрессирования с выделением наиболее ранних и специфичных маркеров у больных СД2 с целью доклинической диагностики, замедления прогрессирования и определения патогенетических подходов в коррекции данных расстройств.

1.4. Клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: факторы, определяющие неблагоприятное течение, диагностические возможности и сложности прогноза

Внезапная сердечная смертность (ВСС) среди всей кардиоваскулярной летальности при СД составляет 50%. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [94]. СД повышает ВСС у пациентов с сердечной недостаточностью и выживших после ИМ. По данным исследования CHARM, наличие СД было независимым предиктором смертности, включая ВСС, у пациентов с сердечной недостаточностью вне зависимости от ФВ ЛЖ [278].

Распространенность синусовой тахикардии при СД 2-го типа составляет 43,1% (без сопутствующего СД – 27,3%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8-2 раза, у пациентов с СД – 2-8,6% (против единичных у лиц без СД), суправентрикулярной экстрасистолии – 15,5% (против 9,1%) [94, 308].

В основе нарушения электрической стабильности миокарда при СД лежат неспецифические механизмы: раннее развитие диастолической дисфункции с увеличением размеров левого предсердия и формированием очагов фиброза, часто сопутствующая АГ, ускоренное развитие коронарного атеросклероза с его мощным ишемизирующим воздействием на миокард с формированием очаговых зон фибросклероза как морфологической основы феномена «re-entry». Значимая роль придается повышению маркера системного воспаления – С-реактивного протеина, ускоряющего развитие миокардиального фиброза и диастолической дисфункции [7, 391].

Александров А.А. и соавт. [2011] указывают на специфический трансмембранный фосфоинозитоловый механизм, объясняющий формирование электрофизиологического ремоделирования ионных каналов сарколеммальной мембраны миокардиоцита у больных СД. В норме он представляет своеобразный глюкозотранспортный механизм, который активируется при связи инсулина с клеточным рецептором, или при взаимодействии производных сульфанилмочевины с клеточным компонентом фосфолипазы С (ФЛС). Образующийся диацилглицерол (ДАГ), стимулируя пируваткиназу С (ПКС), повышает доступность транспортеров глюкозы и способствует диффузии глюкозы внутрь кардиомиоцита. Одновременно происходит формирование электролитных потоков кардиомиоцита, обеспечивающих правильный потенциал действия миокардиальной клетки, периоды ее электрической рефрактерности (КАТФ-зависимые каналы, Са-баланс, Na/H-обмен). Электрофизиологическую деятельность ионных каналов резко нарушают процессы инсулинорезистентности и/или отсутствия инсулина.

Высокий риск электрофизиологических нарушений при СД связывают с перегрузкой кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} . Некоторые исследователи называют СД болезнью внутриклеточного обмена кальция. На фоне резкого снижения гликолиза возникает ситуация, при которой саркоплазматический ретикулум оказывается неспособным поглощать кальций с нормальной скоростью. В качестве защиты от избытка кальция включается механизм захвата митохондриями, однако в обмен на кальций митохондрии должны интенсивно выкачивать протоны, что сопровожда-

ется таким же интенсивным потреблением АТФ и уменьшению его пула. Так формируется миокардиальная контрактура, нарушается сопряжение электрофизиологических и сократительных процессов миокарда. Помимо этого избыток кальция активирует некоторые фосфолипазы, способствуя тем самым разрушению клеточных мембран и приводя к накоплению вредных поверхностно активных лизолейцинов [180].

Другие авторы рассматривают важную патофизиологическую роль в развитии электрической нестабильности при СД автономной кардиальной нейропатии (АКН).

Результаты проведенных эпидемиологических исследований доказали значимую ассоциацию АКН с высокой ожидаемой кардиальной смертностью (56% в течение 5 лет с момента появления первых клинических симптомов нарушения автономной иннервации), причинами которой служит внезапная остановка сердца, аритмии, апноэ во сне, 5-кратное увеличением риска общей смерти в ближайшие 5 лет [258, 291]. Безболевыи ишемии регистрируются у 38% больных с АКН по сравнению с 4% пациентов с СД без АКН, что так же является фактором риска формирования инфаркта миокарда и внезапной смерти [367, 258, 375].

Частота встречаемости диабетической АКН у больных СД2 составляет от 16,6–20% больных, достигая 44% в возрасте 40-70 лет, 65% при большой длительности заболевания [371].

Более серьезную проблему представляет низкий уровень диагностики данного состояния. В 2009 г. под руководством Верткина А.Л., Ткачевой О.Н., проведено эпидемиологическое исследование по выявлению АКН у стационарных больных с СД 1 и 2 в г. Москва. Отмечалась высокая распространенность – 47,6%: доклиническая стадия выявлена у 28%, клинически значимая у 19,6%. В то же время в диагнозе АКН звучала только у 2,7% от общего числа пациентов с этим осложнением СД.

Таким образом, несмотря на широкую распространенность, неблагоприятный прогноз в плане выживаемости, практические врачи недостаточно осведомлены о АКН, скрининг остается редким явлением; до сих пор нет стандартов па-

тогенетической терапии, поэтому она носит симптоматический характер, рекомендательный характер и не валидизирована. В то же время активный скрининг пациентов на предмет наличия различных форм АКН, внедрение в практику методов диагностики данного патологического состояния является важным шагом на пути снижения кардиоваскулярной смертности у больных СД [373].

Американская диабетическая ассоциация [2005] отметила целесообразность дополнительного использования количественной оценки вегетативной активности (вариабельности ритма сердца – ВРС) и оценки QT интервала, указывая на их важную роль в качестве диагностического и прогностического маркера кардиоваскулярных событий, в том числе ВСС при СД2.

Снижение ВРС считается наиболее ранним признаком кардиальной дисавтономии при СД [70, 89, 372].

Выявлена корреляция параметров временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с длительностью диабета [89, 205], уровнем гликированного гемоглобина [62].

Герус А.Ю., Флейшман А.Н. [2010] при СД 2 впервые выделили патофизиологические ВРС-синдромы, проявляющиеся либо тотальной депрессией VLF, LF и HF, либо изолированной депрессией компонентов спектра ВРС.

По данным Hossein Fakhrazadeh и др. [2012], нарушение ВРС развивается на ранних стадиях диабета до развития клинических проявлений атеросклероза. Установлена зависимость ВРС с артериальной гипертензией, ИМТ, липидами плазмы, толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии, не выявлено взаимосвязи ВРС и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 после поправки на традиционные факторы риска.

В то же время Pinter A. и др. [2012] в недавнем исследовании у здоровых молодых мужчин-добровольцев обнаружили корреляцию между показателями ВРС (RMSSD, PNN50 и HF мощности) и поток-опосредованной дилатацией артерий.

Несмотря на то, что ВРС у больных СД изучалась и в больших популяционных исследованиях «The ARIC study» [1995], «The Framingham Heart Study [2000], «The hoorn study» [2001], до сих пор нет однозначного мнения об использовании параметров ВРС клиницистами.

Противоречивые мнения о частоте встречаемости удлиненного интервала QT, взаимосвязи с другими факторами риска у больных СД.

В работах Есиной М.В. с соавт. [2015] выявляемость транзиторного удлинения QTc у больных СД2 составила 75%. Суммарная продолжительность эпизодов удлиненного QTc положительно коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина. Продолжительность интервала QT увеличивается с возрастом, при СД 2 сохраняются половые различия в продолжительности интервала QT: у женщин среднесуточный QTc больше, чем у мужчин.

Однако Xiang Li и др. [2012] при обследовании 3156 больных СД 2-го типа, не имеющих электролитных нарушений, заболеваний сердца в анамнезе, хронической почечной недостаточности, острых инфекционных процессов в последние 24 часа, установили удлинение интервала QTc лишь в 30,1% случаях. Была выявлена зависимость между интервалом QT и уровнем постпрандиальной гликемии, инсулина натощак, окружностью талии, диастолическим артериальным давлением и наличием микроальбуминурии.

По данным Romulus Timar и др. [2013], удлиненный интервал QTc был у 34,6% больных СД2 (от 24,24% до 47,9%; 95% ДИ), без достоверного отличия у мужчин (30,4%) и у женщин (39,6%), $p=0,41$, при корреляции интервала QTc с инсулинорезистентностью по оценке HOMA-IR.

Осипов А.И. и соавт. [2004] в своих работах указали на прогностическое значение удлиненного интервала QT в развитии полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes, которая нередко переходит в фибрилляцию желудочков и приводит к внезапной сердечной смерти. Авторы выявили сильную корреляционную связь удлинения интервала QT с выраженностью вариабельности гликемии в течении суток.

В то же время в исследовании Ливерпульского университета [2009] установлена зависимость удлиненного интервала QT от частоты бессимптомных гипогликемических эпизодов в ночные часы. Гарипова А.Ф. и соавт. [2016] не выявили связи удлиненного интервала QTc у больных СД2 и ИБС с гликированным гемоглобином, а так же уровнем АД, общего холестерина, калием, натрием, кальцием. Но установили четкую зависимость с регистрацией преждевременной желудочковой активности высоких градаций.

В рекомендациях рабочей группы по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) 2013 г. в разделе пробелы в знаниях сказано «измерения вариабельности ритма сердца и QTc могут стать ценными предикторами ВСС при СД, но данных, которые бы позволили сделать их общепринятыми и рекомендованными, пока недостаточно».

Таким образом, значение ранней диагностики электрической нестабильности миокарда и связанных с ней автономной кардиальной нейропатии, диастолической дисфункции ЛЖ, ишемии миокарда, при СД во многом определяет прогноз как качества жизни пациентов с СД, так и ее продолжительности. Однако отмечается крайне низкая осведомленность практических врачей в отношении диагностических признаков электрической нестабильности у пациента с СД, в первую очередь, на доклинической стадии. В связи с чем, необходим поиск наиболее чувствительных критериев, которые помогут практическому врачу намного раньше предусмотреть возможные риски в отношении возникновения других взаимосвязанных патологических состояний, а также определить тактику лечения и дальнейшего ведения больного.

1.5. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений и динамический контроль у больных сахарным диабетом: сложности и пути решения в клинической медицине

В 90-х гг. XX века сформулирована концепция суммарного сердечно-сосудистого риска, суть которой заключается в комплексном подходе к оценке прогнозируемого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Суммарный сердечно-сосудистый риск – это обобщенное значение сочетания тех или иных факторов риска, свидетельствующих об уровне прогнозируемого риска развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений с целью индивидуализации профилактических мер.

В 2012 году в Объединённых Рекомендациях Европейского общества по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний было указано, что больных с СД и хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или поражением органов-мишеней следует рассматривать как группу очень высокого риска, а всех остальных больных СД – как группу высокого риска [312].

Разработка универсальной шкалы риска очень сложна, поскольку этнические и культурные особенности, метаболические и воспалительные маркёры вносят серьёзные различия между пациентами.

Фремингемская шкала риска, основанная на данных возраста, пола, АД, уровня холестерина (общего и ЛВП) и факта курения, и имеющая наличие СД как категоризирующий показатель [166], была изучена в ряде проспективных исследований [323, 159]. У больных СД результаты оказались ненадёжны: риск ССЗ в популяции Великобритании был недооценён, а в Испании – переоценён [251, 196]. Недавние результаты Фремингемского исследования показали, что стандартные факторы риска, включая исходное наличие СД, по-прежнему влияют на развитие ССЗ даже спустя 30 лет наблюдения [311].

Европейская шкала системной оценки риска (SCORE) для смертельных ИБС и ССЗ не разрабатывалась для учёта СД [196, 312].

Исследование DECODE позволило сформулировать стратификацию риска для сердечно-сосудистой смертности, включающую статус толерантности к глюкозе и глюкозу плазмы натощак [172]. Эта шкала показала 11%-ную недооценку сердечно-сосудистого риска [196]. Проспективная Мюнстерская шкала (PROCAM) [169] недостаточно хорошо откалибрована с отношением предполагаемых к реально прогнозированным событиям 2,79 для ССЗ и 2,05 для ИБС [348]. Регистр Жироны по инфаркту миокарда (REGICOR) [288] недооценивает риск ССЗ в применении его к средиземноморской (испанской) популяции [251].

Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) позволило сформулировать шкалу с хорошей чувствительностью (90%) для британской популяции [350, 234], однако преувеличивающую риск для испанской популяции [251] и с

умеренной специфичностью для греческой популяции [320]. Кроме того, эта шкала была создана до введения современных стратегий предотвращения ССЗ.

Шведский национальный регистр диабета (NDR) был опробован на шведской популяции и показал хорошую прогностическую ценность [190]. Фремингемское исследование по инсульту было опробовано только на испанской группе 178 пациентов и показало переоценку риска [160, 200]. UKPDS по инсульту недооценивало риск фатального инсульта в популяции США [265].

Исследование ADVANCE [259] изучена модель, включающая в себя возраст на момент установки диагноза, известную длительность СД, пол, пульсовое давление, леченную гипертензию, мерцательную аритмию, ретинопатию, гликозилированный гемоглобин, отношение альбумин/ креатинин мочи и не-ЛВП-холестерин исходно, показала достаточную способность к выделению степени риска и хорошую калиброванность во время отработки. Практическая применимость шкалы прошла оценку на независимой когорте лиц с СД 2 и показала сходные высокие качества.

Основания предполагать, что специализированные шкалы по СД лучше, чем общие шкалы риска ССЗ, небольшие [194]. Шкалы по СД показывали лучшие результаты в популяциях, в которых они были разработаны, в других же требовалась корректировка.

Таким образом, шкалы риска сердечно-сосудистых осложнений не имеют универсальности, тем более не совершенны для популяции больных, страдающих СД 2. В рекомендациях рабочей группы по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [2013] Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) в разделе пробелы в знаниях сказано «качество прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных диабетом по-прежнему недостаточно». Что послужило основанием в нашей работе заняться разработкой новой шкалы оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

1.6. Вопросы оптимизации терапии: медикаментозная коррекция кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Общепризнанной стратегией лечения пациентов СД 2 в сочетании с АГ и ИБС является максимальное снижение показателей сердечно-сосудистой смертности при всех обратимых факторах риска (гипергликемии, дислипидемии), сопутствующих клинических состояний и повышенного АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [136]. Оптимальным вариантом первичных и вторичных превентивных вмешательств при СД является концепция ABC (A – контроль HbA_{1c}; B – контроль АД (blood pressure); C – контроль липидов (cholesterol)). Anselmino M. и др. [2008] подчеркивают необходимость многофакторного подхода в лечении кардиоваскулярной патологии при СД.

Несмотря на сохранение тактики гликометаболического контроля как важной концептуальной парадигмы снижения кардиоваскулярных осложнений у больных СД2, фокус лечения меняется с жесткого контроля гликемии на максимально персонализированный подход [85]. Важной составляющей нового подхода - использование антигипергликемических (а не гипогликемических) препаратов, которые способны «не усугублять течение сосудистых осложнений, а предупреждать их возникновение; в идеале – обеспечивать профилактику сердечно-сосудистой смертности» [154].

Одной из важнейших позиций в профилактике кардиоваскулярных нарушений у больных СД является коррекция атерогенной дислипидемии. Диабетическая дислипидемическая триада – наиболее изученный фактор риска кардиоваскулярных осложнений [79, 250]. На основе доказательной медицины статины у пациентов СД снижают смертность от всех причин на 9%, риск главных сосудистых событий на 21% на каждый 1 ммоль/л снижения ЛПНП [255]. При очень высоком риске ССО статины рекомендуются пациентам СД2 с целевым уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (при невозможности достижения цели, снижение уровня более чем

на 50%), при высоком риске с целевым ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [19].

Пациенты СД и сопутствующей АГ с позиции стратификации риска имеют очень высокий риск фатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет, составляющий более 10%; риск нефатального сердечно-сосудистого события у мужчин достигает более 30%, а у женщин более 40%. Рекомендуемый уровень АД для пациентов с СД по данным текущих европейских рекомендаций [2013г.] составляет ниже 140/85 мм рт. ст. В алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [3,4.] целевыми уровнями показателей САД принят уровень >120 и ≤ 140 мм рт.ст. (при наличии ХБП АЗ >120 и ≤ 130 мм рт.ст.), ДАД >70 и ≤ 85 мм рт.ст.

По данным текущих рекомендаций Европейского общества кардиологов [2013] в лечении АГ при СД для достижения вышеставленных целей могут использоваться все гипотензивные препараты 1 ряда, но рандомизированные исследования указывают на предпочтительное включение группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии.

Наиболее изученными и доступными в клинической практике являются ИАПФ, однако благодаря молекулярно-биохимическим исследованиям конца XX века был выявлен механизм развития «феномена ускользания» у 50% пациентов, т.е. ослабление антигипертензивного и антипротеинурического действия этих препаратов [151, 170]. Высокий уровень АТ II и альдостерона объясняется наличием дополнительных альтернативных химазных путей трансформации АТ I в АТ II, не подавляемого при воздействии ИАПФ. В этом плане на первое место выходят препараты, способные блокировать связывание АТ II со своим АТ1-рецептором, независимо от путей и количества образованного АТ II [129, 130, 22]. Необходимо отметить, что помимо отсутствия «феномена ускользания», антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА, БРА, сартаны) не влияют на активность других нейрогуморальных систем, тем самым значительно снижая развитие характерных для ИАПФ побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Dzau V. [2005] рассматривает класс АРА в качестве «фундамента долгосрочной гипотензивной терапии, на котором предлагают строить дальнейшую стратегию органопroteкции путем присоединения других гипотензивных препаратов».

Антигипертензивный эффект АРА достаточно изучен и доказан в ряде исследований [129, 72, 272]. Одним из важнейших требований к гипотензивным препаратам в современных рекомендациях по ведению пациентов с высоким кардиоваскулярным риском является не только способность к снижению АД, но и органопротективный аспект (кардио-, нефро-, ангио- и церебропротекторные свойства), а также улучшение прогноза заболевания [189].

Обоснование органопротективного аспекта клинических протоколов лечения антагонистами РААС с позиции доказательной медицины базируется на концепции сердечно-сосудистого континуума. РААС рассматривается матрицей в сложной цепи общих патофизиологических процессов от воздействия факторов риска до развития функциональных и структурных изменений в различных органах и тканях [72].

Многоцентровое рандомизированное исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) одно из первых крупных исследований (9193 пациента с АГ и ГЛЖ), которое позволило с уверенностью говорить о способности АРА предотвращать развитие ГЛЖ. У пациентов, которые на протяжении 4,8 лет принимали лозартан отмечали снижение ЭКГ признаков ГЛЖ на 10,2% (в сопоставлении с исходными данными), в параллельной группе atenolola снижение составило только 4,4%; $p < 0,0001$. Так же на 13% лозартан снижал стандартизированный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ, мозгового инсульта [204].

В исследовании Val-HeFT с участием более 5 тысяч пациентов валсартан продемонстрировал уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности на 13,2%; в исследовании JIKEU HEART с участием более 3 тысяч жителей Японии с высоким КВР (в том числе СД) валсартан демонстрирует снижение госпитализаций по причине ХСН [300].

Пристром М.С., Сушинский В.Э. [2007] указывают на необходимость изучения препаратов, способных воздействовать на основные патогенетические механизмы развития ДД ЛЖ: «устранение ГЛЖ, улучшение расслабления и увеличение податливости ЛЖ».

Cuocolo A. и др. [1999] оценили влияние на нарушенную диастолическую функцию ЛЖ у больных АГ ИАПФ и АРА II, однако до сих пор нет четких рекомендаций для практикующих врачей, в связи с чем часто используют эмпирический подход в коррекции данного состояния.

Во многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании VALIDD (482 пациента) было показано, что длительный в течение 38 недель прием валсартана оказывает положительное действие на диастолическую функцию ЛЖ, увеличивая показатель скорости движения фиброзного кольца митрального клапана E'.

Активация рецепторов АТ-II 1-го типа запускает процесс гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза. Напротив, активация рецепторов АТ-II 2-го блокирует эти процессы [57]. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II тормозят действие ангиотензина II, связанное с активацией фосфолипазы С и D и повышением содержания внутриклеточного Ca²⁺ [111], что улучшает процессы релаксации кардиомиоцитов ЛЖ.

Мареев В.Ю. и соавт. [2005] на основе исследования ПИРАНЬЯ указали на эффект ирбесартана в коррекции как гемодинамических характеристик, так и функционального статуса больных с тяжелыми диастолическими нарушениями и нормальной ФВ по сравнению с периндоприлом.

В исследовании CHARM-preserved кандесартан по сравнению с плацебо у пациентов с диастолическими расстройствами и сохраненной систолической функцией позволил снизить количество госпитализаций и новых обострений, однако не доказал способности предотвращать развитие ХСН.

Хурс Е.М., Поддубная А.В. [2010], анализируя влияние валсартана и рамиприла на различных этапах сердечно-сосудистого континуума (АГ, метаболический синдром, ИБС), отмечают лучший эффект АРА на ранних этапах ремоделирования сердца, в то же время компенсирующий эффект ИАПФ лучше распространяется на уже произошедшие структурно-геометрические изменения в сердце.

Однако в работе Визира В.А., Березина А.Е. [2003] на фоне 12-недельной терапии АРА персистенция диастолической дисфункции сохранялась несмотря на контроль за профилем АД и регресс ГЛЖ. Авторы не исключают, что причиной формирования аномального профиля диастолического трансмитрального потока крови при ГЛЖ или после ее регресса может быть персистирующая дисфункция эндотелия сосудов.

Коррекция эндотелиальной дисфункции становится новой терапевтической стратегией при лечении и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с сопутствующими АГ и ИБС. Известно, что до 90% всего объема АПФ находится на мембране эндотелиальных клеток. Активированная РААС может становиться триггером эндотелиальной дисфункции. Роль РААС в отношении ЭД связана как с вазоконстрикторной активностью ангиотензина II, так и медиаторной активацией свободнорадикального окисления, результатом которой является стимуляция выработки суперокислительного аниона, высвобождение цитокинов, протеаз и факторов роста с последующим развитием воспаления в сосудистой стенке и гиперплазией интимы [102, 270].

В ряде исследований ирбесартан и телмисартан улучшал эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию по данным различных методов определения кровотока в предплечье [193, 179]. Tomiyama H. и др. [2007] продемонстрировали лучший эффект телмисартана по сравнению с валсартаном в отношении снижения среднего значения индекса реактивной гиперемии, что связано с дополнительным механизмом телмисартана подавления белкового комплекса запирающей зоны (ZO-1), ответственного за формирование и стабилизацию плотных соединений между эндотелиоцитами.

В связи с немногочисленными исследованиями сравнительной эффективности сартанов в российской популяции у категории пациентов СД2 с сопутствующими АГ и ИБС, требуются дальнейшие исследования. Перспективным направлением является обоснование антиатеросклеротического эффекта антагонистов АТ1-рецепторов, включающего влияние на активность нейтральной эндопептидазы, антагонизм по отношению к эндотелиновым рецепторам, высвобождение NO, повышение уровня натрийуретического пептида, стимуляцию рецепторов PPAR- γ [267].

Способность АРА уменьшать эктопическую активность и тормозить электрическое ремоделирование левого предсердия продемонстрирована в исследованиях LIFE, CHARM, ValHeFT (снижение относительного риска новых случаев фибрилляции предсердий на 20-35%). Бойцов С.А., Колос И.П. [2008] объясняют патогенетические механизмы улучшения данных состояний на фоне терапии АРА «торможением и уменьшением выраженности ГЛЖ с оптимизацией диастолической функции левого желудочка и вторично снижением давления в устье легочных вен; а так же снижением давления в левом предсердии, и прямым торможением его геометрического и электрического ремоделирования, что способствует уменьшению в нем электрической дисперсии». Особенно интересны эффекты АРА, связанные с активацией фосфоинозитолового пути регуляции ионных каналов сарколеммы у больных СД [7].

Вместе с тем, в исследовании GISSI-AF прием валсартана у больных высокого сердечно-сосудистого риска не сопровождался достоверным увеличением времени до возникновения первого рецидива фибрилляции предсердий (ФП) или снижением доли пациентов с ≥ 2 рецидивами ФП в течение одного года. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, в литературе нет данных о влиянии АРА на желудочковую эктопическую активность.

В кардиоваскулярной терапии у больных СД имеют значение метаболические эффекты препаратов. Лидирующее положение занимают блокаторы РААС. Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям установлена роль тканевой РААС поджелудочной железы в развитии СД: АТ II участвует как в нарушении синтеза инсулина за счет специфической блокады секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы при взаимодействии с локальными АТ1-рецепторами [268], так и в усилении инсулинорезистентности периферических тканей, блокируя инсулинопосредованный транспорт глюкозы в ткани и стимулируя митогенное и пролиферативное действие инсулина [223]. Исследования LIFE, SCOPE, CHARM, TRANSCEND зарегистрировали снижение риска развития СД2 у пациентов АГ, получавших АРА, в среднем на 27-28% [167].

Улучшение показателей углеводного и липидного обмена на фоне применения АРА так же связывают со способностью отдельных представителей проявлять бифункциональные свойства – помимо взаимодействия с АТ1-рецепторами, проявлять агонистическую связь с ядерными PPAR γ -рецепторами клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов [352].

Таким образом, несмотря на широкое применение препаратов АРА в клинической практике, проблема оптимизации антигипертензивной терапии на основе АРА недостаточно изучена. Что делает актуальными дальнейшие исследования по сравнению отдельных представителей этого класса на параметры суточного профиля, структуры ишемии миокарда, диастолическую функцию левого желудочка, показатели структурно-геометрического и электрофизиологического ремоделирования сердца у больных СД2 при АГ и ИБС.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1. Материал исследования. Клиническая характеристика обследованных лиц

В рамках научного направления «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) кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики (заведующий кафедрой заслуженный деятель науки РФ, проф. И.П. Татарченко) ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России (ректор – д-р мед. наук, профессор А.И. Кислов) проводился набор клинического материала. Настоящая работа выполнена на клинических базах кафедры: ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №59» ФМБА России г. Заречного Пензенской области, ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина» г. Пензы.

В исследование включали жителей г. Заречного, находящихся на амбулаторном лечении в поликлинике ФГБУЗ МСЧ №59 ФМБА России, находящихся на стационарном лечении в отделении кардиологии №1 ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина» г. Пензы. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов с соблюдением современных этических стандартов, предъявляемых к клиническим испытаниям. Получено одобрение локального этического комитета Пензенского института усовершенствования врачей (протокол № 58 от 15.02.2012г.). Проведено открытое, рандомизированное исследование, с параллельными группами, продолжительность клинико-диагностического наблюдения составила 2 года. Больные в группах лечения рандомизировались простым методом с использованием запечатанных конвертов, продолжительность наблюдения 40 недель.

При выполнении I раздела работы проведен сравнительный анализ состояния структурно-функциональных свойств артерий, структурно-геометрического ремоделирования сердца, электрической нестабильности сердца в анализируемых группах. Дизайн I раздела исследования представлен на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Дизайн исследования (1 раздел).

В исследование включали пациентов в возрасте не старше 65 лет, страдающих артериальной гипертензией (АГ) с повышением показателей систолического артериального давления (САД) менее 180 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) менее 110 мм рт.ст., с устойчивым синусовым ритмом. При включении в основную группу I обязательным условием было наличие сахарного диабета 2-го типа длительностью не более 15 лет с момента установления диагноза. Дополнительным критерием при отборе пациентов в основную группу II, помимо условия для включения в основную группу I – сахарный диабет 2-го типа,

считали наличие ишемической болезни сердца (стабильной стенокардии напряжения – ССН) со стабильным течением на протяжении предшествующего месяца.

В группу сравнения I вошли больные артериальной гипертензией с повышением показателей систолического артериального давления (САД) не более 179 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) не более 109 мм рт.ст., с устойчивым синусовым ритмом, без нарушения углеводного обмена, без клиничко-anamнестических и инструментальных данных за наличие ИБС.

В группу сравнения II включали больных без нарушения углеводного обмена, с артериальной гипертензией при повышении показателей систолического артериального давления (САД) менее 180 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) менее 110 мм рт.ст., с устойчивым синусовым ритмом, с клиничко-anamнестическими и инструментальными данными ИБС при стабильном течении на протяжении предшествующего месяца.

В группу контроля включали пациентов с нормальными значениями артериального давления без ИБС и нарушения углеводного обмена.

Критерии исключения из исследования:

- 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 (АД выше 180/110 мм рт.ст.);
- 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.

Диагноз сахарного диабета 2-го типа ставился в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ, 1999-2013 г.

Для индивидуализированного выбора целей гликемического контроля оценивали возраст пациента и/или ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ), наличие тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, при этом руководствовались клиническими рекомендациями «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой [2013-2015].

Использовали следующие целевые значения гликемического контроля по уровню гликированного гемоглобина.

При отсутствии тяжелых макрососудистых осложнений/низком риске тяжелых гипогликемий:

- молодой возраст: <6,5%;
- средний возраст: <7,0%;
- пожилой возраст (и/или ОПЖ <5 лет): <7,5%

При наличии тяжелых макрососудистых осложнений/высоком риске тяжелых гипогликемий:

- молодой возраст: <7,0%;
- средний возраст: <7,5%;
- пожилой возраст (и/или ОПЖ <5 лет): <8,0%

В оценке показателей липидного обмена учитывали целевые значения, рекомендуемые современными алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД 2 [2013-2015], рабочей группой по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями под редакцией Чазовой И.Е. [Москва, 2014]:

– АГ+ очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет (тип 1 или 2) с одним или более сердечно-сосудистым фактором риска и/или повреждением органа-мишени (например, микроальбуминурия):

- Общий холестерин менее 4,0 ммоль/л;
- ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л;

- ХС ЛПВП более 1 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин;
- Триглицериды менее 1,7 ммоль/л

– АГ+ высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет (тип 1 или 2), но без сердечно-сосудистых факторов риска и повреждения органов-мишеней):

- Общий холестерин менее 4,5 ммоль/л;
- ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л;
- ХС ЛПВП более 1 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин;
- Триглицериды менее 1,7 ммоль/л

Степень и стадия АГ устанавливались согласно рекомендаций ВНОК [2013] и МКБ-10.

Диагноз ИБС (стабильной стенокардии) устанавливался с учетом диагностических критериев национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2009) и рекомендаций по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (2013): жалоб пациента, данных анамнеза о документально подтвержденном инфаркте миокарда, данных объективного осмотра и инструментальных методов исследования. Верификация ФК стенокардии осуществлялась на основании классификации Канадской ассоциации кардиологов [1976].

Причиной ХСН у всех пациентов была АГ, либо ИБС в сочетании с АГ. При этом 16 (34%) пациентов основной группы II и 18 (39%) пациентов группы сравнения II в анамнезе перенесли инфаркт миокарда давностью более 3 лет.

При определении диагноза ХСН использовали клинические критерии согласно Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН [2010-2013]. Оценка ФК проводилась по New York Heart Association (NYHA) (1964 г.).

На предварительном этапе (скрининг-визиты) определялось соответствие пациента критериям включения-исключения, оценивали степень и стадию АГ, функциональный класс стенокардии напряжения, функциональный класс сердечной недостаточности, исходные и целевые значения гликемического контроля и липидного обмена.

В исследование включено и допущено к анализу 228 человек. Средний возраст пациентов составил $56,15 \pm 4,6$ года. Клиническая характеристика больных представлена в таблицах 2.1. и 2.2.

Таблица 2.1.

**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	$54,2 \pm 4,3$	$53,7 \pm 4,5$	$50,2 \pm 4,2$
Мужчины/женщины	28/20	25/22	24/16
Длительность АГ (годы)	$12,3 \pm 3,5$	$12,7 \pm 4,7$	-
Длительность СД (годы)	$6,3 \pm 3,2$	-	-
ИМТ (кг/м ²)	$32,1 \pm 2,7$	$26,7 \pm 1,8$	$24,2 \pm 2,2$
ОТ (см) ♀	$100,93 \pm 6,74$	$92,7 \pm 5,82$	$80,7 \pm 2,7$
♂	$106,37 \pm 7,34$	$98,4 \pm 6,35$	$91,4 \pm 2,6$
HbA1c (%)	$8,21 \pm 0,2$	$4,3 \pm 1,2$	$4,0 \pm 1,32$
Артериальная гипертензия (n/%)			
степень 1	33/68,75	31/66	-
2	15/31,25	16/34	-
Гипердислипидемия (n/%)	37/77	26/55	5/12,5
Признаки ХСН (n/%)	32/66,7	21/44,7	-

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.

В основную группу I (СД 2+АГ) включено 48 человек, в группу сравнения I вошли пациенты с АГ без нарушения углеводного обмена – 47 человек. Основную группу II (СД2+АГ+ИБС) составили 47 человек, в группу сравнения II включили 46 пациентов с АГ и ИБС без нарушения углеводного обмена. В группу контроля вошли 40 человек, не страдающих АГ, ИБС и без нарушений углеводного обмена.

Средняя длительность сахарного диабета у наблюдаемых пациентов основной группы I составила $6,3 \pm 3,2$ года (от 2 до 15 лет). Средняя длительность АГ в основной группе I – $12,3 \pm 3,5$ лет (от 4 до 23 лет), в группе сравнения I – $12,7 \pm 4,7$ лет (от 5 до 25 лет).

Исходно достигнутый целевой уровень гликированного гемоглобина $<6,5\%$ в основной группе I был у 10 (20,8%) больных, $HbA1c >6,5$ и $<7,5\%$ – у 18 (37,5%), $HbA1c \geq 7,5\%$ – у 20 (41,7%) больных (рис. 2.2.). Средний уровень гликированного гемоглобина составил $8,21 \pm 0,2\%$.

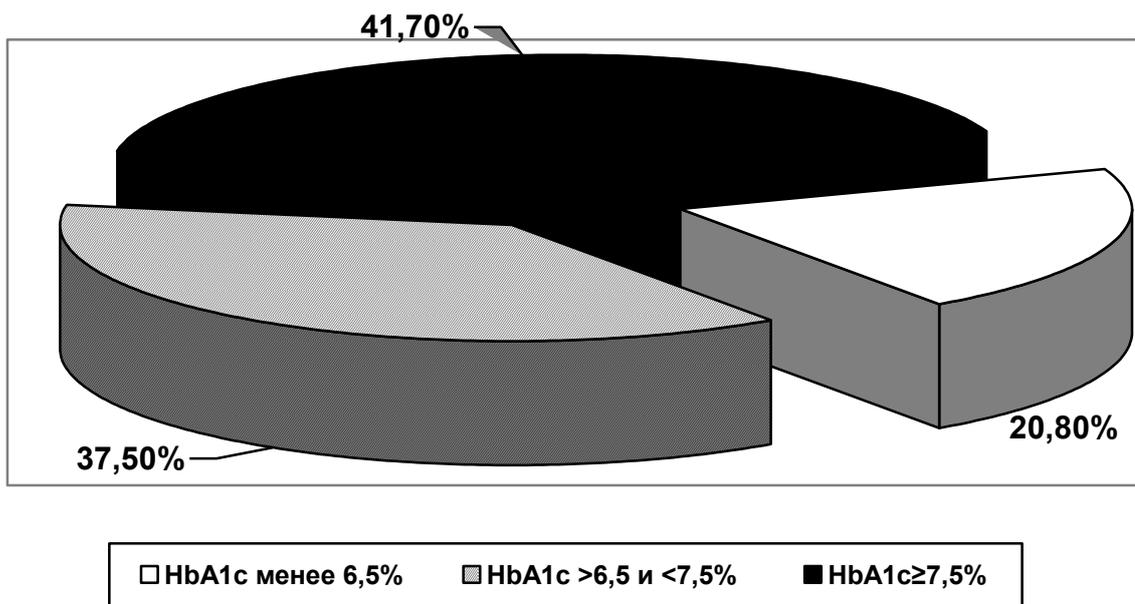


Рис. 2.2. Распределение больных сахарным диабетом 2-го типа по исходному достигнутому целевому уровню гликированного гемоглобина в основной группе I

У всех больных исключен симптоматический характер АГ. Уровень АД, соответствующий 1-й степени АГ, наблюдался у 33 (68,75%) пациентов основной группы I и у 31 (66%) пациента группы сравнения I (рис 2.3.); уровень АД, соответствующий 2-й степени АГ, отметили у 15 (31,25%) пациентов основной группы I и у 16 (34%) пациентов группы сравнения I. В зависимости от выраженности АГ I стадии была диагностирована у 4 (8,3%) человек в основной группе I и у 12 (25,5%) человек в группе сравнения I; II стадии – у 12 (25%) человек основной группы I и у 14 (29,8%) человек группы сравнения I, III стадии – у 32 (66,7%) человек основной группы I и 21 (44,7%) человека группы сравнения I.

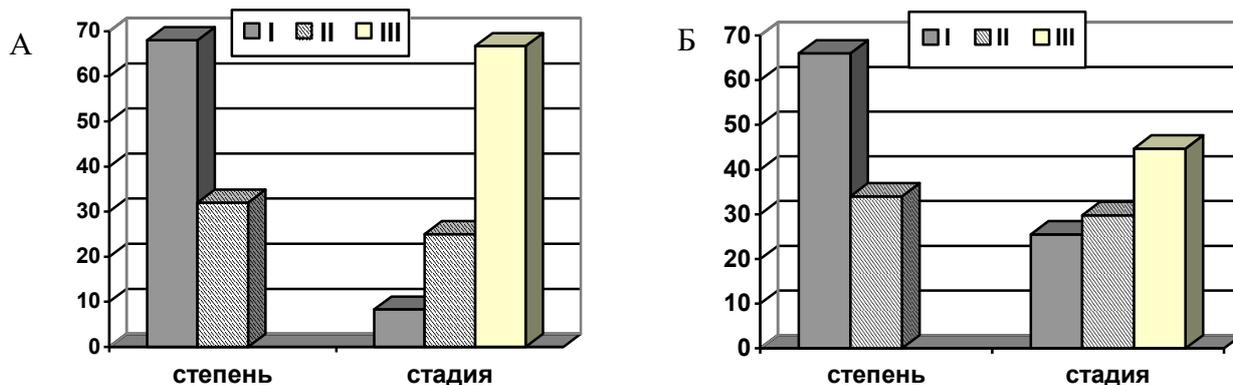


Рис. 2.3. Распределение больных группы I по степени и стадии артериальной гипертензии
Примечание: А – в основной группе I (СД2+АГ), Б – в группе сравнения I (АГ без СД).

На отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям указывали 35 (72,9%) пациентов основной группы I и 29 (61,7%) пациентов в группе сравнения I. Гипердислипидемии отмечены у 37 (77 %) больных в основной группе I и у 26 (55%) больных в группе сравнения I. У всех пациентов основной группы I индекс массы тела (ИМТ) превышал нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $32,1 \pm 2,7$ кг/м². Ожирение I степени имели 26 (54,2%), II степени – 13 (27,1%), избыток веса – 9 (18,7%) больных. Средний показатель ИМТ в группе сравнения I – $26,7 \pm 1,8$ кг/м². Ожирение I степени выявлено у 19,2%, II степени – у 10,6%, избыток веса – у 53,2%, нормальный вес – у 17% пациентов группы сравнения I. Висцеральное ожирение диагностировано у 42 (87,5%) пациентов в основной группе I (средняя окружность талии составила $100,93 \pm 6,74$ см у женщин и $106,37 \pm 7,34$ см у мужчин) и у 19 (40,4%) – в группе сравнения I (средняя окружность талии составила $92,7 \pm 5,82$ см у женщин и $98,4 \pm 6,35$ см у мужчин). На табакокурение указывали 8 больных в основной группе I и 7 больных в группе сравнения I.

Диабетическая полинейропатия диагностирована – у 44 (92%) пациентов I основной группы, диабетическая ретинопатия – у 35 (72%), диабетическая нефропатия у 25 (52%) (стадия микроальбуминурии).

Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) выявлены у 32 (66,7%) пациентов основной группы I, причем проявления ХСН I ФК отмечены у

15 (31,3%) больных, II ФК – у 17 (35,4%) пациентов. В группе сравнения I частота ХСН составила 44,7%: ХСН I ФК – у 12 (25,5%) пациентов, II ФК – у 9 пациентов (19,2%).

В основную группу II вошли 47 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, страдающих АГ и ИБС; в группу сравнения II – 46 пациентов с АГ и ИБС без нарушения углеводного обмена. Характеристика пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Клиническая характеристика больных основной группы 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	29/61,7	30/65,2
2	18/38,3	16/34,8
Стабильная стенокардия напряжения (n):		
I ФК	16	18
II ФК	19	17
III ФК	12	11
Инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе с зубцом Q (n)	16 7	18 8
Отягощенный наследственный анамнез по СД (n/%)	38/80,85	–
по ССЗ (n/%)	40/85,1	40/87
Длительность заболеваний (лет)		
АГ	12,4±2,7	13,4±3,7
СД	6,4±1,5	–
ИБС	4,5±2,4	5,2±3,5
Гипердислипидемия (n/%)	39/83	37/80,4
Признаки ХСН (n/%)	45/95,7	35/76,1

Примечание: n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование; ИМТ– индекс массы тела, ХСН– хроническая сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, гипердислипидемия - общий холестерин более 4,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска. Длительность СД в основной группе II составила $6,4 \pm 1,5$ года, артериальной гипертензии – $12,4 \pm 2,7$, ИБС – $4,5 \pm 2,4$ года; длительность АГ в группе сравнения II – $13,4 \pm 3,7$, ИБС – $5,2 \pm 3,5$ года. Стабильная стенокардия напряжения I ФК диагностирована в 16 случаях, II ФК – в 19 случаях, III ФК – в 12 случаях в основной группе II. В группе сравнения II в 18 случаях диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ФК, в 17 случаях – II ФК, в 11 – III ФК (рис.2.4.).

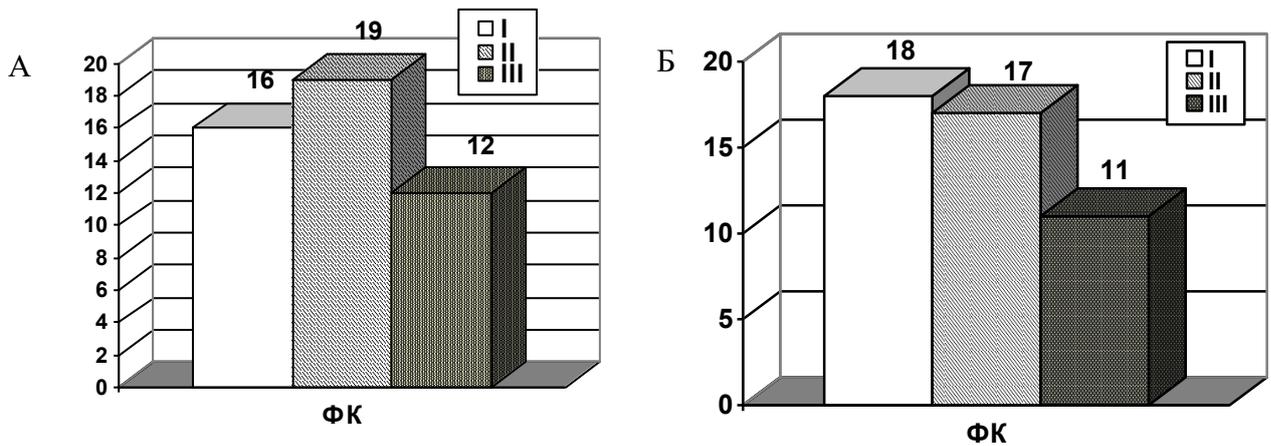


Рис 2.4. Распределение больных группы по функциональным классам стабильной стенокардии напряжения

А – в основной группе II (СД2+АГ+ИБС), Б – в группе сравнения II (АГ+ИБС без СД)

16 пациентов II основной группы по анамнестическим данным перенесли инфаркт миокарда (ИМ) давностью более 3 лет, у 7 из которых – с зубцом Q. 8 больных II группы сравнения указывали на крупноочаговый ИМ давностью от 4 до 6 лет, 10 – на перенесенный ИМ давностью более 3 лет. Признаки ХСН диагностированы в 95,7% случаях в основной группе II: I ФК у 15 (31,9%) пациентов, II ФК у 19 (40,4%), III ФК у 11 (23,4%) пациентов. В группе сравнения II – в 76,1% случаях: I ФК – у 14 (30,4%) пациентов, II ФК – у 15 (32,6%) пациентов, III ФК – у 6 (13,1%) пациентов.

Исходно целевому уровню гликированного гемоглобина $<6,5\%$ в основной группе II соответствовали показатели углеводного обмена у 10 (21,3%) больных, $6,5 < \text{HbA1c} < 7,5\%$ – у 15 (31,9%), $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ – у 22 (46,8%) больных. Средний уровень HbA1c составил $8,14 \pm 0,5\%$.

Второй раздел исследования предусматривал коррекцию кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II. Для определения эффектов лечения у больных СД использована модель исследований с параллельными группами и простой рандомизацией пациентов (рис 2.5.).

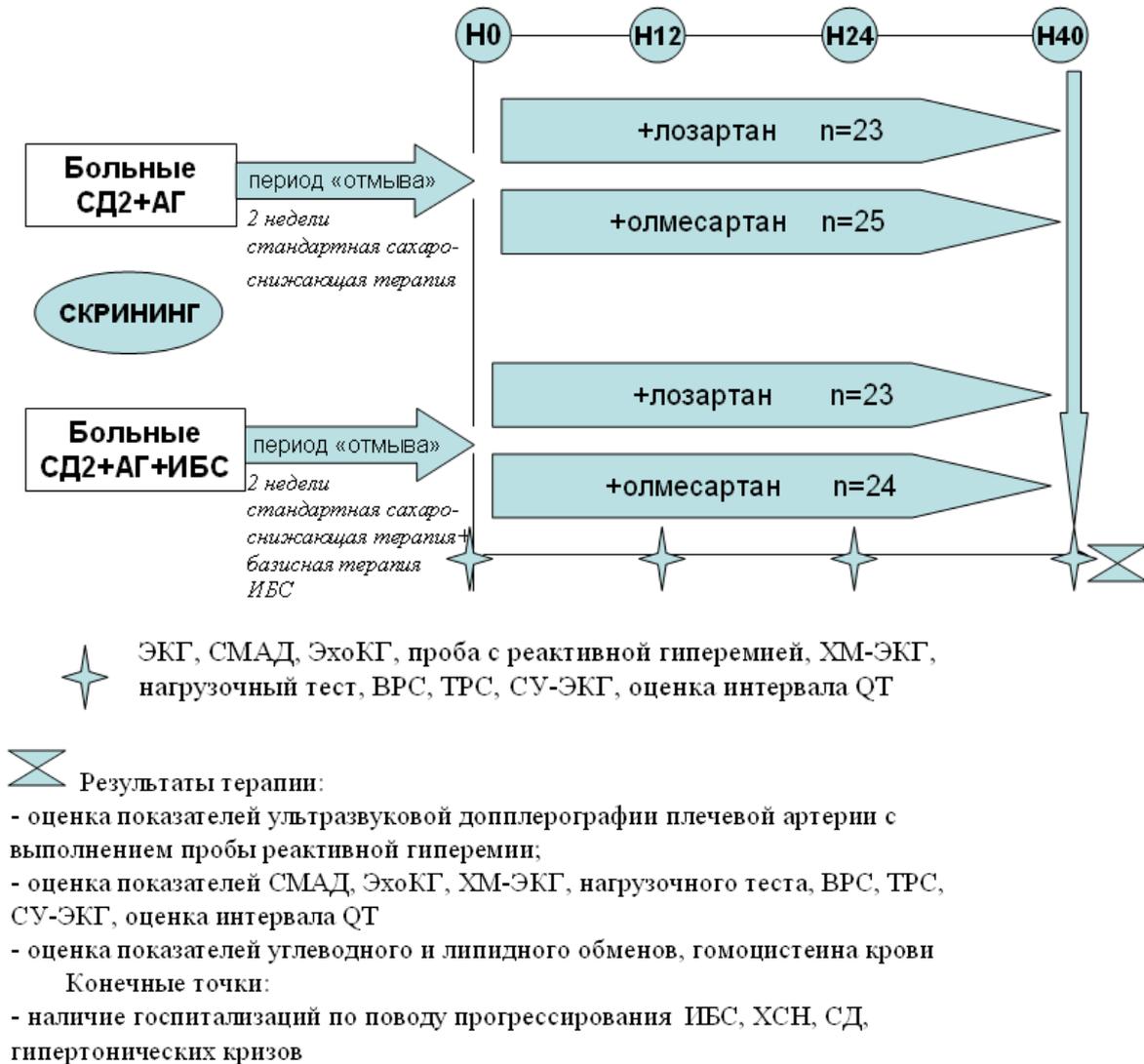


Рис. 2.5. Дизайн исследования (2 раздел)

Пациенты основной группы I (СД2+АГ) рандомизированы следующим образом: в первой подгруппе (n=23 человека) для контроля АД назначен бифениловый производный тетразола – лозартан (препарат Козаар[®], фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария), во второй подгруппе (n=25 человека) – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал[®], фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия).

Пациенты основной группы II (СД2+АГ+ИБС) рандомизированы: в первой подгруппе (n=23 человека) к стандартной базисной терапии добавлен бифениловый производный тетразола – лозартан (препарат Козаар[®], фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария), во второй подгруппе (n=24 человек) – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал[®], фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия).

Дозу гипотензивных препаратов подбирали индивидуально методом медленного титрования с коррекцией на 4 и 8 нед. лечения. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД (<140/85 мм рт.ст. по данным офисного измерения) к концу 4-й недели после начала терапии увеличивали дозу препарата, к концу 8-й недели к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг в виде фиксированной комбинации. Начальная разовая доза козаара составляла 50 мг. Препарат больные принимали 1 раз в день. После коррекции 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»). Начальная доза кардосала составляла 20 мг 1 раз в день после завтрака. После коррекции суточная доза у 5 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).

Сопутствующая терапия ИБС пациентов была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний. Так, 21 (91,3%) пациент I подгруппы принимали бисопролол (средняя доза $4,5 \pm 1,2$ мг/сутки), 22 (91,6%) пациента II подгруппы бисопролол (средняя доза $5,76 \pm 1,8$ мг/сутки), 100% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сутки, 19 (82,6%) пациентов I подгруппы и 20 (83,3%) пациентов II подгруппы принимали розувастатин в средней дозе $12,5 \pm 8,3$ мг/сутки.

Для коррекции гипергликемии использовали пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины второй генерации, метформин или их комбинацию, по показаниям назначалась инсулинотерапия – таблица 2.3.

Таблица 2.3.

Распределение больных в основных группах зависимости от вида сахароснижающей терапии

Виды сахароснижающей терапии	Основная группа I СД2+АГ (n=48)		Основная группа II СД2+АГ+ИБС (n=47)	
	n	%	n	%
Диетотерапия	4	8,3	3	6,4
Метформин	8	16,7	6	12,8
Препараты сульфонилмочевины 2 генерации	12	25	8	17
Комбинация препаратов сульфонилмочевины 2 генерации и метформина	14	29,2	16	34
Комбинация сахароснижающих препаратов с инсулином	10	20,8	14	29,8

Примечание: n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование

Выбор оптимальной сахароснижающей терапии проводили согласно Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД2 и в соответствии с алгоритмом оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2013-2015].

Оценка эффективности исследуемых препаратов с использованием указанных функциональных и лабораторных методик осуществлялась через 12 недель, 24 недели и 40 недель на фоне лечения.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Инструментальные методы исследования

Инструментальные исследования выполнялись в отделении функциональной диагностики ФГБУЗ МСЧ-59 ФМБА России г. Заречного Пензенской области (д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики Позднякова Н.В.). Лабораторные исследования уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина профиля проводились в клиничко-диагностической лаборатории ФГУЗ МСЧ-59 ФМБА России г. Заречно-

го, уровня гомоцистеина и полиморфизма генов цикла гомоцистеина в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Пензенского института усовершенствования врачей (канд.биол.наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ Левашова О.А.).

Ультразвуковое исследование сосудов

Исследование проводили на аппарате VIVID E9 (GE Healthcare) в положении больного лежа на спине после 10-минутного отдыха до 10 часов утра натощак. При сканировании общей сонной артерии, плечевой артерии, общей бедренной артерии и большеберцовых артерий использовали линейный датчик РВ-AXL5-12ЕС с возможностью визуализации в диапазоне частот 5-12 Гц.

При исследовании в В-режиме изучали следующие параметры: проходимость и внутрипросветный диаметр сосуда, состояние сосудистой стенки с оценкой комплекса интима-медиа (толщина, эхогенность, степень дифференцировки на слои); наличие внутрипросветных образований с описанием локализации, протяженности, эхогенности, нарушения проходимости сосуда.

Измерение толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии проводили на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии в зоне максимального визуального утолщения в плоскости сканирования, перпендикулярной продольной оси сосуда. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ, мм) рассчитывали как расстояние между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью (рис. 2.6.).

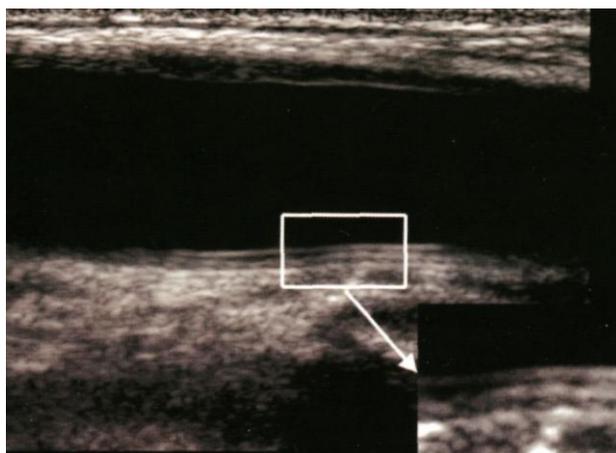


Рис. 2.6. Оценка комплекса интима-медиа при ультразвуковом сканировании в В-режиме

За пороговую величину ТИМ у мужчин и женщин до 40 лет принимали 0,7 мм; для мужчин 40-50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм; для женщин 40-60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм. Критериями наличия в артериях атеросклеротической бляшки является локальное утолщение участка артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда.

В ходе исследования в цветовом доплеровском режиме оценивали следующие параметры: наличие цветовой картограммы потока; однородность заполнения просвета сосуда цветом (наличие зон турбулентности); равномерность заполнения просвета сосуда цветом (наличие дефектов заполнения на цветовой картограмме, патологического расширения цветовой картограммы).

При исследовании в спектральном доплеровском режиме получали объективную количественную информацию о наличии и характере изменения показателей локальной и системной гемодинамики на основании анализа параметров кровотока:

- 1) пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с);
- 2) максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с);
- 3) диастолическая скорость кровотока – V_d , см/с (оценивали в артериях с высоким периферическим сопротивлением);
- 4) усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX, см/с);
- 5) индекс периферического сопротивления – RI (рис. 2.7.).

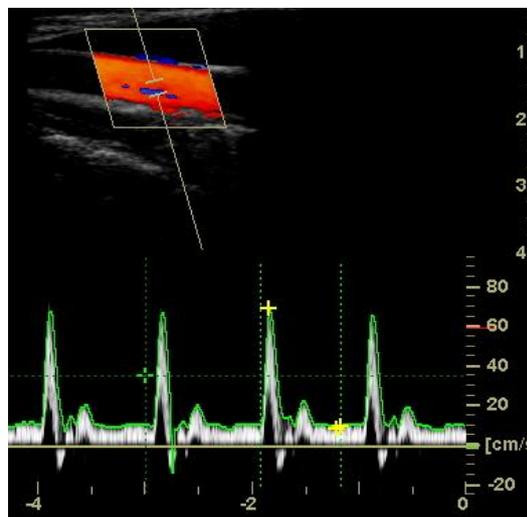


Рис. 2.7. Спектральный доплеровский режим с количественной оценкой параметров кровотока

Для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией – определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии по методу Celermajer D.S., Sorensen K.E. и др. [1992]. Датчик располагали в продольном сечении на 3-4 см проксимальнее локтевого сгиба. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии (ПА) и скорость кровотока по ней. Реактивная гиперемия (РГ) создавалась путем наложения манжеты сфигмоманометра на область верхней трети плеча. В течение 3-4 минут поддерживали давление в манжете, превышающее систолическое давление у данного пациента на 40 мм рт. ст. После декомпрессии последующие измерения проводили через 70 секунд. Основным анализируемым параметром считали относительное изменение в процентах диаметра ПА в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ.

ЭЗВД рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = ((\text{диаметр плечевой артерии после пробы} - \text{диаметр плечевой артерии исходно}) / \text{диаметр плечевой артерии исходно}) \times 100\%. \quad (1)$$

Степень прироста диаметра плечевой артерии зависит от выраженности напряжения сдвига на эндотелий сосуда, при сохраненной функции эндотелиального механизма ЭЗВД превышает 10% [84]. При нарушении вазомоторной функции эндотелия (дисфункция эндотелия) отмечают снижение степени дилатации плечевой артерии – прирост диаметра ПА менее 10% или парадоксальную реакцию ($\text{ЭЗВД} \leq 0\%$).

Дополнительную информацию о состоянии вазомоторной функции сосудистого эндотелия получали с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования при исследовании цереброваскулярной реактивности, характеризующей способность артериального отдела церебральной сосудистой системы к дополнительному изменению диаметра в ответ на действие специфических раздражителей, активирующих механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения. Для этого визуализировали среднюю мозговую артерию (СМА) через основной доступ – транстемпоральный (через чешую височной кости), применяли фазированный датчик РВ-АХР2-4АН, генерирующий импульсные колебания с частотой 2 МГц, выполняли функциональный нагрузочный тест, активирующий метаболические механизмы влияния на эндотелий – проба с задержкой дыхания.

Методика исследования церебральной реактивности заключалась в оценке фоновых значений усредненной по времени максимальной скорости кровотока – ТАМХ (см/с) – в средней мозговой артерии с двух сторон с повторным анализом данного показателя после задержки дыхания в течение 40 сек. На основании полученных данных рассчитывали индекс реактивности, отражающий прирост параметра ТАМХ.

Для оценки характера реакции на функциональные нагрузочные тесты использована следующая классификация типов реакций [87]:

- 1) положительная – индекс реактивности от 1,1 до 1,4;
- 2) отрицательная – индекс реактивности в диапазоне от 0,9 до 1,1;
- 3) парадоксальная – парадоксальное изменение параметров, индекс реактивности менее 0,9.

Эхокардиография

Исследование проводили на аппарате VIVID E9 (GE Healthcare) в режиме секторального сканирования с использованием режимов цветного доплеровского картирования, тканевого доплера, импульсного и непрерывноволнового доплеров. Изучали структурно-геометрические показатели: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ); индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ); систолическую функцию ЛЖ: фракцию выброса – ФВ (%), степень укорочения передне-заднего размера FS (%).

ИММ ЛЖ определяли расчетным методом по формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = M/S, \quad (2)$$

где M – масса миокарда левого желудочка, г; S – площадь поверхности тела, м².

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при значениях ИММ ЛЖ у мужчин более 115 г/м², у женщин – более 95 г/м² [120].

Показатели ФВ ЛЖ вычисляли по модифицированному уравнению Симпсона, при значениях ФВ более 50% систолическая функция ЛЖ считалась нормальной [126].

Относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определяли по формуле: $(ТМЖП + ТЗСЛЖ)/КДР$. На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ по классификации, предложенной А. Ganau [1992]:

- нормальная геометрия ЛЖ (НГ ЛЖ) – при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ $\leq 0,42$;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ ЛЖ) – при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $\leq 0,42$;
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ ЛЖ) – при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $> 0,42$;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ) – при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ $> 0,42$.

При оценке ДФ ЛЖ (с помощью импульсной и непрерывноволновой доплер-эхокардиографии) анализировали показатели трансмитрального диастолического потока (ТМДП): максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А, см/с), соотношение Е/А, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), продолжительность диастолы (ЕТ); кровоток в устье легочных вен (отношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D), максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (Ar, см/с).

Для увеличения точности оценки диастолической функции применялась доплеровская визуализация тканей. При тканевой доплерографии изучали максимальные скорости движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана: S' (см/с) – пиковая систолическая скорость, E' (см/с) – пиковая скорость раннего диастолического расслабления, A' (см/с) – пиковая скорость в фазу систолы предсердий; соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) к максимальной скорости движения ФК митрального клапана в раннюю диастолу (E').

Диастолическая дисфункция диагностировалась при фракции выброса левого желудочка $\geq 50\%$ в зависимости от возраста пациента. Выделялось три типа нарушений наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой степени диастолической дисфункции [92].

С целью дифференциальной диагностики псевдонормального типа диастолической дисфункции оценивали кровоток в легочных венах, для которого характерно изменение показателей: $S/D < 1$, $A_r > 30$ см/с [92], показатели тканевой доплерографии движения ФК митрального клапана.

Для оценки клинического («офисного») артериального давления всем больным проводились измерения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) аускультативным сфигмоманометром методом Н.С. Короткова в положении сидя после 10-минутного отдыха на обеих руках, в расчет принимались средние значения 3-х измерений.

Для исключения ортостатических изменений АД вследствие диабетической автономной полинейропатии производили повторное дополнительное измерение АД через 1 и 3 мин пребывания в положении стоя.

Динамическое наблюдение за показателями САД и ДАД осуществлялось еженедельно (при подборе дозы препаратов), с последующим контролем каждые 2 нед до конца исследования. Помимо этого, больными проводился самоконтроль АД в ранние утренние и вечерние часы. Пациенты были обучены методике определения АД. За целевые значения АД у больных СД принимали $>120/70$ и $\leq 140/85$ мм рт. ст. [3,4].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Для СМАД в исследовании мы использовали комплект ВРLab (Россия). Установку монитора осуществляли между 11 и 12 ч, регистрацию АД производили в дневной период (7 часов – 22 часа) с интервалом 15 мин и в ночной период (22 часа – 7 часов) с интервалом 30 мин. Периоды бодрствования и сна учитывали ин-

дивидуально при анализе параметров. Длительность мониторинга составляла 24-26 ч. Оценивали следующие показатели:

- Усредненные значения САД и ДАД за три временных периода: 24ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н);
- «Нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений;
- Вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь);
- Суточный ритм (СР) АД. О выраженности СР АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10-20% – «dippers» (дипперы). При СНС САД менее 10% пациентов классифицировали как «non-dippers» (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД менее 0% – как «night-pickers» (устойчивое повышение АД в ночные часы);
- Скорость утреннего подъема САД и ДАД.

По данным СМАД в качестве целевых значений САД и ДАД принимали уровень ниже 135/85 мм рт. ст. для дневных и ниже 120/70 мм рт.ст. для ночных часов [121].

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Исследование проводили в режиме повседневной активности больного. Анализ результатов исследования включал, кроме компьютерной расшифровки, визуальный просмотр отдельных фрагментов записи ЭКГ, что повышало достоверность заключений.

Нами в работе использовалась система холтеровского мониторирования «ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС» (Россия). Применяли стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V₂, V₅ и V₆. При обработке получаемых результатов рассчитывали общую продолжительность суточной депрессии сегмента ST, максимальную глубину снижения сегмента ST, суточное количество болевых и безболевых эпизодов снижения сегмента ST.

При выполнении холтеровского анализа учитывали возможное выявление эпизодов «немой» ишемии миокарда, т.е. эпизоды, не сопровождающихся болевым синдромом. Согласно Cohn P.P. и Kannel W. [1987] критериями значимого смещения сегмента ST считали показатели, выраженные формулой $1 \times 1 \times 1$, которые Национальным институтом здоровья приняты для определения «немой» ишемии как типичной: горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более, измеренное на расстоянии 0,08 сек от точки J, длящееся 1 мин (рис. 2.8.).

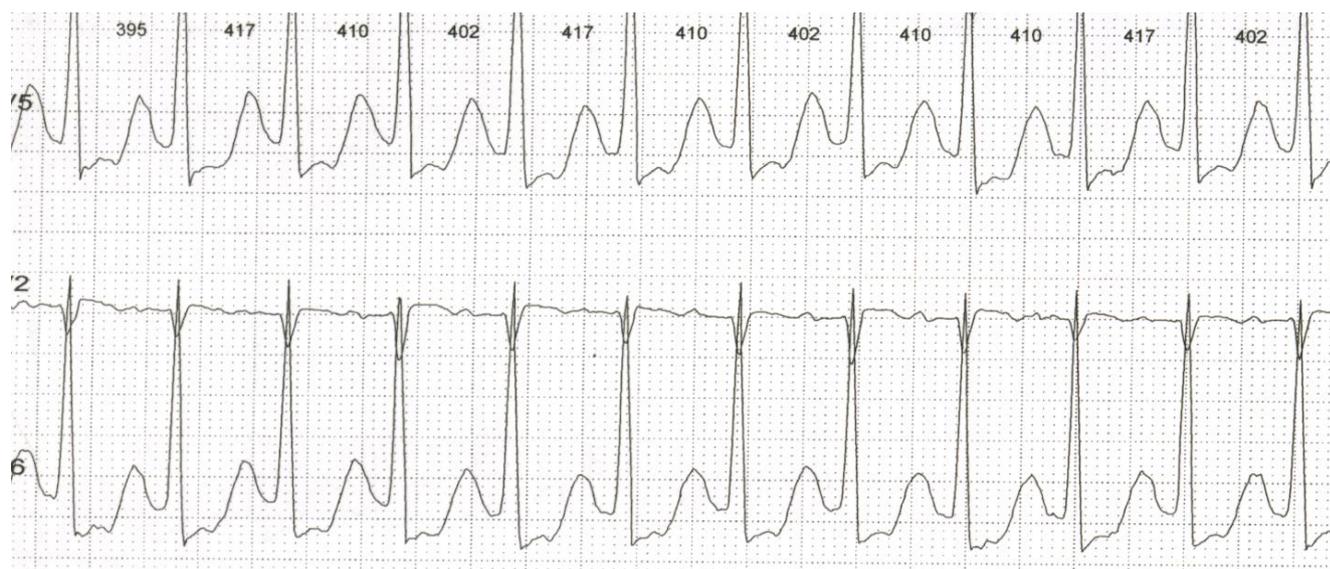


Рис. 2.8. Вариант ишемической депрессии сегмента ST

Ишемические изменения анализировали с учетом поправки при наличии исходного положения сегмента ST – подъема сегмента ST или его снижения. При наличии каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи), устанавливали продолжительность и выраженность депрессии сегмента ST, частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале болевых и безболевых эпизодов смещения ST. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения. Этот дневник использовался врачом при окончательном анализе результатов исследования.

При анализе желудочковых нарушений ритма изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами. С прогностической целью классифицировали желудочковую экстрасистолию по Lown В. и Wolf М. [1971]:

I градации – редкие (менее 30 в час) ЖЭ;

II градации – частые (более 30 в час), монотопные ЖЭ;

III градации – политопные ЖЭ;

IVа градации – две последовательные (парные) ЖЭ;

IVб градации – несколько ЖЭ подряд (3 и более), «пробежки» ЖЭ;

V градации – ранние ЖЭ, типа «R-T».

Злокачественными считали желудочковую экстрасистолию IVа, IVб и V градаций.

Нагрузочное тестирование

Использовали тест с 6-минутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке. По дистанции, пройденной за 6 минут, определяли ФК ХСН по NYNA: 0 ФК соответствовала дистанция более 550 м, I ФК – 426-550 м, II ФК – 301-425 м, III ФК – 151-300 м, IV ФК – менее 150 м [92].

Тест с физической нагрузкой использовали с целью подтверждения диагноза и определения функционального класса коронарной недостаточности, подтверждения ишемического генеза, полученного при холтеровском мониторировании снижения сегмента ST. При отборе больных учитывали общепринятые абсолютные противопоказания для данного метода. Субмаксимальный тест с физической нагрузкой проводили в первой половине дня на велоэргометре «Tunturi» (Финляндия). Запись ЭКГ в общепринятых 12 отведениях выполняли на регистраторе CARDIOVIT AT-10 (Schiller).

Пробу выполняли в режиме непрерывного ступенеобразного повышения нагрузки: мощность на первой ступени составляла 150 кгм/мин, на второй – 300 кгм/мин, на третьей ступени – 450 кгм/мин и т.д. Продолжительность каждой ступени – 3 мин. Пробу прекращали при достижении субмаксимального ЧСС (75-85% от возрастной максимальной частоты) или при наличии клинических и электрокардиографических критериев прекращения теста.

Осуществлялся постоянный визуальный контроль ЭКГ, кроме того, до обследования, в конце каждого 3-минутного периода, на высоте нагрузки, а также ежеминутно в течение восстановительного периода производили регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и измерение АД.

За ишемические изменения принимали следующие признаки:

– Депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более. Депрессия должна начинаться с точки J – точка соединения восходящего колена зубца S с сегментом ST.

– Подъем сегмента ST на 1 мм и более (в отведениях без патологического зубца Q).

– Косовосходящая депрессия сегмента ST (при сохранении депрессии сегмента ST через 0,08 сек от точки J не менее чем на 1,5-2 мм).

При анализе данных нагрузочного теста оценивали следующие показатели:

1. пороговая мощность (ПМ, Вт) – уровень нагрузки, при которой возникала ишемическая депрессия ST сегмента или, при отсутствии указанной депрессии, приступ стенокардии;

2. порог ишемии (ПИ, мин) – длительность периода от начала нагрузочной пробы до момента снижения сегмента ST;

3. объём выполненной работы (ОВР, Вт) – общее количество выполненной нагрузки;

4. пороговая частота сердечных сокращений при ишемических эпизодах ($ЧСС_{пор}$);

5. максимальная и средняя глубина депрессии сегмента ST (мм);

6. время физической нагрузки (ВФН, мин) – длительность периода физической нагрузки.

Вариабельность ритма сердца

Данная методика представляет собой неинвазивный метод оценки вегетативных влияний на сердце на уровне синусового узла. Вследствие постоянного изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы, их соотношение оказывает влияние на синусовый ритм, вследствие чего при регистрации отмечается отклонение сердечного ритма от его средней частоты. Эти перио-

дические колебания, оцениваемые с помощью показателей variability ритма сердца, и являются одним из важнейших предикторов опасных для жизни нарушений ритма [380].

Вариабельность ритма сердца изучали на основании данных временного и спектрального анализа с помощью программного обеспечения аппарата CARDIOVIT AT-10 (Schiller) и данных суточной variability R-R интервала при холтеровском мониторинге ЭКГ.

Временной анализ

BPC (time domain measurements) основан на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов (рис. 2.9.).

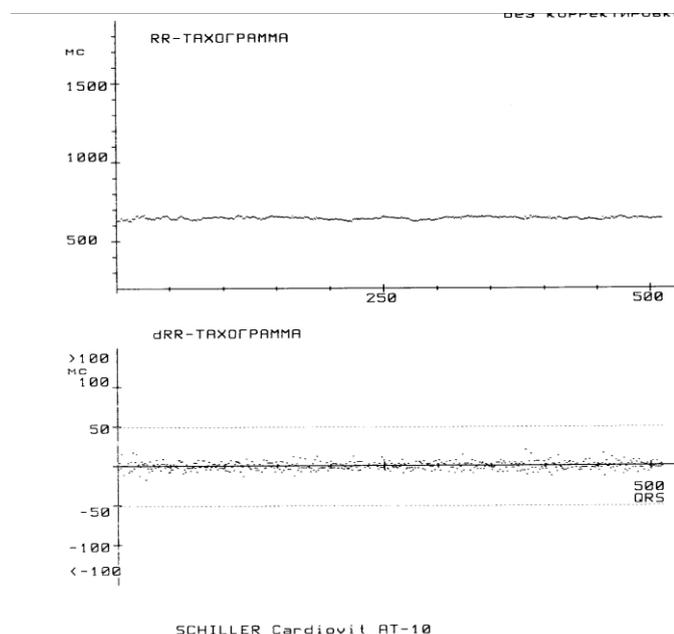


Рис. 2.9. Временной анализ variability ритма сердца

Среди показателей, позволяющих оценить быстрые изменения ЧСС и основанных на определении степени различий длительности соседних интервалов R-R («от сокращения к сокращению» – «beat to beat»), относили следующие:

rMSSD (мс) среднеквадратичное (root-mean square) различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R;

BB50 (%) – доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс.

Значение данных показателей определяется преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и является, в основном, отражением синусовой аритмии, связанной с дыханием [181].

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом, и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [282]. Ритм расценивают как ригидный при значении *SDNN* менее 50 мс, значение *SDNN* менее 100 мс позволяет говорить об умеренном снижении ВРС [Комитет экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрокардиостимуляции и электрофизиологии, 1996].

SDNN index (мс) – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5 минутных участках записи ЭКГ.

Спектральный анализ (frequency domain measurements, power spectral analysis) позволяет выявить и количественно охарактеризовать периодические изменения частоты синусового ритма с помощью специальных математических методов – быстрое преобразование Фурье [283] – рис. 2.10.

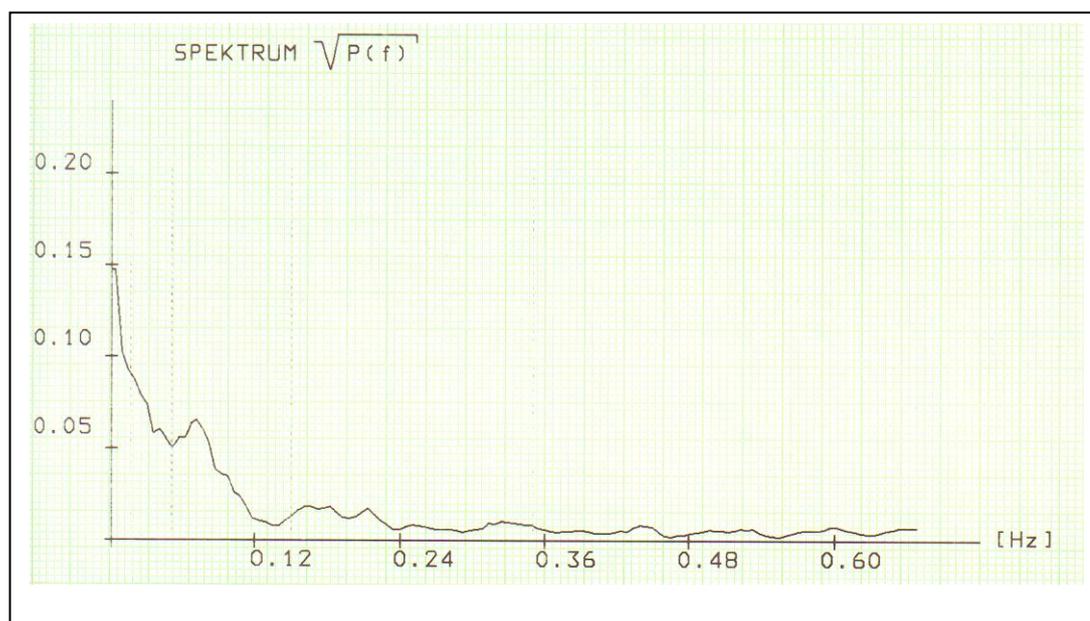


Рис. 2.10. Спектральный анализ ВРС

При исследовании ВРС у больных анализировали следующие диапазоны частот:

1) *высокие частоты HF* (High Frequency) 0,15-0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне частот, в основном, опосредуется колебаниями тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы преимущественно при дыхании [218].

2) *низкие частоты LF* (Low Frequency) 0,04-0,15 Гц. На мощность в диапазоне LF оказывают влияние изменения тонуса как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, происходящие в основном под влиянием механизмов регуляции сосудистого тонуса через барорефлексы [283].

3) *очень низкие частоты VLF* (Very Low Frequency) 0,003-0,04 Гц и сверхнизкие частоты - *ULF* (Ultra Low Frequency) менее 0,003 Гц.

4) *полный спектр частот*, характеризующих ВРС (Total) менее 0,40 Гц. Мощность в диапазоне частот, характеризующих ВРС в целом, является интегральным показателем и отражает воздействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Сердце в норме получает как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию, при этом электрическая стабильность миокарда зависит от взаимодействия этих двух отделов вегетативной нервной системы. Вследствие постоянного изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы, их соотношение оказывает влияние на синусовый ритм, вследствие чего при регистрации отмечаются отклонения сердечного ритма от его средней частоты.

Сигнал-усредненная электрокардиография

Усиление, усреднение и фильтрация различных участков электрокардиограммы с их последующей математической обработкой позволяют оценить замедленную фрагментированную активность в конце желудочкового комплекса. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) – высокочастотные низкоамплитудные сигналы в конце комплекса QRS, распространяющиеся на сегмент ST.

Для регистрации сигнал-усредненной ЭКГ использовали программное обеспечение аппарата CARDIOVIT AT-10 (фирмы Schiller, Швейцария) с временным анализом ППЖ. Регистрацию усреднённого сигнала ЭКГ осуществляли по

общепринятой методике Simson M. В. в трех биполярных ортогональных отведениях X, Y и Z, с комбинацией их в векторную величину, называемую «отфильтрованным комплексом QRS».

При анализе СУ-ЭКГ учитывали основные показатели [345]:

- продолжительность фильтрованного комплекса QRS (HF QRS-Dauer),
- среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (RMS40 – Root Mean Square);
- продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS (LAS, LAN Fd – Low Amplitude Signal).

ППЖ при использовании фильтра 40-250 Гц определяли исходя из следующих критериев: HF QRS Dauer > 114 мс; RMS40 < 25 мкВ; LAN Fd > 38 мс. О наличии ППЖ свидетельствовало выделение двух или трех из данных критериев (рис. 2.11.).

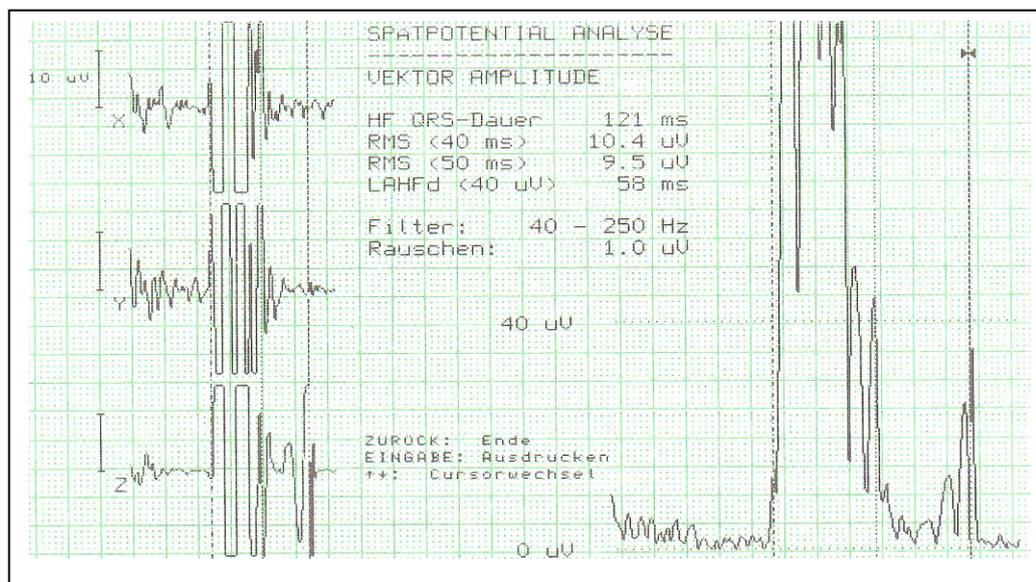


Рис. 2.11. Сигнал-усредненная ЭКГ (патологические показатели указывают на наличие ППЖ)

Анализ интервала Q-T

Для количественной оценки негомогенности процессов реполяризации применяли электрокардиограф Поли-Спектр-8/Е (Нейрософт) и систему холтеровского мониторирования ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС (Россия) с программой анализа интервала Q-T.

При автоматическом анализе интервала Q-T оценивали: средний за сутки Q-T, максимальный за сутки Q-T, средний за сутки Q-Tс, максимальный за сутки Q-Tс. За норму принимали значения QTс 350-440 мс (для мужчин) и 350-460 мс (для женщин). Увеличение QTс более 440 и 460 мс для мужчин и женщин соответственно расценивали как удлинение интервала Q-T.

Для количественной оценки негетерогенности процессов реполяризации определяли дисперсию, или вариабельность, интервала Q-T. Рассчитывали разницу между наибольшей (QTmax) и наименьшей (QTmin) величинами интервала Q-T, измеренными в 12 стандартных отведениях ЭКГ:

$$dQT = QT_{max} - QT_{min} \quad (3)$$

Вычисляли также дисперсию интервала Q-Tс (dQTс):

$$dQTс = QTс_{max} - QTс_{min} \quad (4)$$

Дисперсию интервала Q-Tс считали увеличенной, если она превышала 50 мс.

Больных, у которых степень дисперсии интервала Q-T превышала 80 мс, относили к группе высокого риска внезапной смерти.

Турбулентность сердечного ритма

Для оценки краткосрочных колебаний в продолжительности синусовых циклов после желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) использовали систему холтеровского мониторирования ЭКГ ХОЛТЕР-ДМС (Россия). Расчет показателей турбулентности ритма сердца (TRC) за счет программного обеспечения с отбором экстрасистол с минимальной преждевременностью 20% и с постэкстрасистолическим интервалом на 20% больше среднего значения из 5 предшествующих экстрасистоле синусовых R-R интервалов. Из анализа исключали интерполированные экстрасистолы, так как компенсаторная пауза после ЖЭ важна для формирования TRC.

Оценивали два показателя TRC:

1. Начало турбулентности (turbulence onset – TO) – величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭ;
2. Наклон турбулентности (turbulence slope – TS) – интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением.

В основе анализа ТРС использована методика, предложенная Schmidt G. и др. [1999]. Показатель ТО рассчитывался, как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за ЖЭ, и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ, выраженное в процентах – по следующей формуле:

$$TO (\%) = (RR_1 + RR_2) - (RR_3 + RR_2) / (RR_3 + RR_2) \times 100, \quad (5)$$

где RR_2 и RR_3 – первый и второй синусовые RR интервалы, предшествующие эктопическому комплексу; RR_1 и RR_2 – первый и второй синусовые RR интервалы, следующие после компенсаторной паузы.

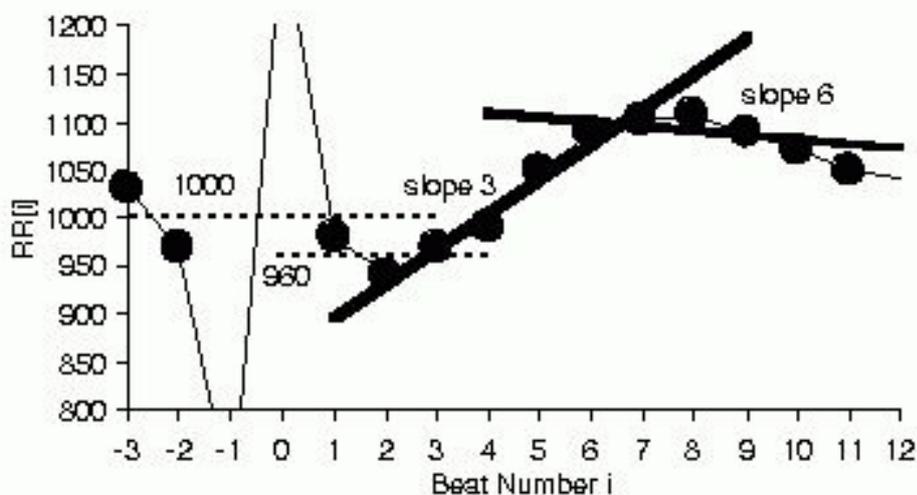


Рис. 2.12. Пример измерения ТО и TS: нисходящая регрессионная линия для кардиоциклов 3-7 (slope 3) и 6-10 (slope 6)

Значения TS (мс/RR) рассчитывались из тахограммы $RR_1, RR_2, RR_3, RR_4 \dots RR_{20}$ с определением максимального позитивного наклона линии регресса, проведенной вдоль любой последовательности пяти синусовых RR интервалов в пределах 20 постэкстрасистолических интервалов RR (рис. 2.12.). За патологические значения принимались $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR [197].

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Содержание пре- и постпрандиального уровня глюкозы капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «EKSAN-Gm» (Литва) и «ЭНЗИСКАН» (Россия).

Для оценки состояния *углеводного обмена* и коррекции проводимой сахароснижающей терапии исследовали значение гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) на автоматическом анализаторе «Клима» (Испания) исходно, через 12, 24 и 40 недель наблюдения. HbA1c до 6,0% считали показателем нормы, более 6,5% – диагностическим критерием СД. По уровню HbA1c выбирали индивидуальные цели терапии СД 2-го типа [3,4]. Так же больные проводили самоконтроль уровня глюкозы натощак и через 2 часа после еды (постпрандиальная) не менее 1 раза в сутки с использованием глюкометра и ведением дневника.

Липидный спектр крови анализировали исходно, через 12, 24, 40 недель терапии). Исследование уровня общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены через 12–14 часов после приема пищи, проводили стандартным биохимическим методом с использованием реактивов фирмы «Витал диагностикс» (Санкт-Петербург, Россия) на аппарате «Conelab» (Финляндия). Содержание ХС ЛПВП определяли ферментативным методом в супернатанте после преципитации из сыворотки ХС ЛПНП и холестерина липопротеидов очень низкой плотности смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Анализировали динамику показателей общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности ХС ЛПВП (ХС ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л).

Расчетным методом определяли – ХС ЛПНП по формуле W. Friedwald [1972]:

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП}); \quad (6)$$

коэффициент атерогенности (КА) по формуле Климова А.Н., Никульчевой Н.Г. [1999]:

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП} \quad (7)$$

Определение уровня гомоцистеина (ГЦ) проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «Axis-Shield Diagnostics Limited» (Англия). За нормальный уровень гомоцистеина принимали значения у женщин от 5 до 12 мкмоль/л, у мужчин – от 5 до 15 мкмоль/л

натошак. Уровень от 15 до 100 мкмоль/л расценивали как умеренную гипергомоцистеинемию (ГГЦ), более 100 мкмоль/л – выраженную ГГЦ [153, 379].

Генотипирование полиморфизма генов ферментов фолатного цикла проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России канд.биол.наук Левашовой О.А. Материалом для молекулярно-генетических исследований служила периферическая кровь, взятая в пробирки с ЭДТА. ДНК для анализа выделяли комплектом реагентов «Проба-ГС-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Определение полиморфизма изучаемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени по анализу кривых плавления реагентами «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Детекцию продуктов амплификации проводили на приборе «ДТлайт» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Были определены полиморфизмы следующих генов: MTHFR: 677 C>T (Ala222Val) и 1298 A>C (Glu429Ala), MTR: 2756 A>G (Asp919Gly), MTRR: 66 A>G (Ile22Met).

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTIKA фирмы StatSoft Inc., версия 6.0. Для характеристики исследуемого процесса вычисляли среднюю арифметическую (M) вариационного ряда, ее дисперсию (D), среднеквадратичное отклонение (δ), а также ошибку средней арифметической (m). Все данные в таблицах представлены в виде средней арифметической \pm ошибки средней арифметической (M \pm m).

Для оценки достоверности между сравниваемыми средними значениями независимых выборок, соответственно внутри- и межгрупповых различий, использовали наиболее распространенный параметрический метод критерий Стьюдента, или t-критерий. Правильное применение t-критерия предполагало нормальное распределение совокупностей, из которых извлечены сравниваемые выборки. В случае несоблюдения данного условия использовались непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни (сравнение двух групп) и Краскела-Уоллиса (сравнение нескольких групп) [145]. За статистическую достоверность различий принималось значение $p < 0,05$.

Корреляция использовалась для определения степени выраженности связи между вариационными рядами, применялся коэффициент корреляции Пирсона (при нормальном распределении количественных признаков), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении количественных признаков).

В ряде случаев для решения задач с изменяющимися количественными переменными представляет интерес исследование влияния (действительного или подозреваемого) некоторых переменных на остальные. Для этой цели использовали регрессионный анализ.

Оценку значимости межгрупповых различий проводили при помощи критерия χ^2 . В случае неприменимости данного критерия (наличие в ячейках таблицы сопряженности ожидаемых частот, меньших 5) использовали двусторонний точный тест Фишера.

Для прогнозирования событий использовали методы логистической регрессии. Для каждого моделируемого события строили несколько вариантов регрессий с различным набором потенциальных факторов риска (предикторов) на входе методом пошагового включения или исключения. Оценку качества модели проводили на основе коэффициента детерминации (R^2), определяющего ее информационную значимость; значения F-критерия и уровня значимости модели, определяющие статистическую значимость модели.

Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих характеристических кривых – ROC (receiver operating characteristic)-кривых, которые показывают зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X = специфичность, ось Y = чувствительность). На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Количественную оценку характеристической кривой проводили по расчету площади под кривой (англ. Area Under Curve, AUC).

ГЛАВА 3

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

3.1. Особенности поражения магистральных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска

Одной из важнейших причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД является ускоренное развитие атеросклеротического процесса [221]. Атеросклеротические изменения сосудистой системы при СД2 не являются специфическими для диабета, однако проявляются более ранним и агрессивным течением процесса, мультисегментарностью и симметричностью поражения дистально расположенных артерий [2, 16, 17, 287]. В качестве основной причины обсуждается дисфункция эндотелия [43, 141, 171].

На сегодняшний день изучается значимость нарушений вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия в патофизиологии различных заболеваний, включая артериальную гипертензию, атеросклероз, сахарный диабет и его осложнения. Расположение эндотелиальных клеток на границе с током крови делает их уязвимым к воздействию высокой концентрации глюкозы крови, циркулирующих конечных продуктов гликозилирования (КПГ), окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Длительное действие данных раздражителей приводит к нарушению целостности эндотелия, постепенному истощению и извращению его синтезирующей функции с развитием ЭД [71]. В настоящее время под ЭД понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [150]. В конечном итоге преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [117].

Дисфункция эндотелия – самый ранний этап в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [141, 21, 351,264]. Однако ЭД имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующему разрыву ее поверхности [69].

В то же время связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной. Предложено несколько теорий, объясняющих патогенез изменений сосудов – накопление конечных продуктов гликозилирования белков (AGE's – advanced glycation end-product) в субэндотелиальном пространстве [253, 195], активация свободнорадикальных процессов с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) [342, 318, 253], активация протеинкиназы С (ПК С) [309]. Сравнительно недавно к потенциальным факторам риска развития и прогрессирования ангиопатий при диабете стали относить гипергомоцистеинемию, однако окончательных и однозначных данных о роли избытка гомоцистеина (ГЦ) в повреждении эндотелия сосудов при СД 2 пока не получено. Предполагается, что эффекты гомоцистеина связаны с его склонностью к образованию дисульфидных связей, тиолактона, что приводит к обнажению субэндотелиального матрикса и повреждению эндотелия, а так же митогенное действие гомоцистеина способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [133, 336].

В связи с чем, данный раздел посвящен разработке методов ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений посредством изучения роли дисфункции эндотелия артерий, частоты встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и оценки значимости ГГЦ в патогенезе структурно-функционального ремоделирования сосудов при сахарном диабете 2-го типа (СД2).

Мы провели сравнительный анализ нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий у больных СД 2 при сопутствующей АГ и у больных АГ без нарушения углеводного обмена, оценили выраженность вазомоторной дисфункции эндотелия артерий с различными факторами кардиоваскулярного риска.

Обследовано 48 больных СД 2 с АГ I-III стадии (основная группа I), в том числе 28 мужчин и 20 женщин в возрасте от 42 до 60 лет (средний возраст $54,2 \pm 4,3$ года) при длительности СД 2 от 2 до 15 лет (в среднем $6,3 \pm 3,2$ года) и АГ от 4 до 23 лет (в среднем $12,3 \pm 3,5$ года). Продолжительность СД до 5 лет имела место у 17 (35,4%) больных, от 5 до 10 лет – у 20 (41,6%), более 10 лет – у 11 (23%). Продолжительность АГ до 5 лет наблюдалась у 6 (12,5%) больных, от 5 до 10 лет – у 25 (52,1%) и более 10 лет – у 17 (35,4%). Диабетическая полинейропатия диагностирована – у 44 (92%) пациентов, диабетическая ретинопатия – у 35 (72%), диабетическая нефропатия у 25 (52%) (стадия микроальбуминурия).

Группу сравнения I составили 47 пациентов с АГ I-III стадии без нарушения углеводного обмена с длительностью АГ от 5 до 25 лет (в среднем $12,7 \pm 4,7$ года). Продолжительность АГ до 5 лет имела место у 10 (21,3%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 22 (46,8%), более 10 лет – у 15 (31,9%).

Проведена рандомизация в группах с учетом возраста, длительности АГ, основных факторов кардиоваскулярного риска. Исследования проводились через 2 недели после «отмыва» препаратов. Были исключены блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препараты, влияющие на обмен гомоцистеина (фолиевая кислота, витамины B12 и B6), вазоактивные средства. В контрольную группу включили 40 здоровых лиц без повышенного АД и без нарушений углеводного обмена.

Использована манжеточная проба с созданием реактивной гиперемии по методике Seligmaer D.S., Sorensen K.E. Полученные данные представлены в таблице 3.1.

При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса во всех случаях при наличии сахарного диабета диагностирована вазомоторная дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига. Исходный диаметр плечевой артерии (ПА) в анализируемых группах достоверно не отличался, соответственно: $4,2 \pm 0,18$ мм и $4,36 \pm 0,18$ мм, сопоставим с аналогичным показателем в контрольной группе – $4,4 \pm 0,16$ мм. Изменение диаметра плечевой артерии после декомпрессии в группе АГ+СД составило $7,3 \pm 2,1\%$ от исходного значения. 73% пациента имели показатели ЭЗВД не выше 4,8%.

Таблица 3.1.

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных

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±0,18	4,51±0,11**	4,36±0,18	4,9±0,12*	4,4±0,16	5,2±0,13*
Vps, м/с	0,67±0,04	0,75±0,06	0,63±0,05	0,94±0,04*	0,65±0,07	0,98±0,07*
Ved, м/с	0,12±0,05	0,15±0,03	0,13±0,06	0,18±0,03*	0,13±0,07	0,19±0,06*
ТАМХ, м/с	0,13±0,03	0,31±0,06**	0,14±0,02	0,46±0,04*	0,15±0,06	0,49±0,05*
ЭЗВД ПА, %	7,3±2,1%**		12,3±3,1%		18±3,8%	

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; ТАМХ – 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 АГ+СД отмечены следующие варианты нарушения вазорегулирующей функции эндотелия артерий: у 79% (38) больных эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД ПА) менее 10%, у 21% (10) отмечалось отсутствие прироста диаметра артерии в ответ на реактивную гиперемию, явлений парадоксальной вазоконстрикции не регистрировалось (рис. 3.1).

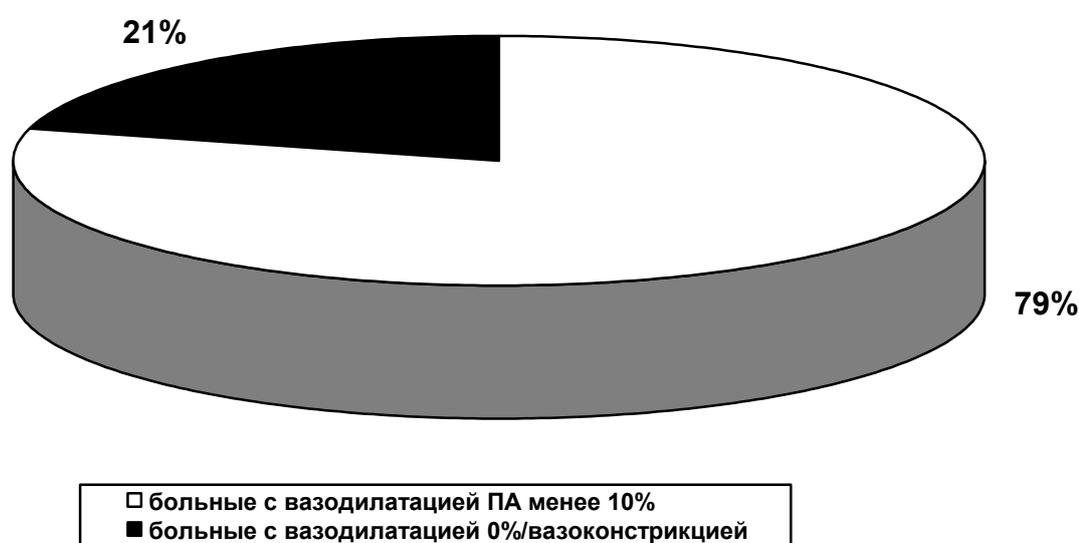


Рис. 3.1. Варианты нарушения вазомоторной функции эндотелия артерий у больных основной группы I (СД+АГ) по данным эндотелийзависимой вазодилатации

В группе больных с АГ без СД показатель ЭЗВД ПА достоверно выше – $12,3 \pm 3,1\%$, $p < 0,05$. Только у 17% (8) больных ЭЗВД составила менее 10%, отсутствие ответа ПА на РГ отмечено у 6% (3), патологическая вазоконстрикция отсутствовала (рис. 3.2.).

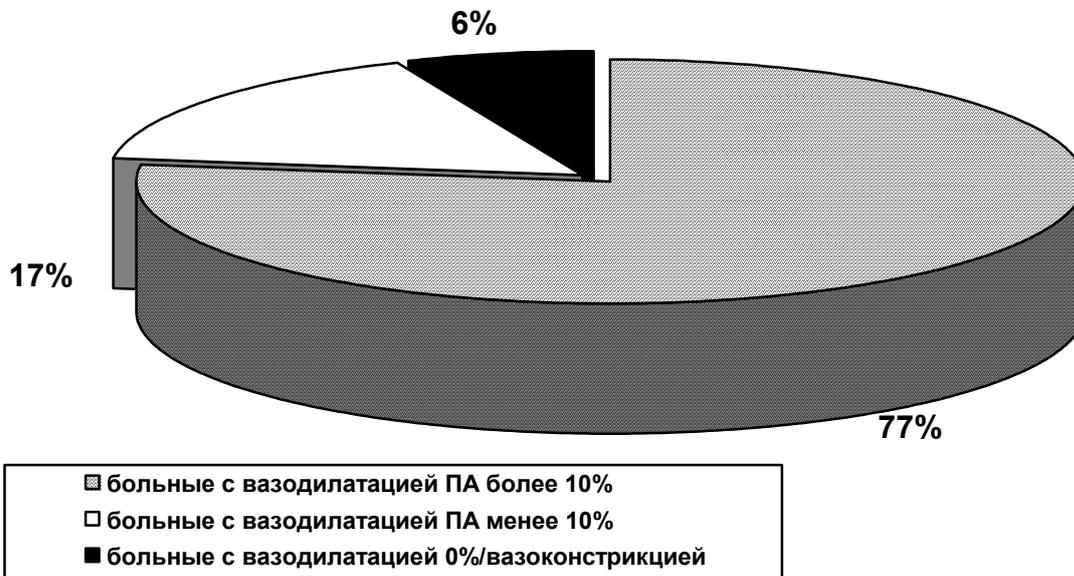


Рис. 3.2. Характер нарушения вазомоторной функции эндотелия артерий у больных АГ без СД по данным ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией

При проведении манжеточной пробы сразу после устранения компрессии нами в основной группе I выявлено значимое снижение степени прироста скоростных доплеровских характеристик кровотока плечевой артерии при сопоставлении с группой сравнения I (таблица 3.1., рис. 3.3.).

Так, пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}) в основной группе I возросла от $0,67 \pm 0,04$ до $0,75 \pm 0,06$ м/с, в группе сравнения I – от $0,63 \pm 0,05$ до $0,94 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$); максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) в основной группе I возросла от $0,12 \pm 0,05$ до $0,15 \pm 0,03$ м/с, в группе сравнения I – от $0,13 \pm 0,06$ до $0,18 \pm 0,03$ м/с ($p < 0,05$); отмечен прирост усредненной по времени максимальной скорости кровотока (ТАМХ) в основной группе I от $0,13 \pm 0,03$ до $0,31 \pm 0,06$ м/с ($p < 0,05$), в группе сравнения I – от $0,14 \pm 0,02$ до $0,46 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$).

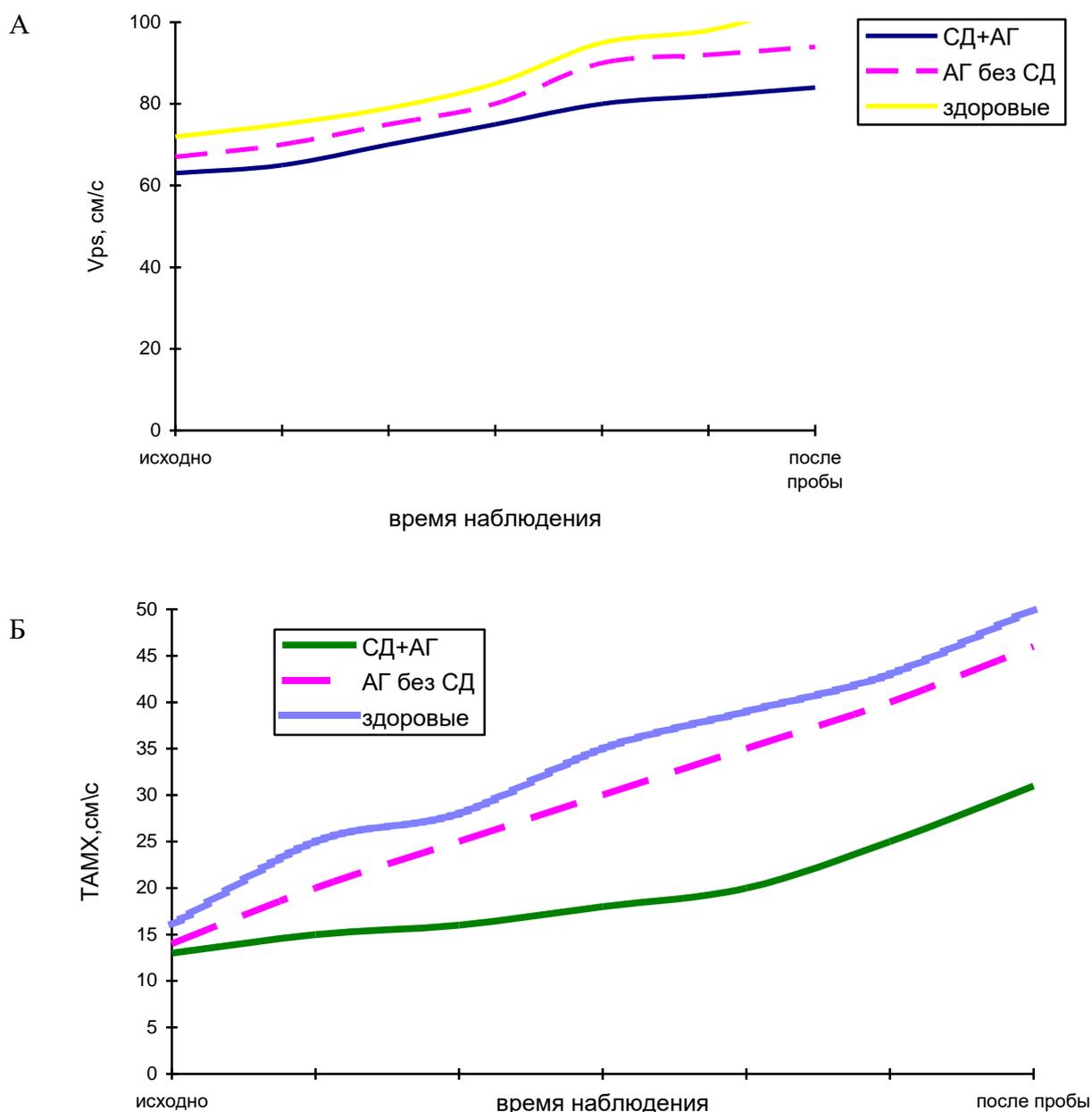


Рис. 3.3. Динамика пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMX$) в пробе с РГ в группах больных

Примечание: А – динамика пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}), Б – динамика усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMX$).

В контрольной группе показатель реактивной гиперемии соответствовал значению $18 \pm 3,8\%$, лишь у $17,5\%$ (7) пациентов диагностирована вазодилатация менее 10% . Скоростные доплеровские параметры кровотока (V_{ps} , V_{ed} , $TAMX$) в данной группе исходно и после манжеточного теста достоверно выше, чем у пациентов основной группы и группы сравнения, $p < 0,05$.

Изучаются проатерогенные и тромбофилитические эффекты, обусловленные гипергомоцистеинемией, однако до сих пор неизвестны ведущие патогенетические механизмы, обеспечивающие реализацию патологических процессов на уровне эндотелия [24]. Особый интерес представляет изучение роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как потенциального корригируемого маркера сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 с сопутствующей артериальной гипертензией.

Уровень ГЦ сыворотки крови у больных основной группы I (СД 2+АГ) составил в среднем $16,9 \pm 5,2$ мкмоль/л и значительно превышал значение данного показателя у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$) и контрольной группы ($p = 0,00015$). ГГЦ (концентрация ГЦ выше 15 мкмоль/л у мужчин и выше 12 мкмоль/л у женщин) выявлена у 30 (62,5%) из 48 обследованных больных СД2+АГ, у 18 (37,5%) больных этот показатель соответствовал референтным значениям. У пациентов группы сравнения средняя концентрация ГЦ сыворотки крови составила $12,4 \pm 4,2$ мкмоль/л, ГГЦ отмечена в 42,6% случаях, у 57,4% – данный показатель находился в референтном диапазоне. В группе здоровых лиц ГГЦ диагностирована только у 6 лиц (15%), средний диапазон концентрации ГЦ не превышал $10,77 \pm 3,9$ мкмоль/л (рис.3.4, рис. 3.5.)

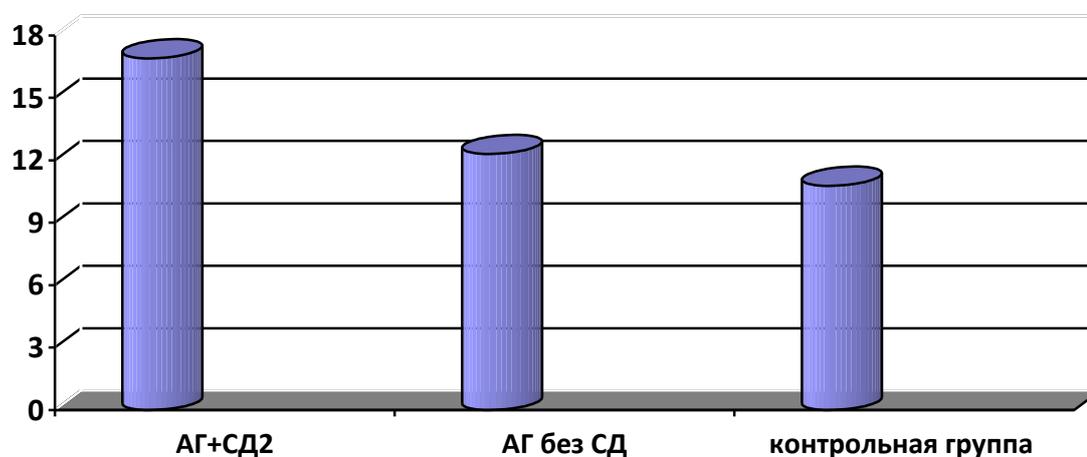


Рис. 3.4. Сравнительный анализ уровня гомоцистеина плазмы крови (мкмоль/л) в группах больных АГ+СД2 и АГ без СД2, контрольной группе

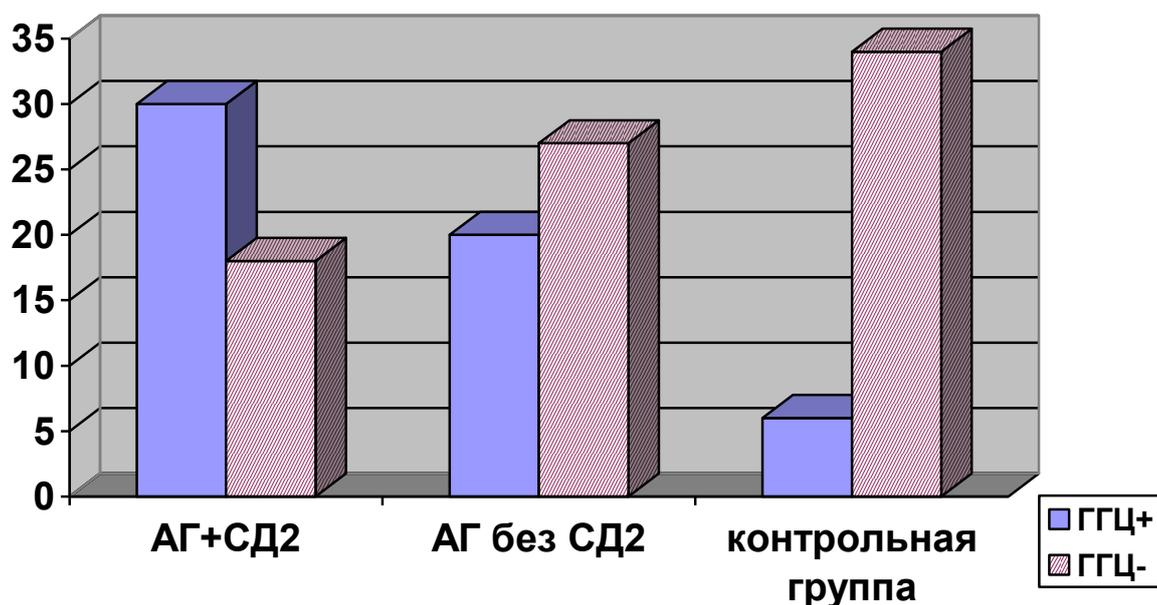


Рис. 3.5. Встречаемость гипергомоцистеинемии в группах больных артериальной гипертензией

Примечание: ГГЦ+ – больные с гипергомоцистеинемией, ГГЦ- – больные с нормальными значениями гомоцистеина

Установлена достоверная корреляция средней силы уровня ГЦ с показателем ЭЗВД ПА ($R=-0,43$, $p=0,03$) в основной группе I. Средний уровень ГЦ в группе больных с недостаточным приростом диаметра плечевой артерии в пробе с РГ (ЭЗВД менее 10%) составил $13,6 \pm 3,2$ мкмоль/л, превышение референтного диапазона значений гомоцистеина зарегистрировано у 22 (58%) из 38 пациентов; в группе больных с отрицательной постокклюзионной реакцией ПА уровень гомоцистеина – $17,2 \pm 2,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$), практически во всех случаях зарегистрирована ГГЦ- у 8 (80%) из 10 пациентов.

Литературные сведения содержат противоречивые данные по зависимости ЭД от длительности СД и от гликемического контроля, различные мнения о первичности данных состояний. К примеру, Petersen К.Ф. с соавт. [2012] выявили нарушения функции эндотелия артерий у пациентов-нормотоников, с нормогликемией, но прямых родственников больных, страдающих СД2. Недостаточно изучены явления «метаболической памяти», эффекты нормализации гипергликемии в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений (макроангиопатий).

Мы провели исследование зависимости нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий, гипергомоцистеинемии от длительности сахарного диабета, показателей углеводного обмена.

При анализе ЭЗВД у больных СД2 при различной длительности заболевания установлено, что при стаже заболевания не более 5 лет ЭЗВД составляла $7,8 \pm 2,3\%$, при стаже до 10 лет – $6,3 \pm 1,8\%$, и наименьшие значения ЭЗВД до $3,8 \pm 2,4\%$ зарегистрированы при стаже заболевания, превышающим 10 лет ($p < 0,05$). Доказана зависимость ЭЗВД от длительности диабета ($r = -0,54$, $p < 0,05$), (табл.3.2).

Таблица 3.2.

Показатели пробы с реактивной гиперемией и уровня гомоцистеина плазмы крови в основной группе I в зависимости от длительности сахарного диабета

Показатели	Длительность СД менее 5 лет		Длительность СД 5-10 лет		Длительность СД более 10 лет	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	$4,35 \pm 0,14$	$4,69 \pm 0,15^*$	$4,29 \pm 0,14$	$4,56 \pm 0,12^*$	$3,9 \pm 0,15$	$4,05 \pm 0,19^{**}$
Vps, м/с	$0,68 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,03$
Ved, м/с	$0,14 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,09$
TAMX, м/с	$0,14 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,07^*$	$0,13 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,12 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,04^{**}$
ЭЗВД ПА, %	$7,8 \pm 2,3\%$		$6,3 \pm 1,8\%$		$3,8 \pm 2,4\%^{**}$	
ГЦ, мкмоль/л	$15,7 \pm 5,3$ мкмоль/л		$16,5 \pm 5,3$ мкмоль/л		$16,9 \pm 5,3$ мкмоль/л	

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; ГЦ – гомоцистеин; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различие достоверно между показателями в группе с длительностью сахарного диабета более 10 лет и группе с длительностью сахарного диабета 5-10 лет, между показателями в группе с длительностью сахарного диабета более 10 лет и группе с длительностью сахарного диабета менее 5 лет.

Установлено, что при увеличении длительности СД возрастала как частота, так и тяжесть регистрируемых нарушений эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса. Отрицательная постокклюзионная проба регистрировалась в 2 (11,8%) случаях при стаже заболевания до 5 лет ($n=17$), в 3 (20%) – при стаже до 10 лет, в 5 (54,5%) наблюдениях – при стаже более 10 лет ($n=11$), $\chi^2=5,9$ ($p < 0,01$), (рис.3.6).

При изучении корреляции не выявлено наличия связи между уровнем гомоцистеина и длительностью сахарного диабета – $r = 0,13$, $p = 0,52$.

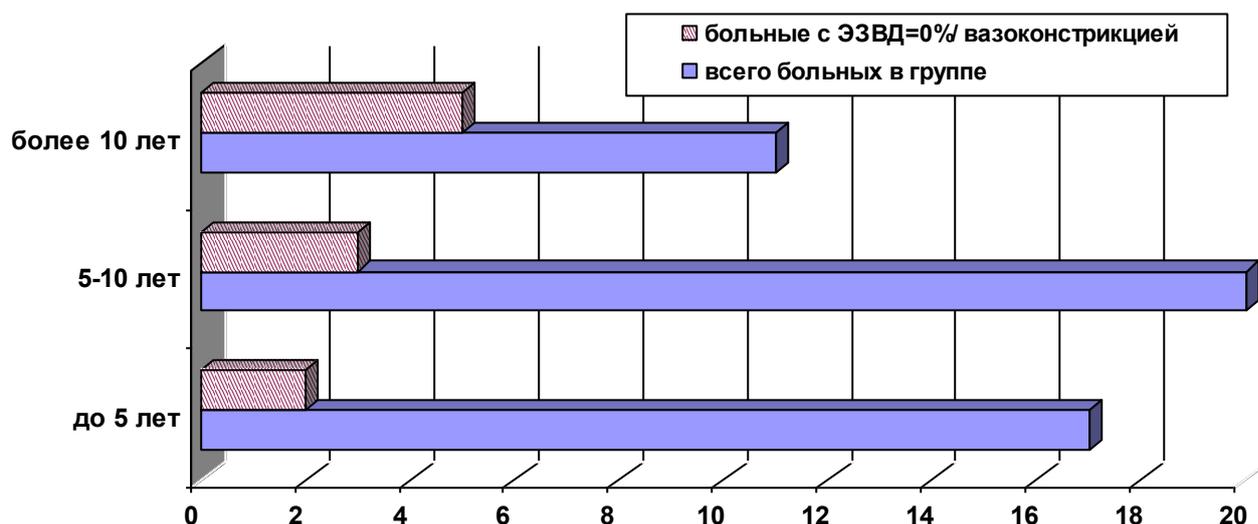


Рис. 3.6. Частота вариантов нарушения ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных СД 2-го типа в сочетании с АГ в зависимости от длительности СД

Анализ показателей ЭЗВД у больных СД₂+АГ в зависимости от достигнутых целевых значений углеводного обмена позволил установить, что наибольшими показателями ЭЗВД были при уровне гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л и HbA_{1c} ≤ 6,5% (8,2±2,3% и 7,9±2,17%, соответственно). Средний уровень гликемии натощак более 7,5 ммоль/л и HbA_{1c} ≥ 7,5% сопровождался значимым снижением ЭЗВД (4,6±2,1% и 3,7±2,4%, соответственно) при сравнении с больными СД₂ с гликемией натощак менее 6,5 ммоль/л (p<0,05) (таблица 3.4).

Таблица 3.4.

ЭЗВД по данным пробы с РГ и уровень гомоцистеина плазмы крови у больных АГ+СД₂ в зависимости от показателей углеводного обмена

Показатель	n	ЭЗВД, %	Гомоцистеин, мкмоль/л
Гликемия натощак ≤ 6,5 ммоль/л	9	8,2±2,3%	16,9±5,2
Гликемия натощак > 6,5 и ≤ 7,5 ммоль/л	20	6,7±1,8%	16,5±4,8
Гликемия натощак ≥ 7,5 ммоль/л	19	4,6±2,1%*	15,8±5,3
Гликемия постпрандиальная ≤ 8,0 ммоль/л	11	7,8±2,2%	14,7±4,2
Гликемия постпрандиальная > 8,0 и ≤ 10 ммоль/л	20	6,5±2,4%	14,5±5,2
Гликемия постпрандиальная ≥ 10,0 ммоль/л	16	4,2±2,3%*	16,9±3,2
HbA _{1c} ≤ 6,5%	10	7,9±2,17%	15,9±4,4
HbA _{1c} > 6,5 и < 7,5%	18	6,5±2,3%	16,7±5,2
HbA _{1c} ≥ 7,5%	20	3,7±2,4%*	17,0±5,2

Примечание: HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; * – достоверность различий с группой гликемии натощак ≤ 6,0 ммоль/л, HbA_{1c} ≤ 6,5%, p<0,05.

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 ($R=-0,583$, $p<0,05$).

Не выявлено связи между уровнем гомоцистеина и уровнем глюкозы капиллярной крови натощак ($r=0,19$, $p=0,08$), гликированного гемоглобина ($r=0,14$, $p=0,19$).

Однако гипергликемия не единственный фактор, ответственный за развитие различных осложнений у больных СД 2 на уровне сосудов различного калибра. Артериальная гипертензия приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов с СД2, чем без него, что значительно увеличивает риск макро- и микрососудистых осложнений, «отвечает» за высокую сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов [50]. Получена корреляционная зависимость показателя ЭЗВД от длительности, стадии артериальной гипертензии ($r=-0,38$ и $r=-0,41$ соответственно, $p<0,05$). ЭЗВД $8,5\pm 2,1\%$ регистрировалась у пациентов с анамнезом гипертонии до 5 лет, ЭЗВД $6,2\pm 1,8\%$ – с анамнезом гипертонии до 15 лет, $4,5\pm 2,4\%$ при стаже более 15 лет; при I стадии потокзависимая вазодилатация составила $7,5\pm 2,3\%$, при II стадии – $3,8\pm 2,6\%$, при III стадии – $2,5\pm 1,6\%$, $p<0,05$.

Не установлено корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и длительностью, стадией артериальной гипертензии ($r=0,14$ и $r=0,18$ соответственно, $p<0,05$).

Самостоятельным атерогенным фактором при СД2 признаны изменения в холестеринном спектре крови. При биохимическом анализе показателей у 77% обследованных больных в основной группе выявлены изменения данного спектра (таблица 3.5.).

В основной группе на фоне превалирования всех показателей липидного спектра наибольшее внимание обращали уровни триглицеридов, ХСЛПНП: $3,14\pm 0,2$ ммоль/л и $4,09\pm 0,12$ ммоль/л, соответственно. В группе сравнения значения данных фракции $2,03\pm 0,08$ ммоль/л, $3,18\pm 0,17$; различия достоверны, $p<0,05$.

Установлена обратная корреляция между показателем эндотелиальной функции и уровнем триглицеридов крови ($r=-0,39$, $p<0,05$), ХСЛПНП ($r=-0,31$, $p<0,05$) и прямая коррелятивная связь с ХС ЛПВП ($r=0,28$, $p<0,01$).

Таблица 3.5.

**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.

Изучена связь между содержанием ГЦ и показателями липидного профиля (таблица 3.6).

Таблица 3.6.

**Корреляционный анализ между гомоцистеином
и показателями липидного спектра**

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Триглицериды	+ 0,18	0,15
Общий холестерин	+ 0,07	0,45
Холестерин ЛПВП	- 0,16	0,19
Холестерин ЛПНП	+ 0,16	0,17
Индекс атерогенности	+ 0,14	0,15

Примечание: Холестерин ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, Холестерин ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Достоверной статистической связи между уровнем ГЦ и показателями липидного спектра не установлено.

В последние годы для суждения о выраженности и распространенности атеросклероза, в том числе на раннем этапе, особую ценность приобретают ультразвуковые исследования толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) и других сосудистых бассейнов. Доказано, что по чувствительности и специфичности в качестве маркера атеросклероза толщина КИМ превосходит все показатели липидного спектра [211].

Нами установлено достоверное межгрупповое различие абсолютного значения показателя толщины комплекса интима-медиа (КИМ): основная группа I – $1,16 \pm 0,12$ мм, группа сравнения I – $0,90 \pm 0,14$ мм, группа контроля – $0,90 \pm 0,14$ мм, $p < 0,002$. Выявлена взаимосвязь толщины КИМ с HbA1c ($R=0,4723$, $p=0,02$), уровнем гомоцистеина сыворотки крови ($R=0,4321$, $p=0,02$).

Изменения ультразвуковой картины касались и качественных показателей параметра КИМ, которые с различной частотой встречались в группе больных СД2, и имели четкую зависимость от показателей углеводного обмена, уровня гомоцистеина сыворотки крови. При значениях HbA1c $< 6,5\%$ и гомоцистеина менее 12 мкмоль/л наблюдалось преимущественное диффузное неравномерное изменение эхогенности КИМ, с появлением дополнительных слоев, наличием локальных зон повышенной эхогенности (рис. 3.7.), при значении HbA1c более 7,5% и ГГЦ выявлено выраженное диффузное неравномерное утолщение КИМ с повышением эхогенности и утратой дифференцировки на слои (рис. 3.8.) в общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной артерии бедра (ПБА), с патологическим утолщением и наличием гиперэхогенных включений в структуре КИМ (рис. 3.9.) задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА).

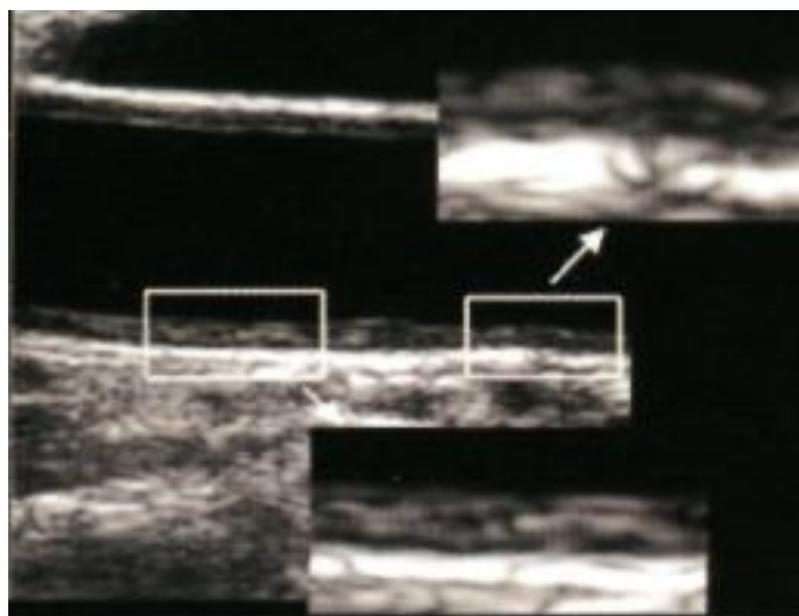


Рис. 3.7. Диффузное неравномерное утолщение комплекса интима-медиа с нарушением его дифференцировки на слои и появлением дополнительных слоев

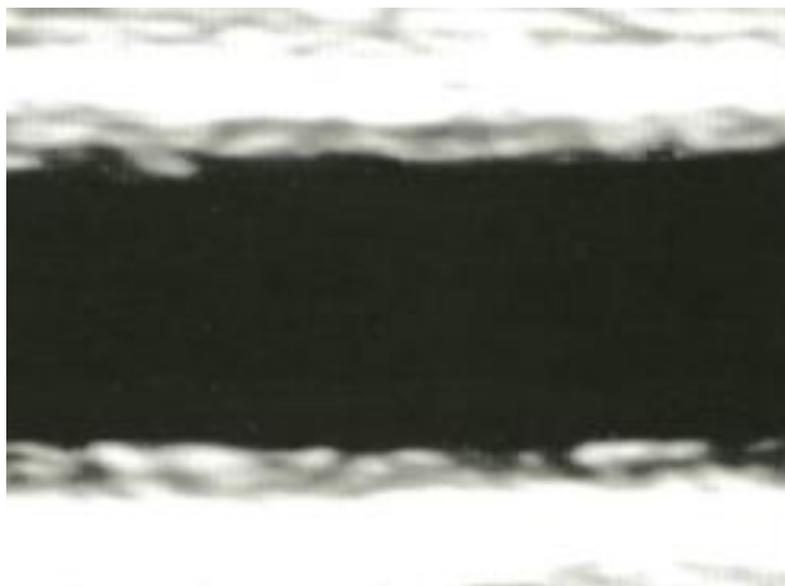


Рис. 3. 8. Выраженное диффузное неравномерное утолщение комплекса интима-медиа с повышением эхогенности и утратой дифференцировки на слои

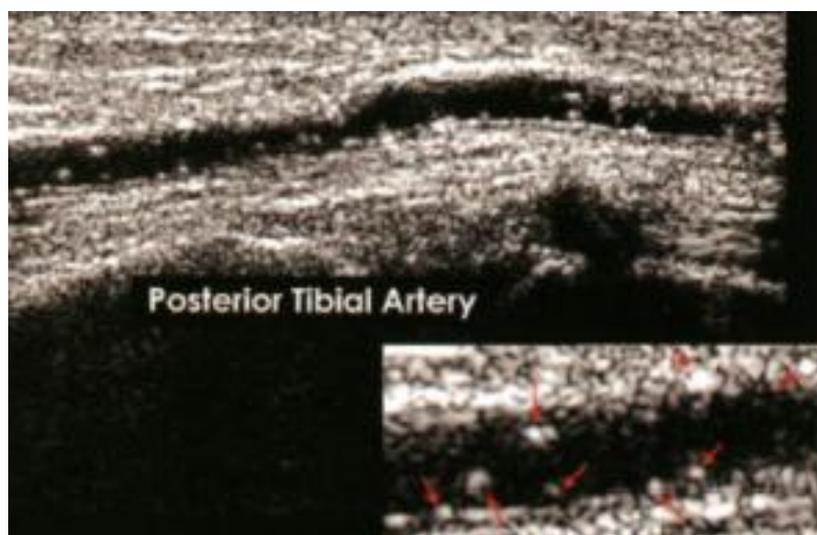


Рис. 3.9 . Выраженное диффузное неравномерное утолщение комплекса интима-медиа задней большеберцовой артерии с повышением эхогенности и наличием гиперэхогенных включений – симптом «жемчужной нити»

В группе без СД при ультразвуковом исследовании КИМ только в 8 (17%) случаях обнаружены качественные изменения КИМ общей сонной артерии (ОСА) и ОБА в виде диффузного неравномерного изменения эхогенности без утраты дифференцировки на слои, так же у 5 (10,6%) больных выявлена деформация хода ОСА, проявляющаяся изгибом в проксимальном сегменте. В этой группе пациентов ЭЗВД во время манжеточного теста менее 10%.

Дополнительно проведено исследование кровотока в средней мозговой артерии с целью оценки церебральной реактивности (таблица 3.7.).

**Оценка церебральной реактивности при выполнении
метаболической пробы**

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

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия; 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 в основной группе и группе сравнения, основной группе и группе контроля.

Изначально доплеровские скоростные показатели кровотока (Vps, TAMX) в группах были сопоставимы, за исключением группы контроля, в которой данные параметры были достоверно выше: 102,35±11,3 см/с, 61,1±15,12 см/с ($p < 0,05$). После пробы с задержкой дыхания в группе контроля отметили значимую динамику Vps – 134,6±15,31 см/с, TAMX – 75,2±12,42 см/с, снижение RI – 0,47±0,08, $p < 0,01$; в группе АГ без СД увеличение Vps по СМА 111,62±13,63 см/с, TAMX – 67,05±16,22 см/с, снижение индекса RI – 0,55±0,09 указывало на снижение резерва эндотелия СМА, в группе АГ+СД – скоростные показатели по СМА без существенных различий и составили, соответственно: Vps – 85,23±24,26 см/с, TAMX – 44,82±14,89 см/с, RI – 0,58±0,10.

Таким образом дисфункция эндотелия (ДЭ) артерий – наиболее ранний и чувствительный маркер сосудистого риска у больных СД2. Нарушение вазомоторной функции выявлено в 100% случаях – ЭЗВД ПА в основной группе – 7,3±2,1%, что значимо ниже при сопоставлении с группой сравнения (АГ без СД) – 12,3±3,1% и группой контроля – 18±2,2%, $p < 0,05$. У больных СД2 с наличием АГ при проведении манжеточной пробы по Целлермаеру-Соренсену вазодилатация менее 10% отмечена в 79 случаях, вазодилатация 0% – в 21%; в то же время в группе сравнения – недостаточная эндотелийзависимая вазодилатация диагностирована у 17%, отсутствие дилатации плечевой артерии – у 6% пациентов. Установлена достоверная корреляционная зависимость ЭЗВД от следующих корригируемых и некорри-

гируемых факторов кардиоваскулярного риска: длительности сахарного диабета ($r=-0,54$, $p<0,05$), постпрандиальной гликемии ($R=-0,543$, $p<0,05$), уровня гликированного гемоглобина ($R=-0,583$, $p<0,05$), длительности ($r=-0,38$, $p<0,05$) и стадии артериальной гипертензии ($r=-0,41$, $p<0,05$), уровня триглицеридов крови ($r=-0,39$, $p<0,05$), ХСЛПНП ($r=-0,31$, $p<0,05$), ХС ЛПВП ($r=0,28$, $p<0,01$).

Гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [133, 24]. В связи с этим представляет интерес уровень гомоцистеина у наблюдаемых пациентов. В I основной группе среднее значение ГЦ ($16,9\pm 5,2$ мкмоль/л) выше, чем в группе сравнения ($12,4\pm 4,2$ мкмоль/л; $p<0,05$) и у лиц контрольной группы ($10,77\pm 3,9$ мкмоль/л; $p<0,001$). Умеренная ГГЦ определялась у 62,5% больных СД2 при сопутствующей АГ, превышение нормативного уровня ГЦ у больных АГ без нарушения углеводного обмена диагностировано в 42,6% наблюдений, в контрольной группе ГГЦ отмечена лишь у 15% лиц.

При корреляционном анализе не получено значимой связи уровня ГЦ с длительностью сахарного диабета ($r=+0,13$, $p=0,52$), уровнем глюкозы капиллярной крови натощак ($r=+0,19$, $p=0,08$), гликозилированным гемоглобином ($r=+0,14$, $p=0,19$), показателями липидного профиля. Однако установлена корреляция уровня ГЦ с показателем ЭЗВД ПА ($R=-0,43$, $p=0,03$), толщиной КИМ сонной артерии ($R=0,4321$, $p=0,02$). Динамический контроль показателей структуры комплекса интима-медиа, цереброваскулярного резерва рекомендуется с целью оценки выраженности структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у больных СД 2.

3.2. 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

Патогенез развития акселерированной формы коронарного атеросклероза при сахарном диабете обусловлен патогенным сочетанием специфических факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, таких как гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, часто сопутствующая

артериальная гипертензия. Экспертная комиссия NСЕР АТРИІ признала СД 2 эквивалентом коронарной болезни сердца. Затрудняет диагностику коронарной недостаточности у больных СД и атипичное, часто асимптомное течение ишемической болезни сердца (ИБС), в результате, приводя к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровообращения [157]. Бессимптомная ишемия миокарда встречается в 2-4 раза чаще при СД [289]. Существует мнение, что наличие безболевой ишемии миокарда (БИМ) повышает риск развития таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия [337]. Несмотря на то, что патогенетические механизмы безболевой и болевой ишемии считаются едиными и обусловлены несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и коронарным кровотоком, до настоящего времени нет четкого ответа на вопрос о причинах бессимптомной миокардиальной ишемии [245].

У пациентов с сопутствующим СД отсутствие болевого синдрома при эпизодах ишемии связывают с потерей чувствительности опиоидных рецепторов к аденозину – одному из медиаторов кардиальной боли [95]. По мнению других [375, 286], бесспорный вклад в развитие «немой» ишемии миокарда у больных диабетом вносит диабетическая автономная нейропатия (ДАН). По данным Kempler P. [2002], 24-часовой мониторинг ЭКГ показал, что «молчащая» ишемия имеется у 64,7% больных СД, страдающих ДАН, в то время как у больных СД, не имеющих этого осложнения, она была диагностирована лишь в 4,1% случаев. Рассматривается роль генетических факторов при возникновении безболевой ишемии, поскольку у больных с сахарным диабетом, в гене которых встречаются D-формы, кодирующего синтез ангиотензинпревращающего фермента, часто встречается безболевая ишемия [383].

Несомненно, в связи с отсутствием характерных клинических симптомов у больных СД особую значимость приобретает ранняя диагностика коронарной болезни сердца до развития прогностически опасных состояний.

Привлекает внимание клиницистов значимость вазомоторной дисфункции эндотелия артерий при формировании сосудистых осложнений [69, 241]. При СД

снижается возможность синтезировать оксид азота эндотелиальными клетками [171], способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов, это состояние определяется как эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Нарушение функции эндотелия коронарных артерий проявляется снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, что играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. По утверждению Schachinger V. и др. [2004], ЭД сосудов свойственна больным с риском коронарного атеросклероза, но при диагностированной ИБС она приобретает роль маркера сердечно-сосудистых событий. Однако данное предположение поддерживается не всеми авторами, как и достоверное различие в распространенности БИМ при наличии сахарного диабета.

В ходе собственной работы исследовали взаимосвязь между выраженностью безболевого ишемии миокарда и функциональным состоянием эндотелия артерий, изучали значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокзависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов безболевого ишемии миокарда у больных СД 2.

Обследовано 93 пациента (52 мужчины и 41 женщина), средний возраст составил $58,3 \pm 4,8$ лет. В основную группу II вошли 47 пациентов с ИБС и СД типа 2. Длительность сахарного диабета $6,4 \pm 1,5$ лет. 16 пациентов по анамнестическим данным перенесли инфаркт миокарда (ИМ) давностью более 3 лет, у 7 из которых – с зубцом Q. I ФК СН верифицирован у 16 больных, II ФК – у 19, III ФК – у 12 пациентов.

Группу сравнения II составили 46 пациентов с ИБС без СД. По данным анамнеза 8 больных перенесли Q инфаркт миокарда давностью от 4 до 6 лет, 10 – ИМ без зубца Q давностью более 2 лет. В 18 случаях отмечена СН I ФК, у 17 пациентов – СН II ФК, у 11 – СН III ФК.

При анализе данных ХМ ЭКГ (таблица 3.8.) 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 ($72,6 \pm 3,1$ мин).

Таблица 3.8.

**Данные суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста
в группах больных ИБС**

Показатель	II основная группа n=47	II группа сравнения n= 46
1. 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%
2. Наличие БИМ; n	31/66%*	10/22%
3. Количество БЭИМ	2,3±0,5	2,1±0,43
4. Количество БИМ	2,6±0,9*	1,2±0,6
5. Продолжительность, мин		
всех эпизодов	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
6. Глубина депрессии ST, мм		
средняя	1,53±0,4	1,5±0,2
максимальная	2,4±0,2*	1,6±0,3
7. Среднее ЧСС, уд/мин		
в начале БЭИМ	116±2,3	122±1,8
в начале БИМ	97±1,9*	108±3,1
8. Объем выполненной работы, Вт	400±20*	580±20
9. ДП, усл. ед.	184,5±4,5*	238±3,3
10. Пороговая мощность, Вт	66,5±2,3*	83,3±2,8
11. Время нагрузки, мин	6,5±0,7*	8,6±0,5
12. Число отведений депрессии ST сегмента	6,3±0,4*	4,4±0,2

Примечание: СИМ – продолжительность эпизодов ишемия миокарда за сутки; БИМ – безболе-
вая ишемия миокарда; БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда, ДП – двойное произведение;
различия достоверны: * – $p_{I-II} < 0,05$.

Анализ суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи пациентов по-
зволил выявить следующие соотношения при регистрации эпизодов ишемии мио-
карда: у 31 (66%) пациента эпизоды безболевой ишемии миокарда (БИМ), у 24
(51%) больных сочетание болевых эпизодов ишемии миокарда (БЭИМ) и эпизо-
дов 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 ИМ с зубцом Q, безболевого течение, различие достоверно в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения II, $\chi^2=5,4$ ($p<0,05$).

Во II группе сравнения (ИБС без СД) безболевого ишемия миокарда 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 ИБС отмечали сочетание болевых и безболевых эпизодов ишемии (рис. 3.10.).

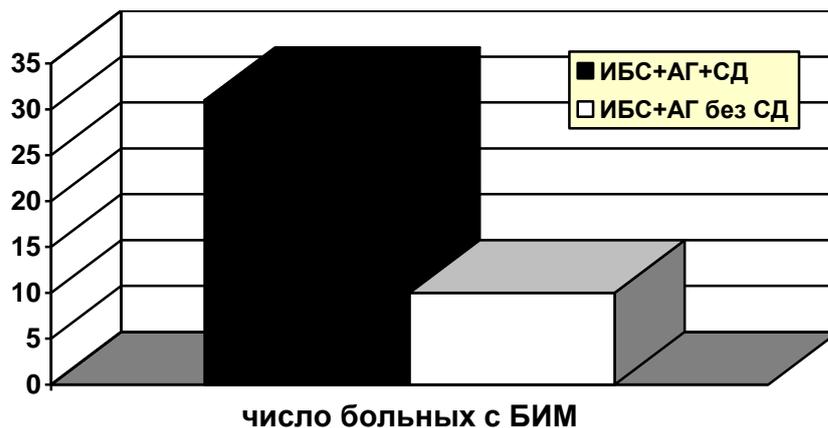


Рис. 3.10. Встречаемость безболевой ишемии миокарда в группах по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

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) значительно превышала аналогичный показатель в группе с АГ+ИБС без СД ($1,6\pm 0,3$ мм), $p<0,05$ (рис. 3.11).

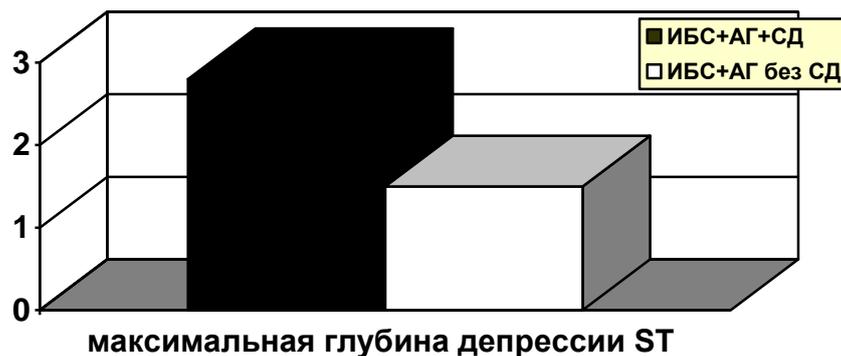


Рис. 3.11. Максимальная глубина депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторинга ЭКГ в группах больных ИБС

При проведении велоэргометрии показатели толерантности к физической нагрузке у пациентов с нарушением углеводного обмена - объем выполненной работы (400 ± 20 Вт), пороговая мощность ($66,5 \pm 2,3$ Вт) оказались достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения II (580 ± 20 Вт и $83,3 \pm 2,8$ Вт, соответственно, $p < 0,05$). 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, $\chi^2 = 12,3$, $p < 0,01$.

Боль – это интегративная функция, которая мобилизует самые разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия повреждающего фактора. Поэтому появление ее у больного с ИБС является сигналом для регуляции физической активности, приема нитроглицерина. Отметим, что при выполнении нагрузочного тестирования у пациентов основной группы II получено в 20 (42,5%) наблюдениях 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 электрокардиограмме, и только в трех случаях болевой синдром предшествовал появлению депрессии ST сегмента.

В группе сравнения II проведенный анализ показал иные данные: число больных с преждевременным/одновременным появлением стенокардии/её эквивалентов составило 85% и превысило число больных с поздним появлением приступа боли (15%), $p < 0,02$. Мы предполагаем, что полученные данные по частоте выявления при нагрузочном тестировании пациентов с более поздним возникновением приступа/эквивалента стенокардии по отношению к ишемическому смещению ST сегмента (соответственно, 42,5% и 15% – $p < 0,03$) можно объяснить повышением порога болевой чувствительности у больных СД2, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде.

Полученные данные согласуются с результатами анализа суточного мониторирования ЭКГ. Вероятность возникновения бессимптомных эпизодов депрес-

сии ST при сахарном диабете у больных ИБС значительно выше, чем у больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Соотношение БИМ/БЭИМ в основной группе составило 1,29 и превысило аналогичный показатель в группе сравнения – 0,52 ($\chi^2=3,84$, $p<0,05$).

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 (рис. 3.12.) в группе сравнения II ($33,6\pm 2,4$ мин и $18,6\pm 2,2$ мин), разница статистически достоверна $p<0,05$ (таблица 3.2).

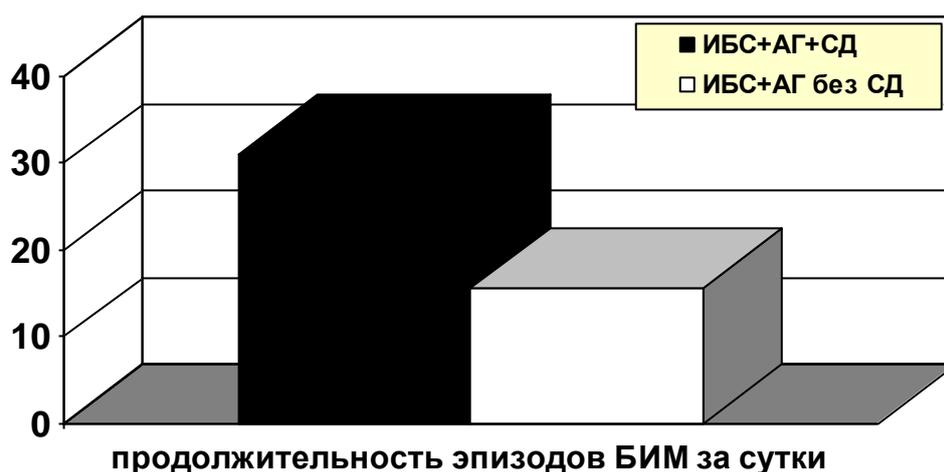


Рис. 3.12. Продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда в группах пациентов ИБС по данным ХМ ЭКГ

Однако, на наш взгляд, патогенез возникновения безболевой ишемии миокарда при нарушении углеводного обмена сложен, по-видимому, связан не только с автономной кардиальной нейропатией, но и с развитием ангиопатии, нарушением микроциркуляции. Столь масштабного поражения сосудистого русла не происходит ни при каком другом заболевании, как при сахарном диабете, что обусловлено воздействием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов.

При изучении функциональных особенностей сосудистого эндотелия в анализируемых группах собственного исследования заслуживают внимания результаты по определению эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (таблица 3.9).

Таблица 3.9.

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных ИБС

Показатели	II группа (ИБС+СД)		II группа (ИБС без СД)	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА(мм)	3,8±0,19	3,94±0,11**	4,07±0,18	4,57±0,12*
Vps (м/с)	0,62±0,04	0,84±0,06	0,64±0,05	0,92±0,04*
Ved (м/с)	0,10±0,05	0,13±0,03	0,12±0,06	0,16±0,03*
TAMX (м/с)	0,12±0,03	0,29±0,06**	0,13±0,02	0,43±0,04*
ЭЗВД ПА (%)	3,7±1,1**		11,6±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 I группы и II группы.

Исходный диаметр плечевой артерии (ПА) в анализируемых группах достоверно не отличался, соответственно: $3,8 \pm 0,19$ мм и $4,07 \pm 0,18$ мм соответственно. При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у пациентов основной группы, при наличии сахарного диабета, 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. При этом у 53,2% (25) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. менее 10% от исходного, у 27,7% (13) – в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и у 19,1% (9) 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, индуцированная напряжением сдвига, 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 ИМ с зубцом Q, безболевого течения. Что подтверждает данные литературы о высоком прогностическом значении выявления эпизодов БИМ и постокклюзионной вазоконстрикции у больных ИБС.

В группе АГ+ИБС+СД установлена достоверная корреляционная зависимость ЭЗВД ПА с холтеровскими параметрами безболевого ишемии миокарда: 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 ($R=-0,61$, $p<0,01$).

Получена достоверная зависимость ЭЗВД от степени выраженности коронарной недостаточности ($R=-0,4215$, $p<0,04$): при стабильной стенокардии напряжения III ФК ЭЗВД составила $2,4\pm 0,3\%$, что достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем у больных стенокардией напряжения I ФК и II ФК, соответственно: $5,2\pm 0,2\%$ и $4,05\pm 0,15\%$ ($p<0,03$) – рис.3.13.

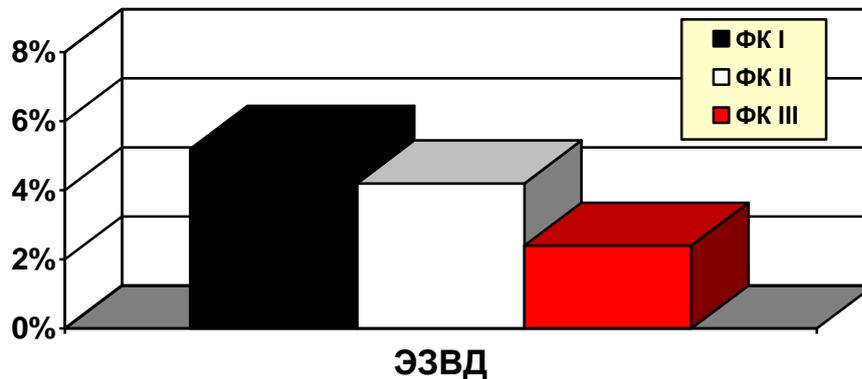


Рис 3.13. Выраженность нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий в основной группе II в зависимости от функционального класса стенокардии

У больных группы АГ+ИБС без СД отмечено расширение плечевой артерии до $4,54\pm 0,1$ мм, по группе показатель ЭЗВД ПА составил $11,6\pm 2,1\%$. У 25 (54,3%) пациентов данной группы не выявлено нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия ($\text{ЭЗВД} > \text{более } 10\%$). 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 нулевого прироста диаметра плечевой артерии, и только у 2 (4,4%) пациентов – в виде парадоксальной вазоконстрикции.

При доплеровском исследовании линейных скоростных показателей кровотока плечевой артерии – пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}), усредненная по

времени максимальная скорость кровотока (ТАМХ) - исходно достоверных различий в сравниваемых группах не установлено, в то же время после проведения окклюзии нарастание данных показателей достоверно выше у пациентов без нарушения углеводного обмена, что так же указывает на снижение вазодилатирующего резерва у пациентов с СД.

В таблице 3.10 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.

Таблица 3.10.

**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
ТАМХ (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*
ТАМХ (см/с)	38,2±4,9**	57,02±11,2*
RI	0,51±0,10**	0,55±0,09*

Примечание: ОСА - общая сонная артерия; ОБА – общая бедренная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; Vps – 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 I группе и II группе.

Толщина КИМ у больных основной группы II в ОСА составила 1,24±0,06 мм, в общей бедренной артерии (ОБА) – 1,32±0,07 мм, числовые значения данных показателей выше аналогичных показателей у больных группы сравнения II, $p < 0,05$ (рис. 3.14.).

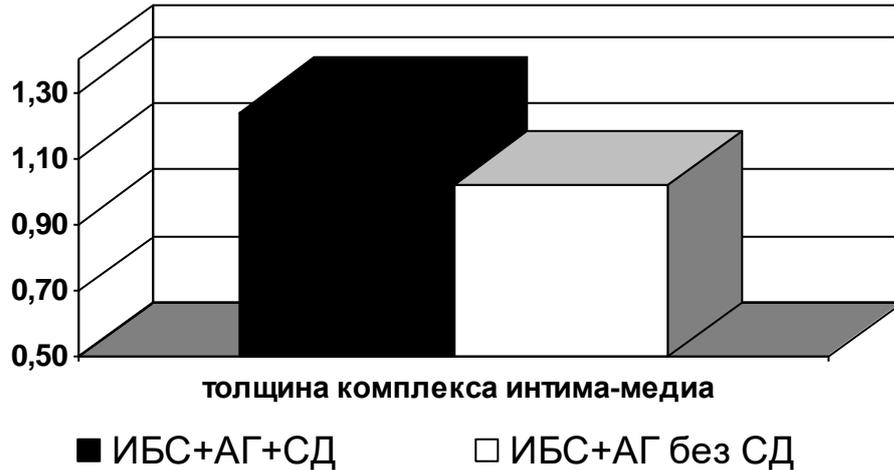


Рис. 3.14. Толщина КИМ общей сонной артерии в группах больных ИБС по данным ультразвуковой диагностики

При качественном анализе состояния КИМ у пациентов СД 2 выявлено различные изменения: диффузное равномерное утолщение КИМ с появлением в структуре интима-медиа дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности ОБА, поверхностной артерии бедра (ПАБ), подколенной артерии (ПКА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) – 100% случаев; в общей сонной артерии (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 66,7% больных), повышение эхогенности КИМ с полной утратой ее дифференцировки на слои (в ОСА – в 13% случаях).

У пациентов группы АГ+ИБС без СД отмечены изменения комплекса интима-медиа преимущественно крупных магистральных сосудов в виде диффузного неравномерного утолщения с повышением эхогенности, местами с утратой дифференцировки на слои (ОСА – у 55,9%, ОБА и ПАБ – у 70,6%, ПКА – у 54,4%, ЗББА и ПББА – у 45,6%) и наличием атеросклеротических бляшек (ОСА – в 42,6% случаях, ОБА и ПАБ – в 57,4%).

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 при оценке цереброваскулярной реактивности получена достоверная динамика пиковой систолической скорости кровотока СМА до 16%, усредненной по времени максимальной скорости кровотока до 30% ($p < 0,05$). Только у 4 (8,7%) пациентов реакция СМА оказалась отрицательной.

Полученные данные позволяют утверждать, что у больных ИБС при нарушении углеводного обмена в периферических сосудах выявляются изменения, имеющие двусторонний и диффузный характер, тогда как у больных без сахарного диабета обычно изменения в периферических артериях носили односторонний характер с поражением единичного сегмента артериального дерева. Выявлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь толщины КИМ с ЭЗВД ($R = -0,8743$, $p = 0,01$).

В последние годы для прогнозирования ближайших и отдаленных исходов (в частности, ишемической дисфункции миокарда, ХСН) у больных ИБС с СД активно и целенаправленно изучаются метаболические нарушения, в частности гипергомоцистеинемия. 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 – $10,77 \pm 3,9$ ($p < 0,001$). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) выявлена у 38 пациентов (80,8%) основной группы (ИБС+АГ+СД2), лишь у 9 (19,2%) больных данный показатель был в пределах нормы. В группе сравнения (ИБС+АГ без СД2) диагностировано превышение нормативного значения ГЦ у 27 пациентов (58,7%), в контрольной группе ГГЦ отмечена у 6 лиц (15%). Мы отметили наличие связи ГГЦ с показателем ЭЗВД ПА ($R = -0,43$, $p < 0,03$), с толщиной КИМ общей сонной артерии ($R = 0,54$, $p < 0,03$). Это доказывает, что ГГЦ способствует дисфункции эндотелия и, являясь атерогенным фактором, играет важную роль в структурно-геометрическом изменении сосудистой стенки.

Следует помнить, что при коронарной болезни сердца возможно развитие эпизодов ишемии миокарда в отсутствие болевого синдрома или эквивалентов стенокардии: одышки, аритмии, других неприятных ощущений. Атипичное течение затрудняет диагностику коронарной недостаточности при нарушении угле-

водного обмена. Однако практическое значение скрининга бессимптомных форм атеросклероза коронарных артерий и «немой» ишемии миокарда при СД2 остается дискуссионным [46, 356]. В то же время является доказанным тот факт, что ишемия миокарда на фоне нагрузочного тестирования значительно повышает риск будущих коронарных событий не только у пациентов с ИБС, но и у пациентов без ИБС в анамнезе, внезапной смерти у мужчин без ранее диагностированной ИБС, негативно сказывается на дальнейшем прогнозе [269].

В собственном исследовании у больных СД при анализе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи в 66 % наблюдениях регистрировалась БИМ, в том числе в 51% отмечено сочетание БЭИМ и БИМ, в 15% случаях зарегистрированы только ишемические эпизоды депрессии сегмента ST, которые не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями. У больных ИБС при наличии СД2 преобладали суточная продолжительность всех эпизодов ишемии миокарда и БИМ ($45,3 \pm 3,2$ мин и $31,1 \pm 2,1$ мин, соответственно) и максимальная глубина снижения сегмента ST ($2,4 \pm 0,2$ мм) в сравнении с аналогичными показателями в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена ($33,6 \pm 2,4$ мин; $18,6 \pm 2,2$; $1,6 \pm 0,3$ мм), $p < 0,05$.

У больных ИБС и СД снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция (ЭЗВД= $3,7 \pm 1,1\%$), нарушение функционального состояния эндотелия сосудов коррелирует с показателями безболевого ишемии миокарда: 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 ($R = -0,61$, $p < 0,01$); функциональным классом стенокардии ($R = -0,4215$, $p = 0,042$). Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость толщины КИМ от ЭЗВД – $R = -0,8743$, $p = 0,01$.

Снижение эндотелийзависимой вазодилататорной реакции у больных СД типа 2 связываем с воздействием гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, с усилением окислительного стресса, повышением образования супероксидных радикалов. Гомоцистеин, являясь атерогенным фактором, способствует дисфункции эндоте-

лия и структурно-геометрическому изменению сосудистой стенки. Выявлена умеренная ГГЦ у пациентов ИБС+АГ+СД2 в 82,5% случаев при наличии связи ГГЦ с ЭЗВД ($R=-0,43$, $p<0,03$), толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии ($R=0,54$, $p<0,03$).

Системная эндотелиальная дисфункция у больных с нарушением углеводного обмена проявляется неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. Как следствие – развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов, уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки.

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

Современная стратегия управления СД2 определяет задачу сокращения риска развития острых и отдаленных сосудистых нарушений, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, а также минимизации социально-экономических потерь [50].

Рекомендации ESC и EASD [2013] в разделе пробелы в знаниях указывают, что «качество прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных диабетом по-прежнему недостаточно».

Это обусловлено как особенностями течения атеросклероза у больных с диабетом, так и отсутствием настороженности по риску сердечно-сосудистых осложнений при традиционном наблюдении данных пациентов у эндокринологов. Мы разработали 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. Для оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий и коронарной недостаточности необходим комплексный анализ показателей клинико-лабораторных и инструментальных исследований, для чего определяли уровень глюкозы в плазме крови, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровень общего холестерина (ОХС) в плазме крови, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови, учитывали длительность заболевания сахарным диабетом, уровень артериального давления (АД) более 140/90 мм рт.ст., данные электрокардиографического тестирования с определением депрессии сегмента ST в зависимости от частоты сердечных сокращений, проводили ультразвуковое исследование периферических артерий с вычислением показателя эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) во время пробы с реактивной гиперемией, выявляли признаки утолщения стенки общей сонной артерии, определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) по данным ультразвуковой доплерографии.

Врач выполняет анкетирование и проводит ультразвуковое исследование общей сонной артерии, плечевой артерии с дополнительной пробой по методу Selmer D.S., Sorensen K.E., нагрузочное электрокардиографическое тестирование (велоэргометрия, 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 3.11).

Таблица 3.11.

**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	
	нет	0
	бывает периодически	1
	постоянно	2

Продолжение таблицы 3.11

№	Показатель	Баллы
2.	Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) HbA1c ≤ 6,5 % 6,5 < HbA1c < 7,5 % HbA1c ≥ 7,5 %	0 1 2
3.	Длительность сахарного диабета < 5 лет > 5 лет > 8 лет	0 1 2
4.	Уровень общего холестерина (ОХС) в плазме крови > 4,5 ммоль/л 4,5 < ОХС < 5,9 ммоль/л > 6 ммоль/л	0 1 2
5.	Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови < 2,5 ммоль/л 2,5 < ОХС < 3,9 ммоль/л > 4 ммоль/л	0 1 2
6.	Уровень артериального давления (АД) > 140/90 мм рт.ст. нет да, без антигипертензивных препаратов/или при непостоянном приеме антигипертензивных препаратов да, при постоянном приеме антигипертензивных препаратов	0 1 2
7.	Ультразвуковые признаки утолщения стенки общей сонной артерии толщина комплекса интима-медиа < 1,0 мм толщина комплекса интима-медиа ≥ 1,1 мм с наличием гиперэхогенных включений в структуре наличие атеросклеротической бляшки	0 1 2
8.	Показатель лодыжечно-плечевого (ЛПИ) по данным ультразвуковой доплерографии > 0,9 0,9 < ЛПИ < 0,7 < 0,7	0 1 2
9.	Показатель эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) по данным ультразвуковой доплерографии (проба с реактивной гиперемией) > 10% < 10% ≤ 0% (патологическая вазоконстрикция)	0 1 2
10.	Наличие депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании нет/до – 1 мм при достижении субмаксимального значения частоты сердечных сокращений -1-2 мм при частоте сердечных сокращений более 100 в мин более -2 мм при частоте сердечных сокращений менее 100 в мин	0 1 2
	Оценка теста отсутствие признаков коронарного атеросклероза риск низкий риск умеренный риск высокий риск очень высокий	0 ≤ 5 6-10 ≥ 11 ≥ 16

Приводим клинические наблюдения.

Больной П., 46 лет. Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия, I ст. Диабетическая нефропатия, I ст. Гипертоническая болезнь III ст. 2 ст. ИБС, стенокардия напряжения II ФК.

Жалобы на давящие боли в области сердца при незначительной физической нагрузке (ходьба до 500 метров, подъем на 3 этаж), сопровождающиеся одышкой, купирующиеся приемом нитроглицерина через несколько минут. Проведен анализ полученных данных по шкале риска атеросклероза коронарных артерий (коронарной недостаточности) при сахарном диабете.

1. Уровень глюкозы в плазме крови натощак на фоне сахароснижающих препаратов >7 ммоль\л
 бывает периодически - 1
2. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)
 $6,5 < \text{HbA1c} < 7,5$ % - 1
3. Длительность сахарного диабета
 >5 лет - 1
4. Уровень общего холестерина (ОХС) в плазме крови
 $4,5 < \text{ОХС} < 5,9$ ммоль\л - 1
5. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови
 $2,5 < \text{ОХС} < 3,9$ ммоль/л - 1
6. Уровень артериального давления (АД) $>140/90$ мм рт.ст.
 да, без антигипертензивных препаратов /или при непостоянном приеме антигипертензивных препаратов - 1
7. Ультразвуковые признаки утолщения стенки общей сонной артерии
 толщина комплекса интима-медиа $\geq 1,1$ мм с наличием гиперэхогенных включений в структуре - 1
8. Показатель лодыжечно-плечевого (ЛПИ) по данным ультразвуковой доплерографии
 $0,9 < \text{ЛПИ} < 0,7$ - 1

9. Показатель эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) по данным ультразвуковой доплерографии (проба с реактивной гиперемией)

<10% - 1

8. Наличие депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании

-1-2 мм при ЧСС более 100 в мин -1

Оценка теста – 9 баллов (риск умеренный 6-10 баллов)

По результатам коронароангиографии – тип кровоснабжения левый. Ствол левой коронарной артерии проходим, передняя нисходящая артерия проходима. Огибающая артерия проходима, правая коронарная артерия проходима.

Реваскуляризация миокарда не показана ввиду отсутствия поражения сосудов. Рекомендована медикаментозная терапия.

Больной П., 52 лет. Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия, II ст. Диабетическая нефропатия, I ст. Гипертоническая болезнь III ст. 2 ст. ИБС, стенокардия напряжения II ФК.

Жалобы на давящие боли в области сердца при незначительной физической нагрузке (ходьба до 500 метров, подъем на 3 этаж), сопровождающиеся одышкой, купирующиеся приемом нитроглицерина через несколько минут. Из анамнеза: сахарный диабет диагностирован в 1995 году, с 1999 года стал отмечать подъемы артериального давления до 160/ 100 мм рт.ст., с 2003 года при значительной физической нагрузке появилась одышка, неприятные ощущения за грудиной, перебои в работе сердца. В последующем отмечал снижение толерантности к физической нагрузке и нарастание интенсивности болевого синдрома в грудной клетке, обратился за диагностической помощью.

По шкале риска атеросклероза коронарных артерий (коронарной недостаточности) при сахарном диабете провели балльную оценку полученных данных.

1. Уровень глюкозы в плазме крови натощак на фоне сахароснижающих препаратов >7 ммоль\л

бывает периодически - 1

2. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)
6,5<HbA1c<7,5 % - 1
3. Длительность сахарного диабета
>8 лет - 2
4. Уровень общего холестерина (ОХС) в плазме крови
>6ммоль/л - 2
5. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)
в плазме крови
>4 ммоль/л - 2
6. Уровень артериального давления (АД) >140/ 90 мм рт.ст.
да, без антигипертензивных препаратов /или при
непостоянном приеме антигипертензивных препаратов - 1
7. Ультразвуковые признаки утолщения стенки общей сонной артерии
наличие атеросклеротической бляшки - 2
8. Показатель лодыжечно-плечевого (ЛПИ) по данным
ультразвуковой доплерографии
0,9>ЛПИ>0,7 - 1
9. Показатель эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии
(ЭЗВД ПА) по данным ультразвуковой доплерографии (проба
с реактивной гиперемией)
≤0% (патологическая вазоконстрикция) -2
10. Наличие депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании
более -2 мм при ЧСС менее 100 в мин -2

Оценка теста – 16 баллов (риск коронарного атеросклероза очень высокий).

Пациент был направлен на консультацию к кардиохирургу.

При коронароангиографии – тип кровоснабжения левый. Левая коронарная артерия: стеноз трифуркации с переходом на устья передней межжелудочковой артерии и промежуточной артерии до 50%. Передняя межжелудочковая ветвь: устьевой стеноз до 80%, периферия удовлетворительная. Промежуточная ветвь:

устьевой стеноз до 70%, в проксимальной части стеноз до 60%, периферия удовлетворительная. Огибающая ветвь: в средней трети стеноз 75%, на периферии стеноз до 50-60%. Крупная маргинальная артерия – стенозирована от устья до 75%, периферия ее удовлетворительная.

Оценка данных с использованием шкалы РАКАСАДИ у данного пациента показала высокий риск коронарного атеросклероза, прогноз неблагоприятных событий очевиден, что подтверждено результатами коронароангиографии. Пациенту предложена операция – маммарокоронарное шунтирование.

Предлагаемый способ позволяет выявлять латентные формы хронической ИБС в случаях атипичного течения заболевания у больных СД2 и, таким образом, профилактизировать прогрессирование ишемической кардиомиопатии при метаболических нарушениях, прогнозировать риск коронароатеросклероза и вероятность развития инфаркта миокарда, корректировать лечение данной категории пациентов, решать экспертные вопросы, в т.ч. 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, врача-кардиолога, врача-эндокринолога, не требует больших инвазивных вмешательств и финансовых затрат.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

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

Термин «ремоделирование» предполагает многофазовый адаптивно-дезадаптивный процесс, складывающийся из совокупности изменений структуры и функционального состояния сердца и направленный на оптимальное функционирование миокарда в условиях любого патологического процесса или повреждающего фактора. Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков [146]. В зависимости от вида гемодинамических нарушений формируются различные типы ремоделирования [34, 229]. В многочисленных исследованиях установлено ведущее прогностическое значение ремоделирования не только в возникновении аритмий, становления и прогрессирования сердечной недостаточности, но и в отношении сердечно-сосудистой смертности [182].

Увеличение массы миокарда левого желудочка, опосредованное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента, выявляется у больных СД2 даже при отсутствии повышенного артериального давления [134].

Одним из важных предикторов кардиоваскулярных осложнений является гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) [103].

Аналогично гипертрофии миокарда ЛЖ, у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом относительная толщина стенок ЛЖ является самостоятельным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [217].

Морфологический субстрат ремоделирования ЛЖ характеризуется глубокой перестройкой всех уровней структурной организации сердца: молекулярных, клеточных, интерстициальных, и сопровождается клиническим выражением в виде изменения размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора [310].

Гиперинсулинемия приводит к активации медиаторов симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и факторов роста, которые способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Эти процессы являются причиной клеточной пролиферации, лежащей в основе структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы [148, 377, 298].

В то же время считается, что с определенного этапа поражения сердца прогрессирование сердечной недостаточности происходит по общим закономерностям, практически не зависящим от этиологического фактора. Ключевыми звеньями прогрессирования сердечной недостаточности являются гипертрофия миокарда и ремоделирование сердца [34]. Однако Ахмерова Е.В. [2015], ставит под сомнение стереотипность процессов изменения геометрии сердца и рекомендует изучать физиологические и патогенетические механизмы ремоделирования сердца в каждом конкретном случае.

На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, но вопрос о механизмах, существенно увеличивающих смертность от инфаркта миокарда, в том числе внезапной смерти на фоне гипертрофии ЛЖ у больных СД₂, остается дискуссионным.

Все это диктует необходимость выяснения процессов, влияющих на ремоделирование миокарда у пациентов, страдающих СД₂ с сопутствующими артериальной гипертензией и ИБС. В связи с чем, целью данного раздела работы стало изучение структурно-геометрического ремоделирования сердца у больных с СД₂ в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска при АГ и ИБС.

Под наблюдением находились пациенты основной группы I (СД₂+АГ) – 48 человек и группы сравнения I (АГ без СД) – 47 человек, основной группы II

(СД2+АГ+ИБС) – 47 человек и группы сравнения II (АГ+ИБС без СД) – 46 человек. ХСН регистрировалась у 32 (66,7%) пациентов основной группы I и у 21 (44,7%) пациента группы сравнения, причем частота проявлений ХСН II ФК с достоверной разницей преобладала в группе с нарушением углеводного обмена – 35,4% и 19,2%, соответственно, $p < 0,03$. В основной группе II признаки ХСН зарегистрированы в 45 (95,7%) случаях, в группе сравнения II – у 35 (76,1%) больных. Частота лиц с признаками ХСН III ФК преобладала в основной группе II – 23,4%, в группе сравнения II – 13% ($p < 0,05$), аналогичная тенденция отмечена и для лиц с ХСН II ФК, соответственно, у 40,4% и 32,6% пациентов. Подробная характеристика больных приведена в главе 2.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическая функция ЛЖ сохранена у всех пациентов – ФВ более 45%. Однако при межгрупповом анализе отмечена тенденция к снижению данного показателя в основной группе II (ФВ=50,8±3,2%) по сравнению с пациентами I основной группы (ФВ=59,6±4,2%) и группы сравнения I (ФВ=62,5±4,5%), $p < 0,05$ (таблица 4.1).

Таблица 4.1.

Морфофункциональные параметры сердца в группах больных по данным эхокардиографии

Показатели	I основная группа (АГ+СД)	I группа сравнения (АГ без СД)	II основная группа (АГ+ИБС+СД)	II группа сравнения (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±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 основной группы I и группы сравнения I; ** – различия достоверны между числовыми значениями основной группы II и группы сравнения II.

Аналогичная тенденция получена при количественной оценке фракции систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка – в основной группе II – $29,7 \pm 0,7\%$, в группе сравнения II – $30,4 \pm 0,6\%$, в группах без коронарной недостаточности I основная группа – $33,7 \pm 0,9\%$, в I группе сравнения – $34,4 \pm 0,8\%$.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у большинства пациентов основной группы I (АГ+СД) – в 44 (91,7%) случаях, у всех (100%) пациентов основной группы II (АГ+ИБС+СД), в то время как в группе сравнения I (АГ без СД) – в 34 (72,3%) случаях, в группе сравнения II (АГ+ИБС без СД) – у 36 (78,3%) пациентов (рис. 4.1.).

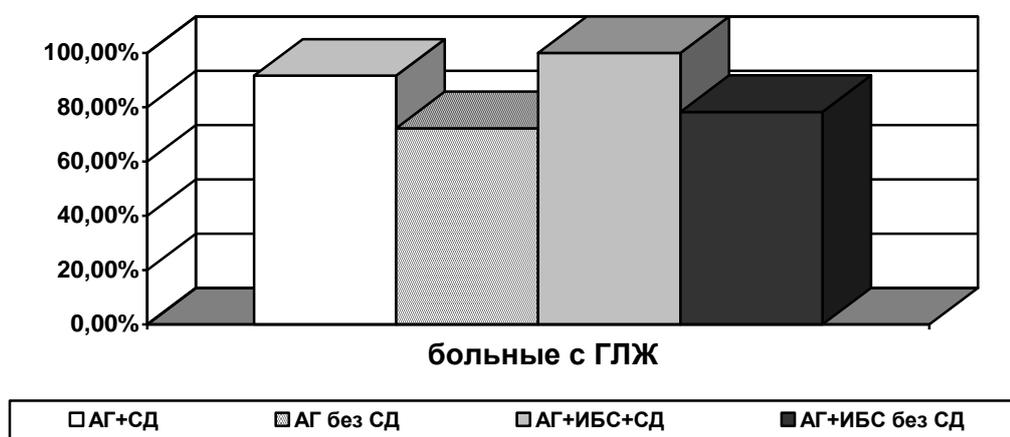


Рис. 4.1. Частота гипертрофии левого желудочка в группах больных (по данным эхокардиографии)

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 группах сравнения (пациенты с АГ и АГ+ИБС без нарушения углеводного обмена) достоверно меньшее количество пациентов имели те или иные варианты нарушений геометрии сердца: в группе сравнения I – 29 (61,2%) пациентов, в группе сравнения II – 38 (82,6%) пациентов.

Между группами больных обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. При сочетании АГ и СД2 (основная группа I) выявлены следующие варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца:

концентрическая ГЛЖ – у 13 (27,1%) больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 20 (41,7%) пациентов, эксцентрическая ГЛЖ у 11 (22,9%) больных, у 4 (8,3%) – нормальная геометрия левого желудочка – таблица 4.2.

Таблица 4.2.

Варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца

Виды нарушения геометрии	I основная группа АГ+СД (n=48)	I группа сравнения АГ без СД (n=47)	II основная группа АГ+ИБС+СД (n=47)	II группа сравнения АГ+ИБС без СД (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.

В группе сравнения I нормальный тип геометрии отмечен в 18 (38,3%) наблюдениях, преобладало концентрическое ремоделирование – 40,4% (n=19), другие виды – концентрическая гипертрофия ЛЖ и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – зарегистрированы в 6,4% (n=3) и в 14,9% (n=7) случаях.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что группы с СД2 и без СД по частоте встречаемости концентрического ремоделирования сопоставимы, у больных с нарушением углеводного обмена значимо преобладал вариант ремоделирования левого желудочка по типу концентрической ГЛЖ (27,1% в основной группе I и 34% в основной группе II). Считаем, что в основе гипертрофического ремоделирования ЛЖ при АГ в сочетании с СД2 лежат гормональные, нейрогуморальные и метаболические процессы, пусковыми факторами которых являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Активация симпатoadренальной системы, стимуляция выработки ренина и ангиотензина II с последующим увеличением образования альдостерона способствует трансформации гиперкинетического варианта гипертензии в объемзависимый, при этом гипертрофические и пролифе-

ративные процессы, приводящие к концентрической ГЛЖ, дополняются процессами перегрузки сердца объемом, что может способствовать эксцентрическому ремоделированию ЛЖ, который также преобладает у больных СД (в основных группах – 22,9% и 34%) в отличие от больных без нарушения углеводного обмена (в группах сравнения – 14,9% и 26,1%).

Учитывая значимую роль гемодинамических нарушений с перегрузкой давлением и дополнительное участие объемного механизма, обусловленного инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, в развитии структурно-геометрических особенностей ремоделирования сердца проведен корреляционный анализ параметров структурно-геометрического ремоделирования миокарда ЛЖ с показателями суточного мониторирования артериального давления (таблица 4.3.).

Таблица 4.3.

**Показатели суточного мониторирования артериального давления
в группах пациентов с артериальной гипертензией**

Показатель	I основная группа (АГ+СД)	I группа сравнения (АГ без СД)
Среднесуточное САД (мм рт.ст.)	154,4±8,3	150,4±3,3
Среднесуточное ДАД (мм рт.ст.)	89,3±6,7	85,2±4,1
Суточная вариабельность САД (мм рт.ст.)	20,8±2,8*	15,5±1,9
Суточная вариабельность ДАД (мм рт.ст.)	15,4±2,3	12,9±1,1
Индекс времени гипертензии САД за 24 часа (%)	79,6±4,8*	57,3±4,5
Индекс времени гипертензии ДАД за 24 часа (%)	66,7±3,4*	45,8±3,6
Скорость утреннего подъема САД (мм рт.ст./ч)	29,5±3,8*	20,9±1,7
Скорость утреннего подъема ДАД (мм рт.ст./ч)	17,9±4,1*	11,6±2,6

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями I основной группы и группы сравнения I.

При анализе циркадного ритма патологический профиль в I основной группе 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 I основной и I группе сравнения – 29 (60,4%) и 9 (18,8%); 17 (36,2%) и 3 (6,4%) (рис. 4.2.).

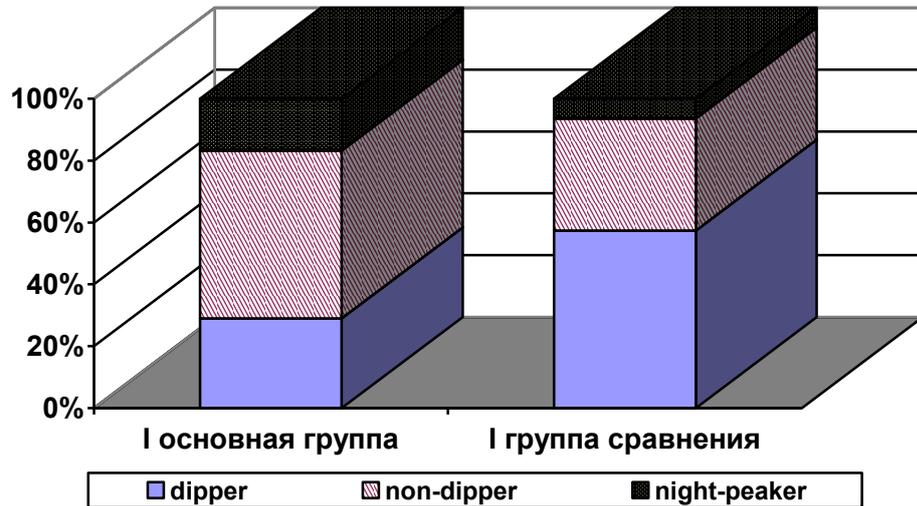


Рис. 4.2. Варианты суточного профиля АД в группах пациентов АГ

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 («нон-диппер») в основной группе I чаще наблюдались эксцентрический вариант ремоделирования (37,9%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (41,3%), аналогичная тенденция получена в группе сравнения I: у больных с профилем «нон-диппер» эксцентрический вариант ремоделирования (41,2%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (52,9%). У 7 лиц основной группы I с ночной гипертензией отмечена преимущественно концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 3 найт-пиккеров группы сравнения I выявлена также концентрическая гипертрофия ЛЖ – таблица 4.4.

При сравнимой степени повышения артериального давления в группах пациентов с наличием СД и без нарушения углеводного обмена выявлена значимая разница как частоты встречаемости гипертрофии левого желудочка, так и патологического ремоделирования левого желудочка – 91,7% и 92,7% в основной группе I, 72,3 % и 63,8% в группе сравнения I ($p < 0,05$); аналогичные данные в основной группе II (АГ+ИБС+СД) и группе сравнения II (АГ+ИБС без СД) – гипертрофия левого желудочка выявлена у 100% и 84%, патологическое ремоделирование левого желудочка – у 100% и 78,3% ($p < 0,05$), соответственно.

Таблица 4.4.

Варианты нарушения суточного профиля артериального давления при различных видах ремоделирования левого желудочка

Виды ремоделирования	Варианты суточного профиля артериального давления					
	диппер		нон-диппер		найт-пиккер	
	АГ+СД	АГ	АГ+СД	АГ	АГ+СД	АГ
Нормальная геометрия	4	17	-	1	-	-
Концентрическое ремоделирование	6	10	12	9	2	-
Концентрическая гипертрофия	-	-	6	-	7	3
Эксцентрическая гипертрофия	-	-	11	7	-	-

Примечание: АГ+СД – больные основной группы I, АГ – больные группы 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.

Все это указывает на наличие дополнительных – метаболических, гормональных факторов в патогенезе нарушений структуры и функции сердечной мышцы у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Результаты по количественной оценке параметров структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в группах представлены в таблице 4.5.

В основных группах отмечена взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): в I основной группе ГЛЖ выявлена у 44 пациентов, из них в 80% наблюдений с уровнем HbA1c более 6,5%, в том числе при уровне HbA1c более 7,5% до 45,4% больных, $p<0,5\%$. Аналогичные данные получены в основной группе II: при наличии ГЛЖ в

78,1% больных уровень гликированного гемоглобина превышал 6,5%, $p < 0,05$. Однако четкой зависимости типов ремоделирования ЛЖ от показателя гликированного гемоглобина не установлено, но тенденция к более частому выявлению концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ отмечалась именно в группе пациентов с уровнем гликированного гемоглобина более 7,5%.

Таблица 4.5.

**Анализ параметров структурно-геометрического ремоделирования
левого желудочка при различных значениях
гликированного гемоглобина в основных группах I и II**

I основная группа (АГ+СД) (n=48)			
Показатель ремоделирования	Гликированный гемоглобин		
	≤6,5% (n=10)	6,5-7,5% (n=18)	>7,5% (n=20)
Нормальная геометрия (n=4)	3	1	–
Концентрическое ремоделирование (n=20)	5	11	4
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (n=11)	2	5	4
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (n=13)	–	2	11
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=44)	7/16%*	17/38,6%	20/45,4%*
II основная группа (АГ+ИБС+СД) (n=47)			
Показатель ремоделирования	Гликированный гемоглобин		
	≤6,5% (n=10)	6,5-7,5% (n=15)	>7,5% (n=22)
Нормальная геометрия	–	–	–
Концентрическое ремоделирование (n=15)	3	5	7
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (n=16)	2	3	8
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (n=16)	5	7	7
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=47)	10/21,3%*	15/31,9%	22/46,8%*

Примечание: ' – данные представлены в виде n – абсолютное число больных с данным значением гликированного гемоглобина / % – % от общего числа больных с данным показателем; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями

Мы провели сравнительный анализ структурно-геометрических показателей левого желудочка у пациентов основных групп I и II в зависимости от стажа сахарного диабета и длительности артериальной гипертензии. Данные представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

**Анализ параметров структурно-геометрического ремоделирования
левого желудочка в зависимости от длительности сахарного диабета
и артериальной гипертензии**

I основная группа (АГ+СД)			
	Длительность СД менее 5 лет	Длительность СД 5-10 лет	Длительность СД более 10 лет
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=44)	9 (20,4%)*	15 (34,1%)	20 (45,5%)
ИММ ЛЖ	122,4±6,3*	137,4±5,3	141,2±2,3
ОТС ЛЖ	0,43±0,05*	0,46±0,03	0,50±0,04
	Длительность АГ менее 5 лет	Длительность АГ 5-10 лет	Длительность АГ более 10 лет
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=44)	4 (9,1%)**	15 (34,1%)	25 (56,8%)
ИММ ЛЖ	123,4±4,1**	138,4±4,5	142,2±3,4
ОТС ЛЖ	0,43±0,03**	0,47±0,08	0,51±0,06
II основная группа (АГ+ИБС+СД)			
	Длительность СД менее 5 лет	Длительность СД 5-10 лет	Длительность СД более 10 лет
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=47)	8 (17%)*	16 (34%)	23 (49%)
ИММ ЛЖ	123,9±4,3*	143,4±5,3	148,2±5,3
ОТС ЛЖ	0,47±0,6*	0,48±0,07	0,52±0,05
	Длительность АГ менее 5 лет	Длительность АГ 5-10 лет	Длительность АГ более 10 лет
'Наличие гипертрофии ЛЖ (n=47)	5 (10,7%)**	16 (34%)	26 (55,3%)
ИММ ЛЖ	125,9±4,5**	145,7±5,3	148,8±4,7
ОТС ЛЖ	0,47±0,05**	0,49±0,07	0,53±0,07

Примечание: ' – данные представлены в виде n – абсолютное число больных с данным значением / % – % от общего числа больных с данным показателем; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями группы со стажем СД менее 5 лет и группами со стажем 5-10 лет, стажем СД более 10 лет; ** – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями группы с длительностью АГ менее 5 лет и группами с длительностью АГ 5-10 лет, более 10 лет

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 ($p < 0,05$). У больных СД2 с анамнестической давностью АГ и СД более 10 лет достоверно преобладали ИММ ЛЖ и ОТС в

сравнении с группой больных при длительности заболеваний менее 5 лет, $p < 0,05$. 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 ($R = 0,54$, $p < 0,05$).

Высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений при СД связываем с ранним развитием гипертрофии левого желудочка, его ремоделированием. По данным проведенного исследования установлено, что у больных СД2 в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца чаще выявляется гипертрофия левого желудочка (91,7% и 100%, соответственно в основных группах I и II) по сравнению с пациентами с АГ+ИБС без СД (72,3% и 78,3%, соответственно). Процессы структурно-геометрического ремоделирования сердца в группе АГ+СД выявлены у 92,7% больных, в группе АГ+ИБС+СД в 100% случаях. При анализе вариантов ремоделирования сердца отметили межгрупповые различия: у больных сахарным диабетом значимо преобладал вариант ремоделирования ЛЖ по типу концентрической ГЛЖ (27,1% в основной группе I и 34% в основной группе II), эксцентрической ГЛЖ (22,9% и 34%, соответственно), $p < 0,05$. Частота концентрического ремоделирования ЛЖ в группах с нарушением и без нарушения углеводного обмена сопоставима, прогрессирование СД с развитием коронарной патологии сопровождалось увеличением частоты концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ.

Преобладание концентрического типа ремоделирования ЛЖ у пациентов основных групп и групп сравнения без достоверных статистических различий объясняем компенсаторным характером гипертрофии ЛЖ. С другой стороны, концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ, преобладающие у больных ИБС с нарушением углеводного обмена, носят дезадаптивный характер, поэтому сопровождаются развитием и прогрессированием сердечной недостаточности. Отмечалась не только высокая частота ХСН у пациентов основной группы – 95,7% наблюдений, но и преобладание ХСН III ФК – 23,4% в сравнении с группой без диабета, $p < 0,05$.

Наши наблюдения указывают на один из важнейших факторов структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ – циркадные колебания артериального давления при СД2. В основной группе I нарушения суточного профиля в виде недостаточного снижения АД в ночные часы чаще наблюдались при эксцентрическом варианте ремоделирования ЛЖ (37,9%) и при концентрическом ремоделировании ЛЖ (41,3%), меньше при концентрической ГЛЖ (25,8%); в группе сравнения получена аналогичная тенденция: категория «нон-диппер» отмечена при концентрическом ремоделировании ЛЖ в 52,9%, при эксцентрической ГЛЖ у 41,2% пациентов. У больных СД2 при ночной гипертензии – найт-пиккеры – отмечена высокая частота регистрации концентрической ГЛЖ (77,8%). 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 ($R=0,64$, $p=0,003$).

По полученным данным, частота ГЛЖ у больных сахарным диабетом возрастает при увеличении длительности АГ и СД. Установлена корреляционная 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 ($R= 0,54$, $p<0,05$).

Изучение особенностей структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных сахарным диабетом типа 2 с формированием дисфункций левого желудочка должны учитываться в определении сердечно-сосудистого прогноза.

4.2. Клиническая оценка диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Значимость систолической дисфункции ЛЖ, как единственного и незаменимого гемодинамического механизма в развитии ХСН, требует пересмотра. Получаемые в последние годы данные свидетельствуют, что у части больных именно диастолические расстройства ответственны за тяжесть декомпенсации сердечной деятельности и выраженность клинических проявлений [22, 127].

Считается, что формирование диастолической дисфункции ЛЖ при сахарном диабете происходит на ранних стадиях нарушений внутрисердечной гемодинамики [15, 228, 240]. Диастолические маркеры изучаются в связи с миоцеллюлярной гипертрофией, степенью фиброза и ремоделированием, но патогенетические механизмы их появления не ясны, что делает актуальным обследование пациентов с нарушением углеводного обмена, а также в случаях коморбидных патологий – СД, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Актуальным для практического врача является поиск наиболее специфических маркеров, позволяющих использовать их в ранней диагностике, так и для определения патогенетических подходов в лечении данного состояния.

Исходя из вышесказанного, целью данного раздела работы явилось клинико-функциональная оценка диастолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа, изучение взаимосвязи с вазомоторной функцией сосудистого эндотелия, структурно-геометрическими параметрами левого желудочка.

Нами проведен сравнительный анализ данных эхокардиографии для оценки диастолической функции (ДФ) у всех пациентов, включенных в дизайн работы: основная I (АГ+СД), группа сравнения I (АГ без СД), основная группа II (АГ+ИБС+СД), группа сравнения II (АГ+ИБС без СД). Для повышения точности в диагностике типов диастолической дисфункции (аномальная релаксация, псевдонормальный, рестриктивный) использовали эхокардиографию со спектральным доплером, нагрузочные пробы (Вальсальвы), тканевую доплерографию, исследование кровотока в легочных венах.

У пациентов основной группы I (АГ+СД 2) проявления диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ) 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 4.7.

В I группе сравнения (АГ без СД) ДД ЛЖ выявлена в 31 (66,1%) случаях: у 24 больных (51,1%) отмечены нарушения ДФ ЛЖ по типу аномальной релаксации, у 7 (15%) – II тип нарушения ДФ ЛЖ – таблица 4.8.

Таблица 4.7.

**Показатели диастолы в основной группе I
по данным эхокардиографических методик**

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 ДД по типу аномальной релаксации с группой ДД по псевдонормальному типу.

Таблица 4.8.

**Показатели диастолы в группе сравнения I
по данным эхокардиографических методик**

Показатель	Больные без нарушения ДФ ЛЖ	Варианты нарушения диастолической функции левого желудочка	
		аномальная релаксация	псевдонормальный
Число пациентов, n	16	24	7
E, см/с	99,9±2,2**	67,1±6,8*	96,9±2,4
A, см/с	67,3±1,9**	98,5±5,3*	64,3±2,2
E/A	1,45±0,11**	0,68±0,24*	1,42±0,14
AT, мс	92,1±2,5	97,5±1,9	93,1±2,1
DT, мс	164,5±3,8**	226,6±8,3*	162,5±5,4
IVRT, мс	69,6±2,4**	118,5±7,3*	74,2±2,3
Ag, см/с	0,31±0,04	0,35±0,07*	0,44±0,05'
E'/A'	1,2±0,06**	0,80±0,07	0,72±0,04'
E/E'	9,2±0,26**	10,7±0,25	13,0±0,21'

Примечание: ДФ ЛЖ – диастолическая функция левого желудочка; * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей у больных без нарушения ДФ ЛЖ и у больных с ДД по типу аномальной релаксации; ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей у больных с ДД по типу аномальной релаксации и больных с ДД по псевдонормальному типу, ' – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей у больных с ДД по псевдонормальному типу и у больных без нарушения ДФ ЛЖ.

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 4.9.

Таблица 4.9.

**Показатели диастолы в основной группе II
по данным эхокардиографических методик**

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**
Ar, 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 ДД по типу аномальной релаксации с группой ДД по псевдонормальному типу, ** $p < 0,05$ – достоверность различий показателей группы с ДД по рестриктивному типу с группами ДД по псевдонормальному типу и аномальной релаксации.

В группе сравнения (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 – 6 (13%) пациентов.

Значимую роль в подтверждении нарушенных механизмов податливости левого желудочка принадлежит результатам тканевой доплерографии: снижение количественного значения соотношения скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана E'/A' и повышение количественного значения соотношения E/E' при диастолических нарушениях ($p < 0,05$) левого желудочка свидетельствуют о степени выраженности диастолических расстройств, способствующих формированию ХСН.

Выявление и анализ вариантов ДД ЛЖ имеют важное клиническое значение, поскольку указывают на степень выраженности диастолических расстройств, способствующих формированию ХСН.

Провели оценку клиничко-анамнестических показателей у больных с нарушением углеводного обмена при различных вариантах нарушения диастолической функции ЛЖ – таблица 4.10, таблица 4.11.

Таблица 4.10.

**Клиническая характеристика больных АГ+СД
с различными типами диастолической дисфункции**

Показатели	Тип аномальной релаксации	Тип псевдонормальный
Количество пациентов, n	34	14
Длительность заболеваний, лет: артериальной гипертензии	10,3±2,6	13,8±2,1
сахарного диабета	6,9±2,6 [^]	8,3±2,1
Степени АГ: 1 степень	27/79,4%	–
2 степень	7/ 20,6% [^]	14/100%
Дислипидемия*, n/%	30/88% [^]	13/93%
Уровень НbА1с в %	7,1±0,5 [^]	8,3±0,6
ХСН, n/%	18/53% [^]	14/100%

Примечание: n/% – абсолютное число лиц/процент числа пациентов, имеющих данный признак от общего числа больных данной группы; * – общий холестерин более 4,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; [^] – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями I группы и II группы.

Таблица 4.11.

**Клиническая характеристика больных АГ+ИБС+СД
с различными типами диастолической дисфункции**

Показатели	Тип аномальной релаксации	Тип псевдонормальный	Тип рестриктивный
Количество пациентов, n	21	15	11
Длительность заболеваний, лет: сахарного диабета	4,8±2,4	6,9±2,6	8,5±0,9
артериальной гипертензии	9,8±1,8 [^]	12,6±2,7	14,1±1,2
ишемической болезни сердца	4,5±1,4	4,9±2,4	6,9±0,6 [^]
Стабильная стенокардия напряжения, n/%:			–
I ФК	10(47,6%)	2(13,3%)	
II ФК	8(38,1%) [^]	10(66,7%)	4 (36,4%)
III ФК	3(14,3%) [^]	3 (20%)	7 (63,6%)
Перенесенный ИМ, n/%	8/38,1% [^]	7/46,7%	10/91%
в т.ч. Q-инфаркт, n	3	4	8
Уровень НbА1с (%)	6,8±0,6 [^]	7,4±0,5	8,5±0,3
Дислипидемия*, n/%	16/76,2%	12/80%	10/91% [^]
ХСН, n	19	15	11
в.т.ч.			
I ФК	10 [^]	5	–
II ФК	8	8	3
III ФК	1	2	8 [^]

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, n/% – абсолютное число лиц/процент числа пациентов, имеющих данный признак от общего числа больных данной группы; * – общий холестерин более 4,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; [^] – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями I группы и II группы, I группы и III группы.

У больных основной группы I с псевдонормальным типом ДД ЛЖ отметили преобладание гликированного гемоглобина (HbA1c), более длительный анамнез течения АГ и СД. При данном типе ДДЛЖД достоверно выше частота регистрации клинических признаков ХСН, $p < 0,05$.

Считаем, что сложные изменения характера диастолы у пациентов группы СД+АГ+ИБС обусловлены как прогрессирующим коронарной недостаточности, так и компенсаторными реакциями гемодинамики, сопровождающиеся ростом давления в левом предсердии и/или конечного диастолического давления левого желудочка.

Нами установлена корреляционная зависимость 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 с рестриктивным типом диастолических нарушений анамнез ИБС ($6,9 \pm 0,6$ года), артериальной гипертензии ($14,1 \pm 1,2$) достоверно преобладали по сравнению с пациентами, имеющими ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации ($4,5 \pm 1,4$ лет и $9,8 \pm 1,8$ лет, соответственно), $p < 0,05$.

Основополагающая роль в качественном процессе диастолы принадлежит кардиомиоцитам. Но необходимо помнить, что незаменима ценность и клеток опорно-трофического остова, дестабилизация которого в условиях гипертрофии кардиомиоцитов создает условия для формирования ведущих механизмов диастолической дисфункции левого желудочка – повышенной жесткости и нарушенной релаксации миокарда.

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% ($\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$). Отметили 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 ($p < 0,01$).

При различных вариантах ДД оценили частоту встречаемости ХСН у больных СД, установлена сильная корреляционная связь ($R=0,820$; $p<0,02$). Мы отметили увеличение частоты выявления ХСН при нарастании степени тяжести ДД ЛЖ: в I основной группе (СД+АГ) при типе аномальной релаксации в 53% случаях, псевдонормальном типе в 100%, $p<0,05$. В основной группе II (АГ+ИБС+СД) у больных с рестриктивным типом ДД ЛЖ клинические проявления ХСН III ФК отмечены в 72,7%, при псевдонормальном типе в 13,3%, при типе аномальной релаксации частота ХСН III ФК зарегистрирована в 4,8% случаев, $p<0,01$.

Необходимо отметить, что отсутствие компенсации СД увеличивало степень выраженности диастолических расстройств, способствующих формированию ХСН (таблица 4.10., таблица 4.11.). У пациентов с СД+АГ+ИБС при рестриктивном типе нарушения диастолической функции ЛЖ средний уровень гликированного гемоглобина составил $8,5\pm 0,3\%$, что достоверно выше среднего показателя компенсации углеводного обмена в группе пациентов с нарушением диастолической функции в виде аномальной релаксации – $6,8\pm 0,5\%$, $p<0,05$. 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 ДД ЛЖ ($7,1\pm 0,5\%$), $p<0,05$.

Ремоделирование ЛЖ влияет на развитие дисфункции левого желудочка и ее прогрессирование. Нами проведен анализ вариантов диастолической дисфункции при различных типах ремоделирования ЛЖ у больных основных групп и групп сравнения – таблица 4.12.

В собственном исследовании у больных СД2 при концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ, преимущественно, регистрировались псевдонормальный тип и рестриктивный тип ДД ЛЖ, при концентрическом ремоделировании ЛЖ преобладал вариант ДД с нарушением релаксации. У больных без нарушения углеводного обмена получены аналогичные данные: при концентрической гипертрофии ЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ преобладали II и III тип ДД ЛЖ; у больных с концентрическим ремоделированием отмечено явное доминирование I типа диастолических нарушений. Получена достоверная корреляция между рестриктивным типом ДД ЛЖ и эксцентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ ($R=0,41$, $p<0,05$).

Таблица 4.12.

**Анализ вариантов нарушения диастолической функции
при различных типах ремоделирования левого желудочка**

Показатель	Типы ремоделирования левого желудочка			
	Нормальная геометрия	Концентрическое ремоделирование	КГЛЖ	ЭГЛЖ
Число больных СД, n	4	35	29	27
из них больные с ДД ЛЖ по I типу	4	31	8	12
II типу	–	4	16	9
III типу	–	–	5	6
Число больных без СД, n	26	37	11	19
Из них больные без ДД ЛЖ	16	–	–	–
Больные с ДД ЛЖ по I типу	10	31	–	9
II типу	–	6	9	6
III типу	–	–	2	4

Примечание: КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка.

В возникновении преходящих изменений миокардиального кровотока, способствующих формированию «жесткости миокарда», придают нарушениям, которые ассоциируются с недостаточной дилатацией сосудов микроциркуляторного русла при дисфункции эндотелия.

У пациентов АГ+СД анализированы частота встречаемости и варианты диастолической дисфункции у пациентов с различными формами нарушений эндотелиальной функции артерий. У пациентов группы СД+АГ с недостаточным приростом диаметра плечевой артерии (n=38) в 32 (84,2%) случаях – ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации, у 6 (15,8%) – псевдонормальный тип ДД ЛЖ. У пациентов основной группы I при отсутствии прироста диаметра плечевой артерии (n=10) – лишь в 2 случаях диагностирован I тип ДД ЛЖ, в 8 – псевдонормальный тип нарушения ДФ ЛЖ – рис. 4.3.

У пациентов АГ+ИБС+СД при ЭЗВД менее 10% (n=25) – у 18 человек выявлена ДД ЛЖ I тип, у 7 – ДД ЛЖ II тип – рис. 4.4. У больных АГ+ИБС+СД при ЭЗВД=0% (n=13) в 3 наблюдениях – ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации, в 6 – псевдонормальный тип ДД ЛЖ, у 4 пациентов – рестриктивный тип. У больных АГ+ИБС+СД при патологической вазоконстрикции ПА (n=9) в 7 случаях выявлен III тип, у 2 пациентов – II тип ДД ЛЖ.

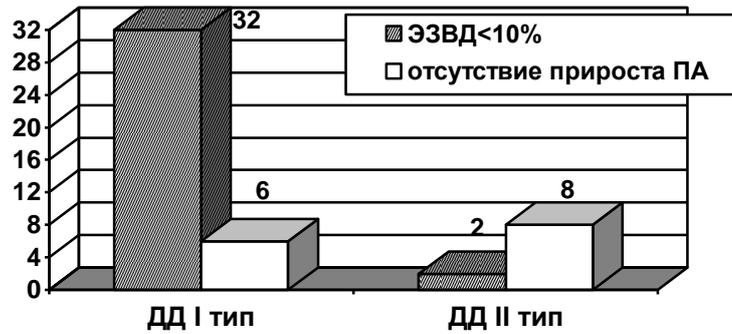


Рис 4.3. Сравнительный анализ нарушения вазомоторной функции эндотелия при различных типах диастолической дисфункции ЛЖ в основной группе I (СД +АГ)

Примечание: ДД I тип – диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу (аномальная релаксация), ДД II тип – диастолическая дисфункция левого желудочка по II типу (псевдонормальный).

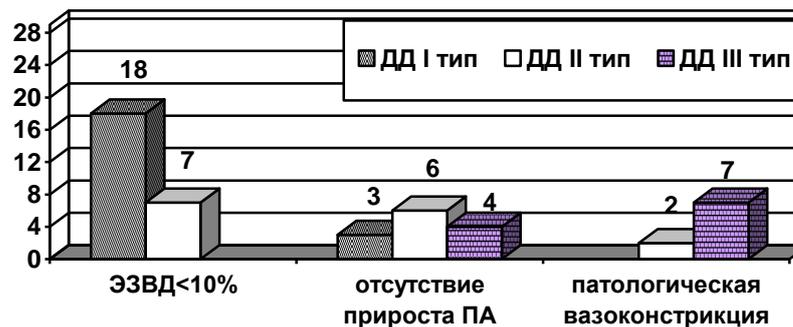


Рис 4.4. Сравнительный анализ нарушения вазомоторной функции эндотелия при различных типах диастолической дисфункции ЛЖ в основной группе II (СД+АГ+ ИБС)

Примечание: ДД I тип – диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу (аномальная релаксация), ДД II тип – диастолическая дисфункция левого желудочка по II типу (псевдонормальный), ДД III тип – диастолическая дисфункция левого желудочка по III типу (рестриктивный)

Анализируя взаимосвязь между степенью выраженности нарушений сосудистой реактивности и типами ДД ЛЖ, мы обнаружили достоверную обратную зависимость между ЭЗВД ПА и тяжестью нарушения диастолической функции ЛЖ ($R = -0,45$; $p < 0,04$). Так, в группе СД+АГ при ДД ЛЖ в виде аномальной релаксации значение ЭЗВД достоверно выше ($7,3 \pm 2,5\%$), чем у пациентов при псевдонормальном типе ДД ЛЖ ($4,9 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$). Аналогичная направленность отмечена в группе пациентов с АГ+ИБС+СД: более низкое числовое значение потокзависимой вазодилатации зарегистрировано у больных с III типом ДД ЛЖ ($0,6 \pm 1,1$), чем у больных с ДД ЛЖ I типа ($4,2 \pm 0,8\%$), ДД ЛЖ II типа ($2,9 \pm 1,1\%$; $p < 0,05$) – таблица 4.13.

Таблица 4.13.

Сравнительный анализ ЭЗВД и толщины комплекса интима-медиа ОСА при различных типах диастолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом

Показатель	Типы диастолической дисфункции левого желудочка		
	аномальная релаксация	псевдонормальный	рестриктивный
I основная группа (АГ+СД)			
Число больных, n	34	14	-
ЭЗВД ПА, %	7,3±2,5*	4,9±2,1	-
Толщина КИМ ОСА, мм	0,86±0,05	1,05±0,04	-
II основная группа (АГ+ИБС+СД)			
Число больных, n	21	15	11
ЭЗВД ПА, %	4,2±0,8*	2,9±1,1	0,6±1,1°
Толщина КИМ ОСА, мм	1,02±0,04*	1,15±0,03	1,31±0,05°
Наличие атеросклеротических бляшек в ОСА, n/%	11 / 52,4*	10 / 66,7	10 / 90,9°

Примечание: ЭЗВД ПА - эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общей сонной артерии; * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей между пациентами с аномальной релаксацией и псевдонормальным типом диастолической дисфункции левого желудочка; ° – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей пациентов с рестриктивным типом от показателей при псевдонормальном типе, типе аномальной релаксации диастолической дисфункции левого желудочка.

Исходя из этого, 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 расстройств ЛЖ.

Необходимо отметить, что в группе с рестриктивным типом ДДЛЖ у 90,9% пациентов выявлены атеросклеротические бляшки в ОСА, что достоверно выше по сравнению с пациентами при аномальной релаксации левого желудочка – 52,4%, $p < 0,05$.

Нами установлена зависимость толщины КИМ ОСА с показателями трансмитрального диастолического потока и тканевой доплерографии, отражающими тяжесть диастолических нарушений ЛЖ – таблица 4.13. 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 группы АГ+ИБС+СД при различной степени выраженности диастолической дисфункции ЛЖ – таблица 4.14.

Таблица 4.14.

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		
	аномальная релаксация	псевдонормальный	рестриктивный
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, мин			
- всех эпизодов	33,1±3,2*	37,6±2,4	46,4±2,7
- БЭИМ	12,7±2,3	13,2±1,7	16,7±2,5
- БИМ	20,1±2,1*	25,6±2,2	32,3±1,8
Глубина депрессии ST, мм			
- средняя	1,23±0,4	1,35±0,2	1,43±0,4
- максимальная	1,4±0,2*	1,8±0,3	2,5±0,2
Среднее ЧСС, уд/мин			
- в начале БЭИМ	118±2,4	114±1,6	108±1,8
- в начале БИМ	107±2,9*	102±3,1	96±1,8
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 депрессией 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 – безболевая ишемия миокарда; различия достоверны: * – $p_{I-II} < 0,05$; ** – $p_{II-III} < 0,05$; \checkmark – $p_{I-III} < 0,05$.

Толерантность к физической нагрузке достоверно ниже у больных с III типом ДД ЛЖ в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с I типом ДД ЛЖ, соответственно: пороговая мощность 67,5±2,3 и 89,5±2,8 Вт, $p < 0,05$; продолжительность физической нагрузки 6,8±0,7 мин и 9,8±0,8 мин, $p < 0,05$, достоверно преобладало и количество отведений со смещением сегмента ST: 6,7±0,3 и 3,5±0,4, $p < 0,05$.

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, $p < 0,05$. Достоверной разницы средней глубины депрессии ST сегмента у пациентов АГ+ИБС+СД с различными типами ДД ЛЖ не выявлено. В то же время глубина депрессии STmax у пациентов с рестриктивным типом ДДЛЖ составила $2,5 \pm 0,2$ мм и превысила аналогичный показатель у больных при других типах диастолических нарушений, $p < 0,05$.

Достоверная разница величины ЧСС в начале эпизодов ишемической депрессии ST сегмента установлена в группах с нарушением диастолической функции по рестриктивному типу и типу аномальной релаксации ($108 \pm 1,8$ уд/мин и $118 \pm 2,4$ уд/мин в начале БЭИМ, $96 \pm 1,8$ уд/мин и $107 \pm 2,9$ уд/мин в начале БИМ) при отсутствии статистических различий данной величины в группах со II типом и III типом ДДЛЖ.

Известно, что появление болевого синдрома или его эквивалента имеет большое прогностическое значение для больного с ишемической болезнью, т.к. позволяет регулировать свою физическую активность, предпринимать меры для купирования ишемии. При СД достоверно повышается вероятность развития эпизодов ишемии миокарда, не сопровождающихся субъективными ощущениями. В группе пациентов АГ+ИБС+СД по данным нагрузочного тестирования позднее появление приступа боли с запаздыванием по отношению к смещению сегмента ST выявлено у 20 пациентов (42,5%). Считается, что повторные эпизоды БИМ усиливают повреждение миокарда, увеличивают степень фиброза, гипертрофии миокарда, приводят к развитию аритмии [29].

В связи с чем, интересны результаты анализа времени возникновения болевого синдрома по отношению к ишемической депрессии ST сегмента у пациентов с различными вариантами ДД ЛЖ. Одновременное появление боли и депрессии $ST \geq 1$ мм отмечено у 16 (76%) пациентов с типом аномальной релаксации ($n=23$), у 3 (27,3%) пациентов с рестриктивным типом ДД ($n=11$), в 8 (53,3%) наблюдениях при псевдонормальном типе ДД ЛЖ, различие достоверно, $p < 0,05$. Противо-

ложные данные получены при нагрузочном тестировании по анализу поздних приступов боли/отсутствие болевого синдрома на фоне ишемического смещения сегмента ST: при рестриктивном типе ДД ЛЖ данные проявления отмечены у 8 (72,7%) пациентов, различие достоверно в сравнении с аналогичным показателем у больных СД2 с аномальной релаксацией ЛЖ – 5 (24%) наблюдений, при псевдонормальном типе ДД ЛЖ – в 7 (46,7%) случаях, $p < 0,05$.

Итак, у пациентов СД+АГ+ИБС с III типом ДД ЛЖ количество наблюдаемых эпизодов депрессии сегмента ST, их длительность, глубина смещения сегмента ST_{max} преобладали в сравнении с больными с аномальной релаксацией ЛЖ, при этом достоверно чаще регистрировались эпизоды БИМ и при более низких значениях ЧСС.

У больных с рестриктивным типом нарушения диастолической функции ЛЖ установлена корреляционная связь между количеством эпизодов ишемии миокарда за сутки и временем изоволюметрического расслабления ($R=0,58$, $p < 0,02$), временем замедления кровотока раннего диастолического наполнения ($R=0,56$, $p < 0,01$); 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 ($R=0,49$, $p < 0,03$).

Результаты проведенного исследования указывают на то, что встречаемость и выраженность диастолической дисфункции преобладали у больных в основных группах I (АГ+СД) и II (АГ+ИБС+СД). Так в основных группах I и II нарушения диастолической функции ЛЖ различных типов выявлено у 100%, в группе сравнения I (АГ без СД) в 66%, в группе сравнения II (АГ+ИБС без нарушения углеводного обмена) в 100% случаях с преимущественным доминированием I типа ДДЛЖ в 60,9% случаях.

При анализе типов ДД ЛЖ более выраженные диастолические нарушения 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 с эффектами гипергликемии у больных СД2 на развитие процессов фиброза миокарда – накопление конечных продуктов гликирования (AGE) в миокарде [175], которые приводят к усилению экспрессии генов AGE, увеличению сшивок коллагена и фиброзу миокарда; повышение активности β -типа протеинкиназы-C (PKC- β) приводят к некрозу миоцитов и фиброзу [376]. У пациентов с АГ+ИБС+СД средняя концентрация гликированного гемоглобина в подгруппе с III типом ДД ЛЖ составила $8,5 \pm 0,3\%$, что достоверно выше среднего показателя компенсации углеводного обмена в подгруппе пациентов с нарушением диастолической функции в виде аномальной релаксации – $6,8 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$.

В нарушении расслабления миокарда с формированием жесткости при сахарном диабете важное значение придают процессам ремоделирования миокарда и сосудов. Установлена достоверная зависимость степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ с показателем ФВЛЖ – $R = -0,48$ ($p < 0,04$), с КДО – $R = 0,51$ ($p < 0,02$), с ИММЛЖ – $R = 0,45$ ($p < 0,04$).

Специфическая для СД микроангиопатия с нарушением эндотелиальной функции способствует возрастанию количества клеток миокарда с признаками апоптоза и усугублению фиброза миокарда. Нами установлена достоверная обратная зависимость между ЭЗВД и тяжестью варианта ДД ЛЖ – $R = -0,45$ ($p < 0,04$). Необходимо отметить, что в группе с рестриктивным типом 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' – $R = 0,51$ ($p < 0,05$).

Считаем, что в условиях сохраняющейся дисфункции эндотелия артерий и нарастающих проявлений коронарной недостаточности процессы структурно-функциональной перестройки миокарда тесно взаимосвязаны с прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ. Во II группе установили корреляционную зависимость средней силы между III типом ДДЛЖ и инфарктом миокарда с зубцом Q – ($R = 0,536$; $p < 0,01$).

У больных СД+АГ+ИБС с III типом ДД ЛЖ достоверно чаще регистрировались эпизоды БИМ, выявлена статистическая разница по количеству эпизодов смещения сегмента ST, их продолжительности, глубине депрессии сегмента STmax при сопоставлении с больными, имеющими I тип ДД ЛЖ ($p < 0,05$).

Таким образом, к пониманию патогенеза ДДЛЖ при СД2 необходимо подходить комплексно, учитывая, что именно инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются теми пусковыми факторами, которые вызывают целую серию гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов, лежащих в основе раннего формирования дезадаптивного ремоделирования миокарда, а в условиях нарастающих явлений «метаболической» и «ишемической» гипоксии, повышения диастолической жесткости и нарушенной релаксации миокарда, реактивного изменения опорно-трофического остова способствуют развитию и прогрессированию сердечной недостаточности.

Подтверждением этого служат полученные данные о частоте клинических проявлений ХСН у больных СД2: в группе АГ+СД - в 66,7% случаях; в группе АГ+ИБС+СД - в 95,7%, в группах сравнения I и II без нарушения углеводного обмена у 44,7% и у 76,1% пациентов, при этом все обследованные больные имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ (ФВ более 45%). Несомненно, нарушение диастолической функции у пациентов СД - важный прогностический маркер ХСН, подтверждением чего является установленная зависимость рестриктивного типа диастолических нарушений с функциональным классом ХСН: при ХСН I ФК - не выявлено рестриктивного типа ДДЛЖ; при ХСН II ФК - выявлено в 16%; при ХСН III ФК - выявлено в 72,7% ($p < 0,001$).

4.3. Клиническая значимость гомоцистеина и полиморфизм генов фолатного цикла в прогнозе сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа с сопутствующей артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Классические факторы риска в отдельных случаях не позволяют полностью оценить степень риска сердечно-сосудистых заболеваний, именно по этой причине особое внимание уделяется поискам новых маркеров в качестве диагностиче-

ского и прогностического мониторинга сердечно-сосудистого риска. Одним из новых биомаркеров процессов, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза, рассматривается гомоцистеин. Увеличение концентрации его в плазме на 5 мкмоль/л увеличивает риск ССЗ и общей смертности в 1,3-1,7 раза [132]. Однако следует отметить отдельные работы, в которых не доказана взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и ССЗ. В исследовании Brilakis E. и соавт. [2003] концентрация гомоцистеина не различалась в группах больных с отсутствием коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) и клинически значимым атеросклерозом коронарных артерий. Однако в других работах доказано, что гипергомоцистеинемия у пациентов с СД2 приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых осложнений [99, 41].

Предлагается гипотеза о влиянии гомоцистеинемии на сосуды через повреждающее действие окислительного стресса, изменения гемостаза и повышение митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [32].

Большинство исследований, подтверждающих связь полиморфизма генов, ассоциированных с обменом гомоцистеина, и развитием сердечно-сосудистых заболеваний проводились в международных исследованиях [305, 390, 353, 207]. Комаров А.Л. с соавт. [2011] указывают, что было бы неправильным экстраполировать эти результаты на российскую популяцию с учетом особенностей, характеризующихся недостаточным количеством полноценных продуктов животного происхождения и зеленых овощей, так и с высокой частотой злоупотребления алкоголем, нарушающих обмен гомоцистеина. Следует отметить, что работ по изучению полиморфизмов генов фолатного цикла в российской популяции относительно немного, результаты противоречивы; причем исследований по изучению значимости гомоцистеина, полиморфизма генов ферментов фолатного цикла в развитии и прогрессировании диастолических расстройств не проводились у больных СД в сочетании с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью.

Исходя из вышесказанного, целью данного раздела работы явилось изучение уровня гомоцистеина (ГЦ) сыворотки крови, генетического полиморфизма генов ферментов фолатного цикла у больных различных групп в зависимости от

вариантов тяжести ДДЛЖ, а так же в сравнении с популяцией здоровых пациентов, для объективизации критериев индивидуального риска развития и тяжести течения ДДЛЖ.

В главе 3. проведен подробный анализ среднего уровня ГЦ сыворотки крови и встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в группах пациентов. Наиболее высокий средний уровень диагностирован в группе больных АГ+ИБС+СД2 и составил $19,7 \pm 5,2$ мкмоль/л, что значимо выше аналогичного показателя группы сравнения II – $13,5 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и контрольной группы – $10,77 \pm 3,9$ ($p < 0,001$). Средний уровень ГЦ у группы АГ+СД составил $16,9 \pm 5,2$ мкмоль/л, что достоверно выше, чем в группе сравнения I – $12,4 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и у лиц контрольной группы – $10,77 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,0002$).

Умеренная ГГЦ определялась у 30 (62,5%) больных СД2 при сопутствующей АГ, превышение нормативного уровня ГЦ у больных АГ без СД диагностировано в 20 (42,6%) наблюдения.

У пациентов с ИБС+АГ+СД2 умеренная ГГЦ выявлена у 38 (80,8%) пациентов, лишь у 9 (19,2%) больных данный показатель был в пределах нормы. В группе сравнения (АГ+ИБС без СД2) диагностировано превышение нормативного значения ГЦ у 27 пациентов (58,7%). В группе контроля ГГЦ выявлена лишь в 6 (15%) случаях.

Мы отметили наличие связи ГГЦ с показателем ЭЗВД ПА ($R = -0,43$, $p < 0,03$), с толщиной КИМ ОСА ($R = 0,54$, $p < 0,03$) в группе пациентов АГ+ИБС+СД.

В зависимости от пола пациентов в группах сравнения I и II не выявлено статистически значимых различий концентрации ГЦ и распространенности ГГЦ. В основных группах I и II отмечена тенденция к более высоким концентрациям ГЦ и распространенности у женщин, чем у мужчин, однако достоверных различий средних концентраций ГЦ в зависимости от гендерного признака не получено ($Z = 0,98$, $p = 0,33$).

В группе контроля отметили противоположную тенденцию к более высоким значениям ГЦ и распространенности ГГЦ у мужчин, чем у женщин, однако статистической достоверности в различии с учетом гендерного признака так же не установлено (таблица 4.15.).

Таблица 4.15.

Концентрация гомоцистеина и распространенность гипергомоцистеинемии в группах в зависимости от пола пациентов

Показатель	Мужчины	Женщины
I основная группа (АГ+СД)		
Число больных, n (%)	28 (58,3%)	20 (41,7%)
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	16,7±4,5	17,15±6,4
Распространенность ГГЦ, n (%)	17 (60,7%)	13 (65%)
I группа сравнения (АГ без СД)		
Число больных, n (%)	25(53,2%)	22(46,8%)
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	12,5±4,3	12,3±4,5
Распространенность ГГЦ, n (%)	11 (44%)	9 (41%)
II основная группа (АГ+ИБС+ СД)		
Число больных, n (%)	24 (51%)	23 (49%)
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	19,4±4,7	19,9±6,1
Распространенность ГГЦ, n (%)	19 (79,2%)	19 (82,6%)
II группа сравнения (АГ+ИБС без СД)		
Число больных, n (%)	28(61%)	18 (39%)
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	13,4±9,7	13,6±6,2
Распространенность ГГЦ, n (%)	16 (57%)	11 (61%)
Группа контроля		
Группа контроля, n (%)	24 (60%)	16 (40%)
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	11,86±3,7	9,67±4,1
Распространенность ГГЦ, n (%)	4 (16,6%)	2 (12,5%)

Примечание: ГЦ – гомоцистеин, ГГЦ – гипергомоцистеинемия.

Таблица 4.16.

Сравнительный анализ концентрации гомоцистеина при различных типах диастолической дисфункции

Показатель	Типы диастолической дисфункции			Отсутствие ДД ЛЖ
	аномальная релаксация	псевдонормальный тип	рестриктивный тип	
I основная группа (АГ+СД)				
Количество больных (n)	34	14	-	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,4±4,8*	18,3±2,5	-	-
I группа сравнения (АГ без СД)				
Количество больных (n)	24	7	-	16
Гомоцистеин (мкмоль/л)	12,4±3,4	13,5±4,7**	-	9,8±3,8
II основная группа (АГ+ИБС+СД)				
Количество больных (n)	21	15	11	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	16,9±3,4*	19,6±4,8	24,3±2,8	-
II группа сравнения (АГ+ИБС без СД)				
Количество больных (n)	28	12	6	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,1±2,7	13,5±3,8	14,79±3,4	-
Группа контроля				
Количество (n)	5	-	-	35
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,52±3,4**	-	-	8,9±2,4

Примечание: ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; * – p<0,05 – достоверность различий между пациентами с аномальной релаксацией и/или псевдонормальным и рестриктивным типом нарушения ДФЛЖ; ** – достоверность различий между различными типами диастолической дисфункции и отсутствием нарушений диастолической функции ЛЖ.

Нами проведен сравнительный анализ уровня гомоцистеина в анализируемых группах при различных вариантах ДД ЛЖ, а так же между пациентами с нарушением диастолической функции и без нарушения диастолической функции – таблица 4.16.

По полученным данным в основных группах выявлена достоверная тенденция к увеличению уровня гомоцистеина у пациентов в зависимости от степени тяжести ДФ ЛЖ. Так в I основной группе уровень гомоцистеина 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 ($p < 0,5$). Во II основной группе 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, $p < 0,05$). В группах сравнения I и II аналогичная тенденция без достоверной разницы между показателями гомоцистеина у пациентов с аномальной релаксацией и псевдонормальным типом ДД ЛЖ – $12,4 \pm 3,4$ мкмоль/л и $13,5 \pm 4,7$ мкмоль/л (группа сравнения I), между пациентами с аномальной релаксацией и псевдонормальным/рестриктивным типами – $13,1 \pm 2,7$ мкмоль/л и $13,5 \pm 3,8 / 14,79 \pm 3,4$ мкмоль/л, соответственно (группа сравнения II).

Следует отметить, что нормальная диастолическая функция ЛЖ зарегистрирована только в группе контроля ($n=36$) и группе сравнения I ($n=16$). Установлены статистически значимые различия среднего уровня гомоцистеина при наличии и отсутствии ДДЛЖ: 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, $p < 0,05$; в группе сравнения I при псевдонормальном типе ДД ЛЖ – $13,5 \pm 4,7$, при отсутствии ДД ЛЖ – $9,8 \pm 3,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$.

Нами 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 для предсказания ДД ЛЖ I типа относительно нормальной диастолической функции у пациентов группы контроля и группы АГ без СД представлены на рис. 4.5.

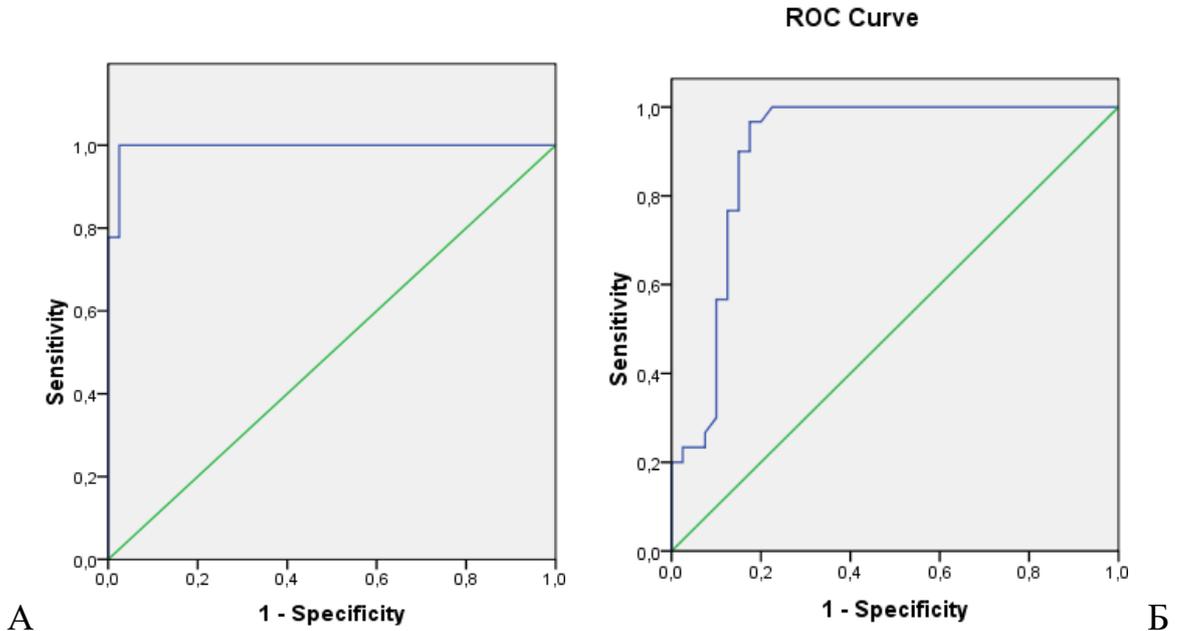


Рис.4.5. Характеристическая кривая (ROC-кривая) диагностической ценности определения гомоцистеина при ДДЛЖ I типа относительно лиц без ДДЛЖ у пациентов группы контроля (А) и группы АГ без СД (Б)

Площадь под кривой ($ROC\text{Area} \pm S.E.$) для гомоцистеина (без ДДЛЖ и с ДДЛЖ I типа) составила $0,993 \pm 0,008$ (95% ДИ 0,000-1,000, $p < 0,000$). Уровень сывороточного гомоцистеина у пациентов группы контроля ниже $10,37$ мкмоль/л ассоциирован с отсутствием ДДЛЖ (чувствительность 92,8% и специфичность 87,8%). Качество модели – очень хорошее – рис.4.5 (А).

Площадь под кривой ($ROC\text{Area} \pm S.E.$) для гомоцистеина (без ДДЛЖ и ДДЛЖ I тип) составила $0,903 \pm 0,039$ (95% ДИ 0,827-0,980, $p < 0,000$). Повышение сывороточного уровня гомоцистеина у пациентов группы АГ без СД выше $12,45$ мкмоль/л ассоциировано с развитием ДД ЛЖ I типа (чувствительность 90,9% и специфичность 85,6%). Качество модели – очень хорошее – рис.4.5 (Б).

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 4.6.

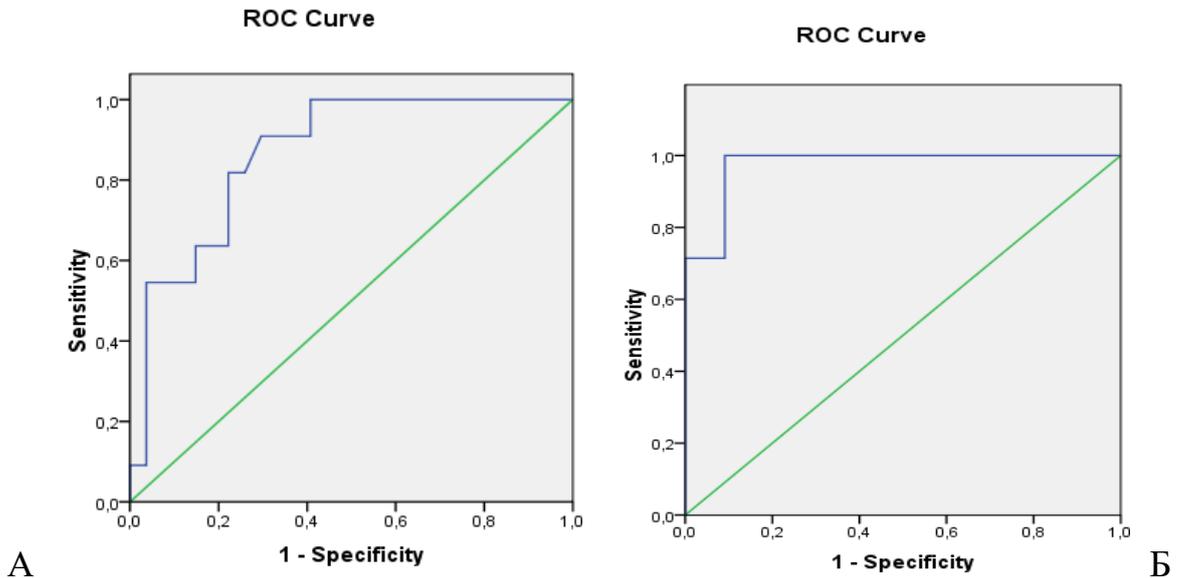


Рис. 4.6. Характеристическая кривая (ROC-кривая) диагностической ценности определения гомоцистеина для предсказания увеличения степени тяжести ДДЛЖ у пациентов с АГ+ИБС+СД

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.4.6 (А).

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.4.6 (Б).

Анализ показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным тканевой доплерографии показал достоверную умеренную отрицательную корреляционную связь соотношения E'/A' с уровнем гомоцистеина у пациентов I основной группы (R=-0,34, $p=0,0089$), во II основной группе (R=-0,38, $p=0,0076$); а так же показателем E/E' в I основной группе (R= 0,31, $p=0,0218$) и во II основной группе (R= 0,32, $p=0,0095$) – таблица 4.17.

Таблица 4.17.

**Корреляционная взаимосвязь экспрессии гомоцистеина
с показателями диастолической функции ЛЖ**

Показатели	Гомоцистеин			
	I основная группа (АГ+СД)	р	II основная группа (АГ+ИБС+СД)	р
	Spearman R		Spearman R	
E' м/с	0,19	0,1401	0,22	0,1028
A', м/с	0,21	0,0658	0,23	0,1022
E'/A', усл.ед.	-0,34	0,0089	-0,38	0,0076
E/E', усл.ед.	0,31	0,0218	0,32	0,0095

Результаты исследования полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C667 T, MTHFR A1298C), метионинсинтазы (MTR A2756G), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR A66G) у пациентов групп АГ+ИБС и здоровых пациентов представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18.

Частота встречаемости генов фолатного цикла в группах пациентов

Полиморфизм гена	Генотип	II основная группа (n=47)	II группа сравнения (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

В основной группе II было отмечено достоверное увеличение частоты встречаемости низкофункциональных аллелей в гене MTHFR C667 T по сравнению с контрольной выборкой, а так же группой сравнения. Так, 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 МТНFR 667 СТ (53,2% в основной группе II, 47,8% в группе сравнения II и 27,5% в группе контроля), $p < 0,05$. Нейтральный генотип МТНFR 667 СС 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 МТНFR 1298 СС (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 МТНFR 1298 АС регистрировалось у лиц контрольной группы в 52,5% случаев чаще, чем у пациентов основной группы II (27,7%) и группы сравнения II (34,7%), $p \leq 0,05$. Не установлено достоверных различий встречаемости нейтрального генотипа МТНFR 1298 АА в анализируемых группах.

В ходе корреляционного анализа выявлена зависимость встречаемости полиморфного гомозиготного генотипа МТНFR 667 ТТ с уровнем гомоцистеина сыворотки крови как в группе пациентов с АГ+ИБС+СД, так и в группе контроля. По результатам нашего исследования, как у здоровых пациентов, так и у пациентов АГ+ИБС+СД, имевших генотип ТТ уровень гомоцистеина в сыворотке крови существенно превышал таковой у носителей генотипа СС ($10,7 \pm 0,5$ мкмоль/л и $7,9 \pm 0,3$ мкмоль/л у здоровых пациентов, $p < 0,05$; $19,7 \pm 0,6$ мкмоль/л и $14,3 \pm 0,5$ мкмоль/л у пациентов ИБС+СД, $p < 0,03$). У носителей гетерозиготного генотипа СТ не выявлено статистических различий в концентрации гомоцистеина от пациентов с генотипами СС и ТТ – $8,7 \pm 0,5$ мкмоль/л, $10,7 \pm 0,5$ мкмоль/л и $7,9 \pm 0,3$ мкмоль/л у здоровых пациентов; $16,3 \pm 0,6$ мкмоль/л, $19,7 \pm 0,6$ мкмоль/л и $14,3 \pm 0,5$ мкмоль/л у пациентов АГ+ ИБС+СД.

Установлена достоверная зависимость частоты встречаемости генотипа ТТ изучаемого полиморфного локуса С677Т гена МТНFR от выраженности диастолической дисфункции ЛЖ (I тип – 9,5%, II тип – 20% и III тип – 36,3%, соответственно, $p < 0,05$). Генотип СС гена МТНFR, напротив, чаще регистрировались у пациентов с I типом ДД ЛЖ (38,1%), по сравнению с пациентами с тяжелым течением ДД ЛЖ – с псевдонормальным (20%) и рестриктивным (18,2%) типами расстройств, $p < 0,05$.

Анализ встречаемости полиморфного генотипа СС гена MTHFR A1298C при различных вариантах диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов II основной группы выявил аналогичную зависимость. Частота встречаемости генотипа СС при ДД по типу аномальной релаксации составила 4,8%, при псевдонормальном варианте – 13,3%, при рестриктивном – 27,2%. Наоборот, частота выявления нейтрального генотипа АА превалировала у пациентов с I типом ДДЛЖ – 71,4% по сравнению с пациентами со II (53,3%) и III типом ДД ЛЖ (45,4%), $p < 0,05$.

При анализе полиморфных аллелей генов MTR A2756G и MTRR A66G не получено значимых различий как в популяции больных, так и здоровых пациентов. Патологический гомозиготный генотип GG гена MTR A2756G имел место у 4,3% в основной группе II, у 5,6% в группе сравнения II и у 5% в группе контроля, патологический гомозиготный генотип GG гена MTRR A66G – у 42,6% в основной группе II, у 43,5% в группе сравнения II и у 40% в группе контроля; нейтральный генотип АА гена MTR A2756G установлен в 61,7% в основной группе II, у 62,4% в группе сравнения II и у 62,5% в группе контроля; нейтральный генотип АА гена MTRR A66G – у 14,4% в основной группе II, у 10,9% в группе сравнения II и у 12,5% в группе контроля. Так же не установлено зависимости встречаемости патологических генотипов анализируемых генов MTR A2756G и MTRR A66G с тяжестью диастолических расстройств в основной группе II.

Таким образом, гомоцистеин может рассматриваться у больных с нарушением углеводного обмена как важнейший независимый модифицируемый фактор риска, о чем свидетельствует высокая частота регистрации ГГЦ в группах с СД (частота ГГЦ в основной группе I – 62,5%, в основной группе II – 80,8%, в группе сравнения I – 42,6%, в группе сравнения II – 58,7%, в группе контроля – 15%, $p < 0,05$), а так же выявленная корреляционная взаимосвязь данного биомаркера с ЭЗВД ПА ($R = -0,43$, $p < 0,03$), с толщиной КИМ ОСА ($R = 0,54$, $p < 0,03$).

Нами не установлено зависимости уровня ГЦ от пола пациентов, уровня глюкозы плазмы крови, уровня гликированного гемоглобина, липидного спектра крови, длительности АГ и СД. Выявлена зависимость уровня ГЦ сыворотки крови в анализируемых группах от частоты встречаемости низкофункциональных алле-

лей в гене MTHFR C667 T: носители патологического генотипа TT имели достоверно высокий уровень ГЦ ($19,7 \pm 0,6$ мкмоль/л в основной группе II и $10,7 \pm 0,5$ мкмоль/л в группе контроля), чем носители нейтрального генотипа CC ($14,3 \pm 0,5$ мкмоль/л и $7,9 \pm 0,3$ мкмоль/л, соответственно).

Результаты нашей работы убедительно доказали зависимость наличия и тяжести диастолических расстройств от уровня ГЦ, установлена корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и наличием диастолической дисфункции ($R=0,42$, $p<0,02$), уровнем гомоцистеина и рестриктивным типом ДД ЛЖ ($R=0,51$, $p<0,03$), а так же соотношения E/A' с уровнем гомоцистеина у пациентов I основной группы ($R=-0,34$, $p=0,0089$), во II основной группе ($R=-0,38$, $p=0,0076$); а так же показателем E/E' в I основной группе ($R=0,31$, $p<0,03$) и во II основной группе ($R=0,32$, $p<0,01$).

Установленная зависимость регистрации патологического варианта TT полиморфного гена MTHFR C677T и патологического варианта CC полиморфного гена MTHFR A1298C с рестриктивным типом ДДЛЖ позволяет использовать их для индивидуализации степени риска и прогнозирования тяжести данных расстройств у больных СД при сопутствующих АГ и ИБС.

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

По прогнозам экспертов к 2020 г. до 80% больных с ХСН будут составлять больные ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-СФВ ЛЖ), что позволило отнести эту проблему к числу хронических неинфекционных эпидемий XXI века. Стремительно растущая популяция больных СД2, занимая четвертую позицию среди основных причин ХСН, существенно изменит в скором времени сложившиеся представления об улучшении прогноза ССЗ. Известно, что основными методами, позволяющими оценить наличие и степень тяжести диастолической дисфункции, являются методы доплерографической оценки трансмит-

рального диастолического потока в сочетании с тканевой доплерографией и оценкой кровотока в легочных венах. Однако пациенты СД2 при наличии тех же гемодинамических показателей по данным эхокардиографии имеют худший прогноз по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена. Вопросы прогнозирования ХСН-СФВ ЛЖ у больных СД2 требуют дальнейшего изучения.

Нами предложена «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). Программа предназначена для формирования группы высокого риска неблагоприятного прогноза развития ХСН с сохраненной фракцией выброса, коррекции проводимой терапии.

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. Данная программа апробирована у 188 пациентов в возрасте до 60 лет с установленным диагнозом СД2 в сочетании с АГ и ИБС.

Для решения поставленной задачи первым этапом многофакторного анализа стала оценка корреляционной связи независимых предикторов и критерия риска развития сердечной недостаточности. Риск развития сердечной недостаточности оценивали по 5-бальной системе, где 1 балл – очень низкий риск, 5 баллов – очень высокий. Корреляционный анализ показал наличие сильной достоверной зависимости критерия риска развития хронической сердечной недостаточности от параметров МТНFR:677 С>Т ($R=0,7409$, $p=0,0000$), МТНFR:1298 А>С ($R=0,6747$, $p=0,0001$), гомоцистеин ($R=0,7663$, $p=0,0000$) и ИММЛЖ ($R=0,8416$, $p=0,0001$), а также наличие слабой, но в то же время достоверной связи с параметром ОТС ЛЖ

($R=0,3537$, $p=0,0029$). Кроме того, для удобства использования клинических данных в составлении компьютерной программы нами были введены дополнительные параметры (Гомоцистеин_кат и ИММЛЖ и ОТС_ЛЖ_кат), которые также показали достоверную связь с критерием риска развития сердечной недостаточности ($R=0,5186$ и $R=0,6838$ соответственно, $p=0,0000$). Результаты корреляционной связи критерия риска развития сердечной недостаточности и независимых параметров приведены в таблице 4.19.

Таблица 4.19.

Результаты корреляционного анализа

Пара переменных	Ранговые корреляции Спирмена ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$			
	Число набл.	Спирмена R	t(N-2)	p-уровень
Риск & МТНFR:677 C>T	47	0,740867	9,02888	0,000001
Риск & МТНFR:1298 A>C	47	0,674712	7,48258	0,000001
Риск & Гомоцистеин	47	0,766267	9,76180	0,000001
Риск & ИММЛЖ	47	0,841614	12,75535	0,000001
Риск & ОТСЛЖ	47	0,353677	3,09501	0,002871
Риск & Гомоцистеин_кат	47	0,518586	4,96455	0,000005
Риск & ИММ ЛЖ и ОТСЛЖ_кат	47	0,683791	7,67061	0,000001

Важным этапом следует считать построение непосредственно модели для критерия риска развития сердечной недостаточности методом пошагового регрессионного анализа. Коэффициенты модели (В) для факторов, включенных в модель, и их значимость представлены в таблице 4.20.

Таблица 4.20.

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	0,000001
МТНFR:1298 A>C	0,385968	0,049961	0,513089	0,066416	7,725411	0,000001
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

В таблице 4.21 приведены данные по степени влияния факторов на критерий развития риска сердечной недостаточности исходя из величины стандартизированных коэффициентов регрессии ВЕТА с помощью формулы:

$$K_j = \frac{100 \times BETA_j}{\sum_j |BETA_j|} \times R^2, \% \quad (8)$$

Таблица 4.21.

Степень влияния факторов на критерий риска

Фактор	ВЕТА	Степень влияния K_j , %
МТНFR:677 C>T	0,389257	27,20790902
МТНFR:1298 A>C	0,385968	26,97802132
Гомоцистеин_кат	0,140426	9,815338804
ИММ ЛЖ и ОТС_ЛЖ_кат	0,296910	20,75312386

Модель риска ХСН при сахарном диабете 2-го типа с сохраненной фракцией выброса левого желудочка имеет вид:

$$y = 0,5118 \times x_1 + 0,5131 \times x_2 + 0,3399 \times x_3 + 0,7678 \times x_4 + 0,3527, \quad (9)$$

где Y – критерий риска развития сердечной недостаточности,

X_1 – полиморфизм гена МТНFR:C677T (при CC $X_1=1$, при СТ $X_1=2$, при ТТ $X_1=3$);

X_2 – полиморфизм гена МТНFR:A1298C (при AA $X_2=1$, при AC $X_2=2$, при CC $X_2=3$);

X_3 – 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 – $X_4=1$)

Коэффициент детерминации ($R^2=0,84754393$) указывает на высокую информационную значимость модели.

В таблице 4.22 приведены результаты дисперсионного анализа полученной регрессионной модели и оценки ее информативности. Вклад факторов, включенных в модель (Регресс.=52,40032), составляет 84,8% от общей суммы квадратичных отклонений параметра Y, а часть вклада (15,2%) вносят неучтенные (случайные) факторы (Остатки=9,42576), что свидетельствует об информационной способности модели. По величине F-критерия $F=88,94827$ с уровнем значимости $p=0,00000$ модель можно считать значимой и достоверной.

Таблица 4.22.

Результаты дисперсионного анализа

	Сумма квадр.	сс	Средн.квadr.	F	p-уровень
Регресс.	52,40032	3	13,10008	88,94827	0,000001
Остатки	9,42576	44	0,14728		
Итого	61,82609				

Результаты проведенного исследования показали, что у больных СД2 при отсутствии клинических признаков СН изменения показателей, характеризующих полиморфизм гена MTHFR:C677T, полиморфизм гена MTHFR:A1298C, уровень гомоцистеина, ремоделирования ЛЖ (ИММ ЛЖ, ОТС ЛЖ) позволяют оценить степени риска хронической сердечной недостаточности. Раннее выделение среди пациентов при сохраненной фракции выброса левого желудочка лиц с высоким риском прогрессирования СН позволит целенаправленно определить оптимальную немедикаментозную и лекарственную профилактику. Модель риска имеет высокую информационную значимость (коэффициент детерминации $R^2=0,84754393$) и статистическую ценность ($F(4,64)=88,948$; $p<0,000$).

ГЛАВА 5

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Сахарный диабет, по данным ряда исследований (Honolulu Heart Program, 1995; IDE, 2000) относится к прогностическим факторам внезапной смерти. В силу общности факторов риска патогенеза, сахарный диабет 2-го типа (СД2) ассоциирован с различной патологией – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом. Известно, что распространенность ИБС среди пациентов с СД2 выше в 2-4 раза, АГ – в 3 раза, ОИМ – в 4-7 раз выше, чем среди лиц без этого заболевания.

По сообщению ВОЗ, ежегодно сердечно-сосудистая патология становится причиной 16,6 млн смертей. Каждый пятый пациент с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает СД, и практически те же 20% всех больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах сердца, – лица с диабетом [96].

Риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД2, не имеющих ИБС, равнозначен с лицами без СД, но перенесших инфаркт миокарда. Сочетание ИБС и СД повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза [252].

Влияние сопутствующей патологии на развитие электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) при сахарном диабете исследовано недостаточно. Между тем прогнозирование и решение проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС) возможно только при комплексном изучении всех патогенетических механизмов, которые составляют субстрат для развития жизнеугрожающих аритмий.

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

Патологические изменения в миокарде при нарушении углеводного обмена сопровождаются различными нарушениями электрической активности сердца и могут быть неблагоприятны в плане возникновения фатальных нарушений сердечного ритма. Не установлено прямой зависимости между длительностью течения диабета и развитием аритмий, в то же время определяющую роль играет тяжесть диабета и «степень выраженности кардиомиопатии» [306].

Среди патофизиологических механизмов возникновения аритмий сердца у больных СД рассматривается диастолическая дисфункция левого желудочка, особого внимания заслуживает нарушенная вегетативная регуляция ритма сердца в связи с диабетической автономной нейропатией. Выделение наиболее чувствительных предикторов формирования электрической нестабильности миокарда у больных СД является приоритетным направлением, позволяющим улучшить прогноз сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель заключалась в исследовании взаимосвязи между нарушениями диастолической функции левого желудочка, диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатией и нарушениями ритма сердца у больных СД2.

Под наблюдением находились 228 пациентов, из них 40 пациентов составили контрольную группу. При обследовании у 201 пациента (88,2%) выявлены различные нарушения сердечного ритма, при этом в 156 (68,4%) случаях – желудочковые нарушения ритма (ЖНР).

Сравнительный анализ нарушений ритма в анализируемых группах представлен в таблицах 5.1. и 5.2.

Таблица 5.1.

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

Показатель	Больные СД+ ИБС+АГ	Больные ИБС+АГ без СД
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.

Таблица 5.2.

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

Показатель	Больные АГ+СД	Больные АГ без СД	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.

В группе II у всех больных СД+ИБС+АГ отмечены ЖНР (100%), достоверно выше в сравнении с другими группами частота регистрации желудочковой экстрасистолии высоких градаций: 38,3% (III градации) и 36,2% (IV-V градации), $p < 0,05$. Частота ЖНР у пациентов ИБС без СД (82,6%) не имела достоверных различий с больными группы СД+АГ (79,2%), но превышает значение в группе АГ без СД (55,3%). Частота желудочковых аритмий ещё меньшей оказалась в группе

контроля – 17,5%, однако, по мнению Кушаковского М.С. [1998], у 2/3 людей со здоровым сердцем удаётся при холтеровском мониторинге ЭКГ уловить ЖЭ, причем чаще регистрируются ЖНР у более пожилых людей.

В собственном исследовании именно у больных СД+ИБС+АГ преобладала не только частота регистрации ЖНР, но и показатель желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) высоких градаций был значимо выше – 36,2%, $p < 0,05$. Клиническое и прогностическое значение ЖЭ практически целиком определяется характером основного заболевания, степенью органического поражения сердца и функциональным состоянием миокарда. Несомненно, изменения электрической активности миокарда обусловлены ишемией миокарда на фоне прогрессирующего коронарного атеросклероза. Однако следует обратить внимание на 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 ЖЭС 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.

Для анализа и сопоставления ЖЭ с геометрическими моделями ЛЖ принято решение о формировании групп с наличием СД (СД+) и его отсутствием (СД-). В группу СД+ ($n=95$) включили пациентов основной группы I и II, из них в 85 (89,5%) случаях отмечена ЖЭ различных градаций. Группу СД- ($n=93$) составили больные групп сравнения I и II, у 68,8% ($n=64$) пациентов регистрировалась желудочковая аритмия – таблица 5.3.

Результаты исследований свидетельствуют о большей частоте желудочковых аритмий в группе СД+ в сравнении с группой СД-, соответственно, 89,5% и 68,8%, $p < 0,05$. ЖЭ высоких градаций (политопная, групповая, ранняя) чаще регистрировалась у больных СД2 в сравнении без СД2: 58,9% и 30,1%, $p < 0,05$. 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. Но именно в группе СД+ достоверно выше частота неблагоприятных в прогностическом плане аритмий.

Таблица 5.3.

Анализ желудочковых аритмий при вариантах структурно-геометрического ремоделирования сердца

Виды нарушения геометрии (n/n)	Желудочковые аритмии	СД+ с ЖНР (n=85)	СД- с ЖНР (n=64)
Нормальная геометрия СД+/СД- (4/26)	I градации, n	2	7
	II градации, n	–	2
	III градации, n	–	–
Эксцентрическая гипертрофия СД+/СД- (27/19)	I градации, n	1	2
	II градации, n	7	6
	III градации, n	10	8
	IV-V градаций, n	9*	3
Концентрическое ремоделирование СД+/СД- (35/37)	I градации, n	7	9
	II градации, n	10	8
	III градации, n	9	8
	IV-V градаций, n	1	–
Концентрическая гипертрофия СД+/СД- (29/11)	I градации, n	–	–
	II градации, n	2	2
	III градации, n	13*	4
	IV-V градаций, n	14*	5

Примечание: (n/n) – абсолютное число пациентов, имеющих данный признак в группе СД+ / абсолютное число пациентов, имеющих данный признак в группе СД-; n – абсолютное число пациентов, имеющих данный признак, * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями

В группах СД+ и СД- при концентрическом типе ремоделирования ЛЖ отмечена с примерно одинаковой частотой выявления 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. Автономная кардиальная нейропатия при СД дебютирует с поражения парасимпатической системы, по мере прогрессирования присоединяются признаки дисфункции симпатической нервной системы. Получены определенные доказательства, подтверждающие наличие связи между состоянием вегетативной регуляции ритмической деятельности сердца и смертностью от ССЗ [9].

При оценке нейрогуморальной регуляции сердечного ритма мы провели анализ количественных показателей ВРС (таблица 5.4).

Таблица 5.4.

Количественные показатели вариабельности ритма сердца

Показатели	Группа СД-	Группа СД+	Контрольная группа
Число пациентов, n	93	95	40
RRNN, мс	810±79	798±98	737±84
SDNN, мс	44,2±6,7	36,3±2,3 *	104,7±6,2°
SDNN index, мс	26,6±2,9	16,3±1,9 *	45,8±2,6°
гMSSD, мс	25,1±2,8	19,1±1,7*	35,2±2,3°
BB50, уд/мин	15,3±3,2	8,8±2,6*	35±2,7°
LF/HF, усл.ед.	2,93±0,64	4,71±0,48*	1,05±0,21°

Примечание: RRNN – средняя длительность интервалов R-R между синусовыми сокращениями, SDNN- стандартное отклонение от средней длительности интервалов R-R между синусовыми сокращениями, BB50 – число соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс, SDNN index- среднее значение стандартных отклонений, гMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных синусовых интервалов R-R, LF/HF – показатель баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; * – $p < 0,05$ – разница показателя между группами достоверна; ° – $p < 0,05$ – разница показателя контрольной группы достоверна.

В контрольной группе после обработки полученных нами данных анализ количественных значений ВРС показал отсутствие нарушений вегетативной регуляции: SDNN -104,7±6,2 мс, BB50 – 35±2,7 уд/мин. Соотношение низкочастотного спектра к высокочастотному (LF/HF) как отражение вегетативного баланса при спектральном анализе указывал на достаточное вегетативное обеспечение LF/HF – 1,05±0,21.

У больных группы СД+ изменения вегетативного равновесия характеризовались преимущественным доминированием симпатической активности: SDNN – 36,3±2,3мс, LF/HF – 4,71±0,48 усл.ед., BB50 – 8,8±2,6%. Следует отметить, что у больных СД2 в сочетании с ИБС и АГ SDNN (31,1±1,1мс) ниже значения данного показателя у больных СД+АГ (38,1±1,9 мс), $p < 0,05$.

Наряду с этим у больных СД+ при наличии ИБС и АГ, количественные показатели временного анализа ВРС – BB50, SDNNindex, гMSSD были существенно снижены, что свидетельствует о резком угнетении парасимпатической иннервации. Если среднее значение BB50 в группе СД+ составило 8,8±2,6 уд/мин, то у пациентов СД+ИБС+АГ (n=47) значение BB50 – 3,6±1,4 уд/мин, из них у 12 больных не превышало 0 уд/мин (0%).

В группе больных СД- значимо ниже BB50 ($15,3 \pm 3,2$) в сравнении с контрольной группой – $35 \pm 2,7$, $p < 0,05$. Из 93 пациентов, составивших группу без СД, значение SDNN менее 50 мс отмечали у 49 (52,7%) больных, в том числе менее 40 мс выявлено у 17 (18,3%) больных АГ в сочетании с ИБС при среднем значении показателя по группе СД- $44,2 \pm 6,7$ мс.

Отметили снижение показателя rMSSD в группе СД+ – $19,1 \pm 1,7$ мс, соответственно у пациентов без СД – $25,1 \pm 2,8$ мс, различие достоверно в сравнении с контрольной группой – $35,2 \pm 2,3$ мс, $p < 0,05$. Аналогичная направленность получена при анализе данного показателя у больных ИБС и АГ при наличии СД ($7,7 \pm 1,6$ мс) и без СД ($15,6 \pm 2,1$ мс), $p < 0,05$. Все это обусловлено автономной дисрегуляцией с угнетением защитного парасимпатического тонуса, что обеспечивает снижение «порога фибрилляции» у больных СД в сочетании с ИБС, а вместе с преобладанием адренэргической активности ведет к развитию аритмических осложнений [158].

Таким образом, количественная методика ВРС на основе временного и спектрального анализа дает возможность оценить взаимодействие различных отделов вегетативной нервной системы на уровне синусового узла. Собственное исследование четко установило угнетение вагусной активности со смещением вегетативного баланса в сторону гиперсимпатикотонии у всех больных СД₂, вошедших в исследование, причём нарушения ВРС усугубляются при нарастании тяжести проявлений заболевания: значения rMSSD, BB50, SDNN у больных СД+ИБС+АГ ниже в сравнении с данными у пациентов СД+АГ, $p < 0,05$. В группе пациентов СД- проявление дисбаланса вегетативной нервной системы отмечены у 49 (52,7%): 19 больных из группы сравнения I (40,4%) и 30 больных из группы сравнения II (65,2%). Наивысшие показатели ВРС зарегистрированы у лиц контрольной группы, что свидетельствует об адекватном вегетативном обеспечении.

И, если ВРС является доказанным неинвазивным способом количественного анализа функционирования вегетативной нервной системы у больных ИБС с сохраненным синусовым ритмом, то турбулентность сердечного ритма (ТСР) достаточно новая неинвазивная методика оценки модулирующих вегетативных влияний на синусовый узел у лиц с желудочковыми аритмиями. Нарушения автономной регуляции приводят к уменьшению или отсутствию колебаний длительности

интервалов RR после ЖЭ [174]. После ЖЭ возникает компенсаторная пауза, вследствие чего через барорефлекс происходит рост ЧСС и увеличение АД, которое вновь через барорефлекс способствует в последующем снижению ЧСС.

Показатели TSP отражают раннее ускорение синусового ритма (ТО) и последующее снижение ЧСС (TS) после ЖНР.

Проведена оценка результатов турбулентности ритма сердца (начало турбулентности – ТО, наклон турбулентности – TS) у больных с ЖНР при наличии и отсутствии СД. Суточные показатели турбулентности определяли у 156 из 228 пациентов. В собственном исследовании в группу СД+ включили 85 пациентов из основных групп I и II с желудочковыми аритмиями, группу СД- составили 64 больных групп сравнения I и II без нарушения углеводного обмена с различными градациями ЖЭ. В группе контроля только у 7 пациентов из 40 лиц регистрировались ЖНР, именно у данных пациентов проведен анализ TSP, патологических параметров не выявлено.

Среднегрупповые параметры TS и ТО в группах были в пределах нормативных значений, однако установлена достоверная разница между группами больных СД+ и СД- ($p < 0,05$) – таблица 5.5.

Таблица 5.5.

Анализ турбулентности ритма сердца у больных сахарным диабетом и при отсутствии нарушения углеводного обмена

Показатель	СД+ (n=85)	СД- (n=64)	p
Эпизоды TSP	146±100	110±98	нд
ТО, %	3,4 ±2,9	- 3,2 ± 3,1	0,05
ТО>0%, n/%	13/15,3	6/9,4	0,05
TS, мс/RR	4,2 ± 2,8	7,1 ±2,9	0,05
TS < 2,5 мс/RR, n/%	17/20	8/12,5	0,05

Примечание: n – число больных, имеющих данный признак; /% – процент от числа больных данной группы.

Значения получены при анализе данных с наличием достаточного количества эпизодов турбулентности (≥ 7) после желудочковых экстрасистол. Показатели TS<2,5 мс/RR отмечены у 17 (20%) пациентов группы СД+ и в 8 (12,5%) случаях группы СД-, параметры ТО>0% выделены, соответственно, у 15,3% и 9,4% больных, $p < 0,05$ – рис 5.1.

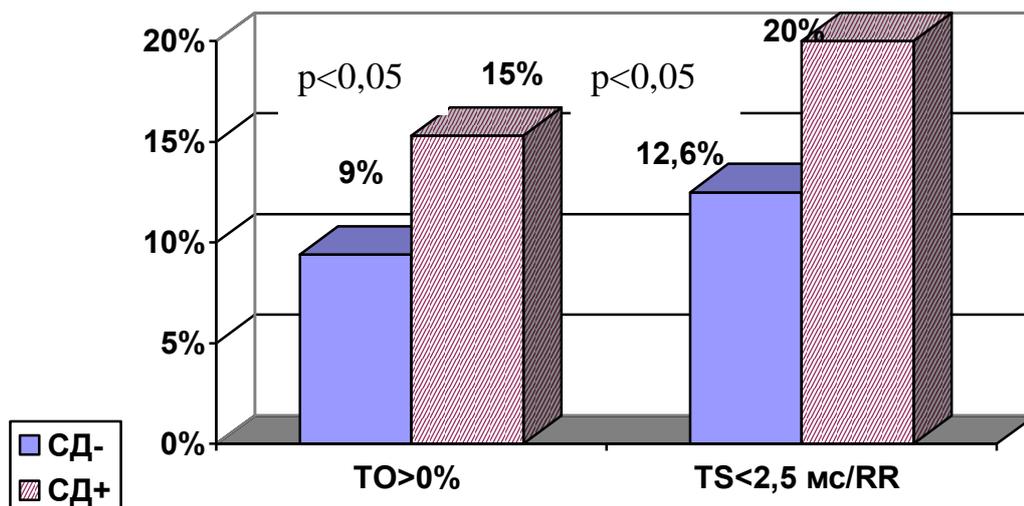


Рис. 5.1. Анализ турбулентности сердечного ритма у больных при наличии и отсутствии сахарного диабета

Примечание: СД- – больные без сахарного диабета (n=93), СД+ – больные с сахарным диабетом (n=95).

Интересны данные, полученные при анализе величины учащения синусового ритма вслед за ЖЭ и интенсивности последующего замедления, у больных СД в зависимости от степени градации ЖЭ (таблица 5.6.).

Таблица 5.6.

Параметры турбулентности ритма сердца у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма

Показатель	Больные СД+ (n=85)	
	с ЖНР III - V градаций (n=56)	с ЖНР I - II градаций (n=29)
ТО, %	-5,9 ± 5,5	- 5,3 ± 5,7
ТО>0%, n/%	11/19,6*	2/6,9
TS, мс/RR	4,15 ± 3,6*	14,1 ± 3,8
TS<2,5 мс/RR, n/%	15/26,8*	2/6,9

Примечание: n – число больных, имеющих данный признак; /% – процент от числа больных данной группы; * p<0,05 – различия достоверны.

Установлена статистическая достоверность различий регистрации патологических параметров краткосрочных колебаний в продолжительности синусового цикла в группе больных СД+ с учетом степени градации ЖЭ: при ЖЭ III-V градаций ТО>0% выявлено у 19,6% и TS<2,5 мс/RR – у 26,8% пациентов, при ЖЭ I-II градаций ТО>0% выявлено у 6,9%, TS<2,5 мс/RR – у 6,9%, p<0,05. В то же время анализ абсолютных значений показателей турбулентности у пациентов СД показал достоверное различие TS (4,15±3,6 мс/RR и 14,1±3,8 мс/RR) при отсутствии

различий ТО ($-5,9 \pm 5,5\%$ и $-5,3 \pm 5,7\%$), соответственно при ЖЭ III-V градаций и ЖЭ I-II градаций. Мы получили слабую взаимосвязь показателей TS и ТО, $r=0,24$ ($p<0,05$). Полученные данные объясняем следующим: ТО в целом отвечает за колебания синусового ритма до и после эктопического комплекса, TS отражает приспособительную компенсацию синусового ритма после ЖЭ.

Это свидетельствует о неоднозначности вегетативной направленности, предопределяет учитывать другие составляющие электрической нестабильности сердца в оценке риска неблагоприятного прогноза.

Установлена зависимость между показателями наклона турбулентности и показателями ВРС: SDNN ($R=0,563$; $p<0,01$) и LF/HF ($R=0,486$; $p<0,05$). Показатели начала турбулентности у больных СД достоверно коррелировали с ВВ50 ($R=0,497$; $p<0,01$).

В собственное исследование вошли пациенты с наличием СД при сохраненной фракции выброса и эхокардиографическими критериями нарушений диастолической функции ЛЖ. При этом установлена корреляционная зависимость между числовыми значениями начала турбулентности, наклона турбулентности и ФВ ЛЖ ($R=-0,497$; $p<0,05$; $R=0,419$; $p<0,05$). Наиболее убедительная корреляция наблюдалась с показателями движения фиброзного кольца митрального клапана (по данным тканевого доплера): начало турбулентности с E'/A' ($R=0,527$; $p<0,05$), E/E' ($R=0,578$; $p<0,05$); наклон турбулентности с E'/A' ($R=0,521$; $p<0,05$), E/E' ($R=0,543$; $p<0,05$).

Установлена корреляционная зависимость величины учащения синусового ритма вслед за ЖЭ (ТО) с показателями замедленной фрагментированной активности в конце желудочкового комплекса: с HF QRS-Dauer ($r=0,563$; $p<0,05$); с RMS ($R=0,472$; $p<0,05$); с LАH Fd ($R=0,495$; $p<0,05$). Отмечена корреляция дисперсии интервала QT с абсолютными показателями начала турбулентности – $R=0,471$ ($p<0,05$) и наклона турбулентности – $R=0,479$ ($p=0,04$).

У больных СД в сочетании с ИБС и АГ ($n=47$) оценили динамику сегмента ST, наличие корреляции патологических параметров ТРС с ишемически значимым смещением сегмента ST. Эпизоды ишемии миокарда (ИМ) регистрировались

у 44 (93,6%) больных, из них у 31 (66%) пациентов отмечены периоды безболевого ишемии миокарда (БИМ). Нами отмечена корреляционная связь начала турбулентности с количеством и продолжительностью эпизодов БИМ ($R=0,526$, $p<0,05$; $R=0,632$, $p<0,03$).

При изучении функциональных особенностей сосудистого эндотелия у больных СД2 с вегетативной нейропатией при многофакторном анализе заслуживает внимания полученная связь ЭЗВД плечевой артерии с показателями ВРС: SDNN ($R=0,572$; $p<0,05$), LF/HF ($R=-0,581$; $p<0,03$). Данные показатели ВРС отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. В то же время достоверной связи между ЭЗВД ПА и параметрами ГО ($R=0,242$; $p<0,14$); TS ($R=0,283$; $p<0,15$) не установлено.

Таким образом, у больных СД+ желудочковые аритмии диагностировались чаще в сравнении с группой СД-, соответственно, 89,5% и 68,8%, $p<0,05$, ЖЭ высоких градаций (политопная, групповая, ранняя) преобладали у больных СД2 в сравнении с больными без СД2: 58,9% и 30,1%, $p<0,05$. При СД «болевого» точкой следует считать вегетативную кардиальную нейропатию, что обусловлено нарастанием явлений денервации сердца с вовлечением в патологический процесс сначала парасимпатических, а затем симпатических нервных волокон [20]. Нарушение углеводного тканевого обмена усугубляет гипоксические нарушения в миокарде, снижая его функциональную активность и жизнеспособность. Изучение ВРС и ТРС позволяет выявить неблагоприятный вегетативный фон, способный стать пусковым фактором для развития желудочковых тахиаритмий.

У больных с нарушением углеводного обмена изменения вегетативного равновесия характеризовались преимущественным доминированием симпатической активности: SDNN – $36,3\pm 2,3$ мс, LF/HF – $4,71\pm 0,48$ усл.ед., BB50 – $8,8\pm 2,6\%$. Мы установили связь значений начала и наклона турбулентности с показателем изменения ФВ ЛЖ, соответственно ($R=-0,497$; $p<0,05$), ($R=0,419$; $p<0,05$). Отмечена взаимосвязь абсолютных значений ГО и TS с показателями движения фиброзного кольца митрального клапана по данным тканевого доплера: с E'/A'

($R=0,527$; $p<0,05$), ($R=0,521$; $p<0,05$); с E/E' ($R=0,578$; $p<0,05$), ($R=0,543$; $p<0,05$). Установлена зависимость между показателями наклона турбулентности и показателями ВРС: SDNN ($R=0,563$; $p<0,01$) и LF/HF ($R=0,486$; $p<0,05$), что позволяет рассматривать патологические показатели ТРС как возможные предикторы неблагоприятных тахикардий.

Для профилактики аритмических осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа необходим комплексный подход в стратификации маркеров риска.

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

Различные виды ремоделирования (функциональное, морфологическое и электрическое) являются составляющими динамики патологического процесса при сердечно-сосудистых заболеваниях. В основе структурного ремоделирования миокарда выделяют гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток стенок сосудов, повышенное накопление коллагена в интерстиции, периваскулярный фиброз, уменьшение количества кардиомиоцитов вследствие апоптоза [155]. Структурно-функциональные нарушения в сердце рассматривают как дальнейшее прогрессирование заболевания и независимый негативный прогностический фактор. Существенное влияние на процессы ремоделирования ЛЖ оказывает СД2.

Электрофизиологическое ремоделирование обусловлено структурно-функциональными изменениями кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса и характеризуется специфическими электрокардиографическими феноменами [65]. Существует мнение о параллельности происходящих процессов, однако не исключается первостепенная роль именно процессов электрофизиологического ремоделирования.

По данным Фремингемского исследования, в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин. Внезапная смерть явля-

ется главным механизмом смерти (в 30-80% случаев) у больных с ХСН II-III функциональным классом. Однако в исследованиях Kindermann M. и др. [2008] не установлено достоверной зависимости от ФК ХСН. Наиболее важными предикторами внезапной сердечной смерти явились: ишемическая этиология ХСН (увеличение риска на 25,1%; $p < 0,05$), прием длительно действующих нитратов (увеличение риска на 35,1%; $p < 0,01$).

По мнению Барбараш О.Л. [2003], регистрация желудочковых аритмий имеет лишь вспомогательное значение, желудочковые аритмии просто отражают степень нарушения функции миокарда. Учитывая многофакторный генез проблемы электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), для совершенствования диагностики и прогнозирования степени риска необходим комплексный анализ параметров, отражающих функциональное состояние миокарда, взаимосвязь электрического и структурно-геометрического ремоделирования миокарда. Одним из направлений ее решения следует считать раннюю диагностику ЭНМ с помощью неинвазивных методов.

Цель исследования заключалась в анализе показателей электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа, определении значимости нарушения диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной дисфункции артерий в её формировании.

Механизмом re-entry (повторного входа импульса) объясняют ведущие причины тахиаритмий высоких градаций. Патофизиологический субстрат данного феномена обусловлен нарушением распространения фронта волны деполяризации в результате гетерогенности и фрагментации, отражением которых и являются поздние потенциалы желудочков (ППЖ).

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.

Высокая частота регистрации ППЖ у больных СД обусловлена как структурными изменениями кардиомиоцитов, гипертрофией и апоптозом, так и формированием фиброза миокарда с повышением диастолической жесткости и нарушением активной релаксации миокарда. Что и подтверждается данными анализа выявления ППЖ в основных группах и группах сравнения – таблица 5.7.

Таблица 5.7.

Частота регистрации нарушений сердечного ритма и ППЖ

Группа	Число больных	НРС n/%	ЖНР, в т.ч. n/%	ППЖ n/%
Контрольная группа	40	16/40	7/17,5	–
АГ+СД	48	47/97,9	38/79,2	7/14,6
АГ без СД	47	45/95,7	26/55,3	3/6,4
ИБС+АГ+СД	47	47/100	47/100	22/46,8
ИБС+АГ без СД	46	45/97,8	38/82,6	13/28,3

Примечание: НРС – нарушения ритма сердца, ЖНР – желудочковые нарушения ритма; n – число больных, имеющих данный признак; /% – процент от числа больных данной группы.

Частота регистрации замедленной фрагментации преобладала у больных ИБС+АГ при нарушении углеводного обмена (46,8%) в сравнении с больными ИБС+АГ без СД (28,3%), $p < 0,05$. Следует отметить, что наличие коронарной недостаточности усугубляет электрическую неоднородность миокарда, данное обстоятельство подтверждается достоверной разницей при анализе частоты ППЖ между основной группой I и основной группой II (соответственно, 14,6% и 46,8%; $p < 0,03$); группой сравнения I и группой сравнения II (соответственно, 6,4% и 28,3%; $p < 0,05$). Именно электрофизиологическая альтернация клеток и их мембран, связанная с ремоделированием после эпизода ишемии или перенесенного инфаркта миокарда, способствует формированию аритмогенного очага в зонах миокардиальной дисфункции.

Подтверждением значимости повторяющихся эпизодов ишемии на проведение электрических сигналов и формирование фрагментированной желудочковой активности могут служить данные анализа холтеровского мониторирования ЭКГ (таблица 5.8).

Таблица 5.8.

Анализ ишемических эпизодов и желудочковой экстрасистолии при холтеровском мониторировании ЭКГ 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 градации				
I - II, n	3	9*	3	15*
III, n	5	13*	4	9
IV-V, n	14	3*	6	1*

Примечание: БИМ – безболевая 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 больными основной группы II и группы сравнения II.

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, $p < 0,05$ (таблица 5.8.).

Максимальная глубина депрессии ST преобладала у больных с ППЖ+ в основной группе II и группе сравнения II, $p < 0,05$, при отсутствии значимых различий средней глубины ST. Величины ЧСС в начале эпизодов ишемии без значимого отличия у больных ИБС+АГ+СД при наличии ППЖ или отсутствии ППЖ, но отмечена тенденция к возникновению бессимптомной ишемии ST сегмента при более низком значении ЧСС у больных с поздними потенциалами. В группе сравнения II получена достоверная разница среднего ЧСС как при БИМ, так при БЭИМ – у больных ИБС+АГ с отсутствием ППЖ значение ЧСС значимо выше ($114 \pm 2,2$ уд/мин и $127 \pm 1,9$ уд/мин), чем у пациентов той же группы с наличием ППЖ, а так же пациентов группы АГ+ИБС+СД, $p < 0,05$.

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 ($R=0,557$; $p<0,05$).

Прослеживалась закономерность при проведении градаций ЖНР: ЖЭ III-V градаций чаще наблюдались у больных с ППЖ в основной группе II (ИБС+АГ+СД) и группе сравнения II (ИБС+АГ без СД) – рис. 5.2.

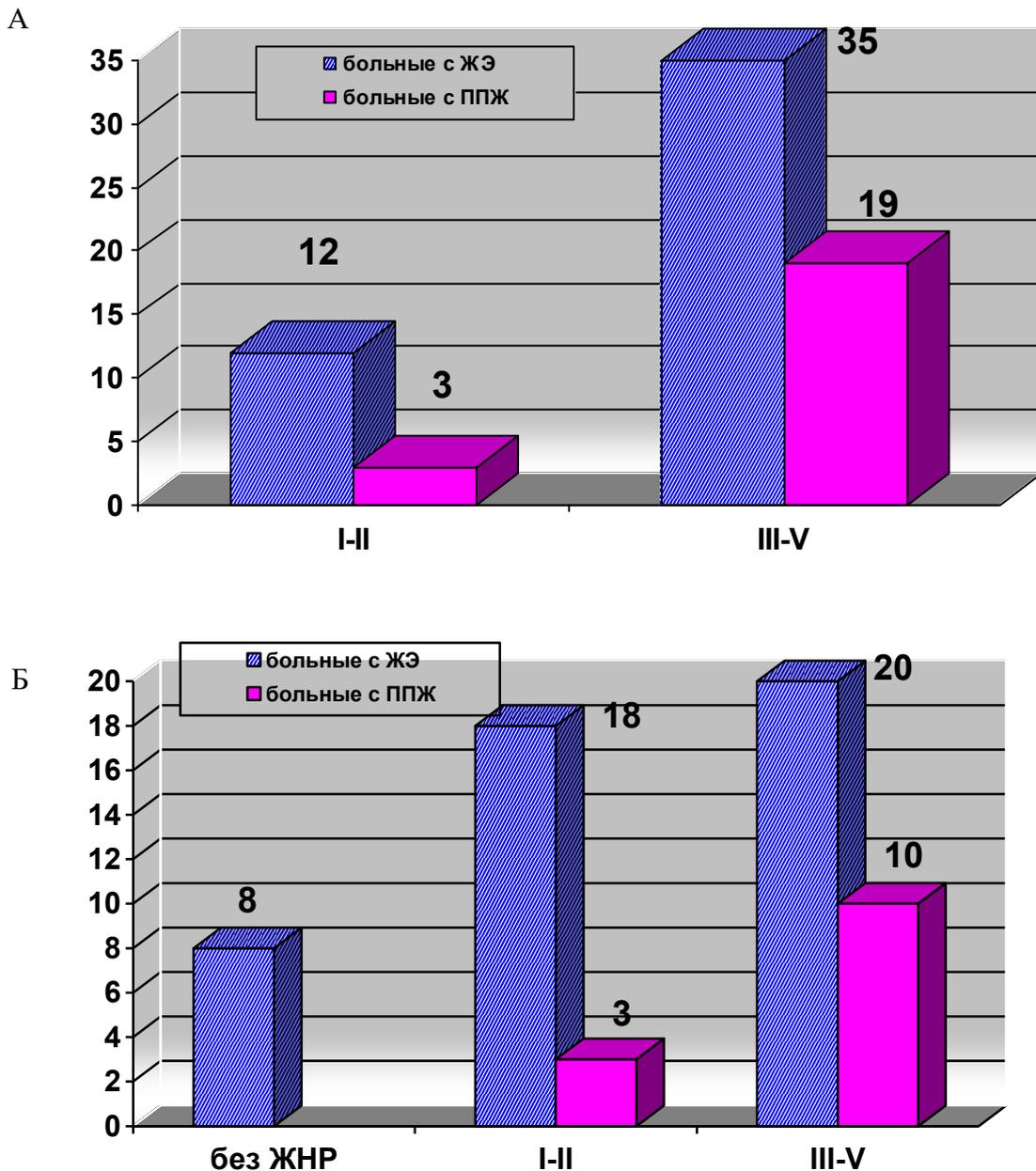


Рис. 5.2. Анализ желудочковой экстрасистолии по градациям и частота регистрации поздних потенциалов желудочков: А – в группе ИБС+АГ+СД; Б- в группе ИБС+АГ без нарушения углеводного обмена

Из 17 пациентов группы ИБС+АГ+СД, имеющих неблагоприятные в прогностическом плане ЖЭ, 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 желудочковой эктопической активности высоких градаций с продолжительностью низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS LAN Fd ($R=0,547$; $p<0,05$).

Заслуживают интерес данные частоты регистрации замедленной фрагментированной активности при различных вариантах структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка – таблица 5.9. Отметим преобладание ППЖ при концентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), $p<0,05$, при этом следует отметить, что частота ППЖ у больных СД2 и без нарушения углеводного обмена сопоставима: 34,5% и 36,3%. Сопоставима встречаемость замедленной фрагментации при эксцентрической гипертрофии ЛЖ, соответственно, 22,2% и 21%; при концентрическом ремоделировании ЛЖ, соответственно, 11,4% и 10,8%.

Таблица 5.9.

Частота поздних потенциалов сердца при вариантах структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка

Виды нарушения геометрии (n/n)	Больные СД+ с наличием ППЖ	Больные СД- с наличием ППЖ
Нормальная геометрия СД+/СД- (4/26)	2	1
Эксцентрическая гипертрофия СД+/СД- (27/19)	6	4
Концентрическое ремоделирование СД+/СД- (35/37)	4	4
Концентрическая гипертрофия СД+/СД- (29/11)	10	4

Несомненно, в процессе ремоделирования важна не только степень структурно-геометрической перестройки ЛЖ, но и функциональные нарушения, лежащие в основе изменения механической активности ЛЖ. Результаты нашего иссле-

дования позволяют утверждать, что при гипертрофических типах ремоделирования ЛЖ (концентрическая гипертрофия и эксцентрическая гипертрофия) более выражены проявления электрофизиологической неоднородности, что способствует большей частоте регистрации замедленной фрагментированной активности.

Структурные изменения кардиомиоцитов, запрограммированный апоптоз и вторичная гипертрофия, повышение диастолической жесткости и нарушение активной релаксации миокарда, реактивные изменения опорнотрофического остова, уменьшение диастолического наполнения и ремоделирование с сегментарными нарушениями структуры – все эти процессы, на наш взгляд, способствуют формированию электрической гетерогенности миокарда и обуславливают большую частоту регистрации поздних потенциалов сердца при прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ как у больных ИБС при наличии СД (при I типе ДДЛЖ – 9,1%, при III типе ДД ЛЖ – 81,8%, $\chi^2=8,6$, $p<0,05$), так и при отсутствии СД (при I типе ДДЛЖ – 9,8%, при III типе ДД ЛЖ – 66,7%, $\chi^2=4,3$, $p<0,05$) – таблица 5.10.

Таблица 5.10.

Частота поздних потенциалов сердца при различных типах нарушения диастолической функции левого желудочка

Больные	Типы нарушения диастолической функции левого желудочка		
	Аномальная релаксация	Псевдонормальный тип	Рестриктивный тип
Больные СД, n	55	29	11
в т.ч. с ППЖ, n/%	5/9,1*	8/27,6**	9/81,8
Больные без СД, n	51*	20	6
в т.ч. с ППЖ, n/%	5/9,8	4/20**	4/66,7°

Примечание: n – число больных, имеющих данный признак; /% – процент от числа больных данной группы; * – $p<0,05$ – различия показателей достоверны между больными с аномальной релаксацией и больными с псевдонормальным и рестриктивным типами; ** – $p<0,05$ – различия достоверны между больными с псевдонормальным типом и больными с рестриктивным типом; ° – $p<0,05$ – различия достоверны между группами больных СД+ и СД-.

Несомненная роль гликометаболических процессов в развитии и прогрессировании диастолических нарушений, обусловленных формированием гипертрофии под влиянием инсулинорезистентности и активацией процессов фиброза на фоне гипергликемии [314]. Именно гетерогенная активация волокон кардиомиоцитов и фрагментация деполяризации вследствие разделения миокардиальных

волокон фиброзной тканью лежит в основе большей частоты ППЖ при прогрессировании диастолической дисфункции: у больных ИБС+АГ+СД с рестриктивным типом ДД ЛЖ замедленная фрагментированная активность выявлена у 81,8% в сравнении с частотой выявления у больных ИБ+АГ без нарушения углеводного обмена (66,7%), $p < 0,05$.

Перспективным направлением изучения электрической нестабильности миокарда у пациентов СД является метод анализа интервала Q-T [39] и дисперсии интервала Q-T (QTd). До сих пор противоречивые мнения о данном ЭКГ-феномене: есть мнение о значимости QTd как маркера нестабильности электрофизиологических свойств миокарда и его увеличение ассоциируется с повышенным риском возникновения опасных аритмий у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [302], однако данные Goldberger J.J. и др. [2002] не подтверждают наличие связи между прогнозом и интервалом Q-T.

Результаты собственных данных по анализу интервала Q-T у больных СД2 представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11.

Количественные показатели интервала Q-T

Показатели	Группа СД- (n=93)	Группа СД+ (n=95)	Контрольная группа (n=40)	p
Q-T, мс	394±9,5	425±7,6	382±6,5	$P_{СД+ -СД-} < 0,05$ $P_{СД+ -КГ} < 0,03$ $P_{СД- -КГ} < 0,05$
Q-Tс, мс	409±8,2	432±7,9	388±6,3	$P_{СД+ -СД-} < 0,05$ $P_{СД+ -КГ} < 0,05$ $P_{СД- -КГ} < 0,05$
dQTс, мс	37±8,4	45±4,9	32±5,2	$P_{СД+ -СД-} < 0,05$ $P_{СД+ -КГ} < 0,05$ $P_{СД- -КГ} - нд$

Примечание: Q-Tс – скорректированный интервал Q-T; dQTс – дисперсия скорректированного интервала Q-T.

У больных СД+ преобладала средняя длительность скорректированного на частоту сердечных сокращений интервала QT (QTс) в сравнении с аналогичным показателем в группе СД- и в контрольной группе. Количество больных с удлинением интервала QTс (более 440 мс) достоверно выше при наличии СД 2 (37;

38,9%) по сравнению с группой без СД (21; 22,6%) и лицами контрольной группы (2; 5%), $p < 0,05$. Достоверно выше в группе СД+ частота выявления лиц с $dQTc$ более 50 мс (28; 29,5%) в сравнении с таковой у пациентов СД- (6; 6,4%) и контрольной группой (0; 0%). Получена убедительная положительная корреляционная связь длительности интервала QTc с показателем $HbA1c$ ($R=0,58$, $p < 0,05$).

Заслуживают интерес данные по оценке скорректированного интервала Q-T (QT_c) и дисперсии интервала Q-T (QT_d) у больных II основной группы и II группы сравнения – рис 5.3., рис 5.4. Частота лиц с скорректированным Q-T интервалом более 440 мс и дисперсией скорректированного Q-T интервала более 50 мс (соответственно: 59,6% и 46,8%) преобладала у пациентов АГ+ИБС+СД, $p < 0,05$.

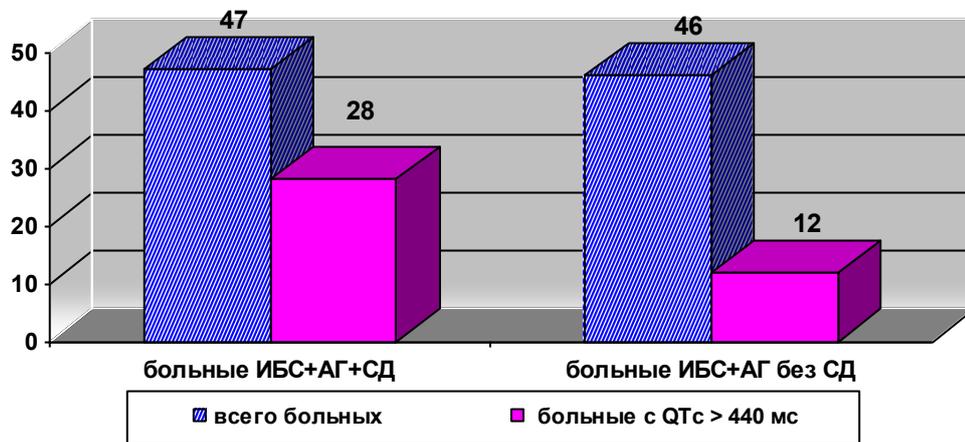


Рис. 5.3. Число больных с скорректированным интервалом Q-T более 440 мс в группе ИБС+АГ+СД и в группе ИБС+АГ без нарушения углеводного обмена

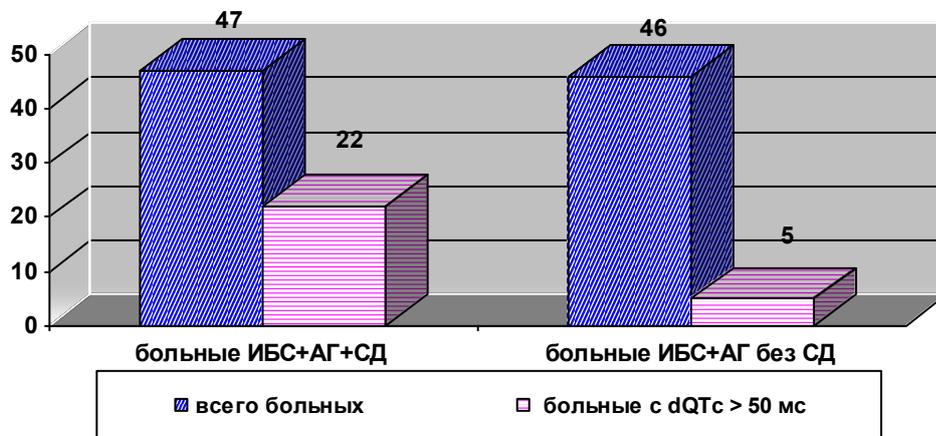


Рис. 5.4. Число больных с дисперсией скорректированного интервала Q-T более 50 мс в группе ИБС+АГ+СД и в группе ИБС+АГ без нарушения углеводного обмена

В собственном исследовании анализ длительности интервала Q-T показал, что у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа (основная группа II) имеются нарушения процессов реполяризации миокарда в большей степени, чем у пациентов с АГ+СД (основная группа I), достоверна разница по частоте выявления лиц с удлинением QT_c (соответственно: 59,6% и 18,8%) и дисперсии QT_d (соответственно: 46,8% и 12,5%), p<0,05. В ходе анализа QT_d в группах с наличием ИБС установлена зависимость с показателями ХМЭКГ: продолжительностью СИМ (R=0,614; p<0,05), продолжительностью бессимптомной ишемии миокарда (R=0,598; p<0,05).

Представляет интерес анализ QT_c и дисперсии QT_c у больных ИБС с нарушением углеводного обмена в зависимости от варианта диастолической дисфункции левого желудочка (таблица 5.12.).

Таблица 5.12.

Анализ QT интервала у больных основной группы II (ИБС+АГ+СД) с различными вариантами диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель	Варианты диастолической дисфункции		
	тип аномальной релаксации	псевдонормальный тип	рестриктивный тип
Число больных, n	21	15	11
RRNN, мс	778 ± 92	840 ± 94	692 ± 132
QT _c , мс	405,5 ± 5,2*	422,3 ± 2,6**	450,2 ± 5,4**
dQT _c , мс	39,7 ± 2,7*	49,6 ± 3,3	64,2 ± 3,1**

Примечание: RRNN – продолжительность интервалов R-R между синусовыми сокращениями, QT_c – скорректированный интервал Q-T, dQT_c – дисперсия скорректированного интервала Q-T; * – p<0,001 – разница достоверна между I и III группами, ** – p<0,05 – разница достоверна между I и II группами.

При рестриктивном типе ДДЛЖ величина длительности интервала QT_c и его дисперсии превосходили референтный диапазон, соответственно 450,2±5,4 и 64,2±3,1мс, при достоверном различии с аналогичными показателями у больных с нарушением диастолической функции ЛЖ по типу аномальной релаксацией, при p<0,001.

У больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции доля лиц с интервалом QT_c более 440 мс (81,8%) и дисперсией QT_c более 50 мс (72,7%) была достоверно выше по сравнению с данными у пациентов с псевдонормальным ти-

пом (соответственно, 60% и 53,3%) и типом аномальной релаксации (соответственно 47,6% и 28,6%), $p < 0,05$. Есть основания предполагать, что в условиях сохраняющихся и/или нарастающих проявлений хронической коронарной недостаточности у больных СД2 при прогрессировании диастолической дисфункции нарастают процессы электрического ремоделирования сердца с негетогенным изменением волн реполяризации.

В исследовании Veglio M. и др. [2004] у пациентов с СД 2-го типа удлинение корригированного интервала QT более 460 мс ассоциировалось с 2-кратным увеличением смертности. По мнению Ziegler D. и др. [2008], асинхронизм реполяризации желудочков, электрокардиологическим маркером которого является удлинение интервала QTc, позволяет оценивать его роль в качестве субстрата для развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР).

При изучении Q-T интервала в основной группе II (ИБС+АГ+СД) статистически достоверна разница показателя дисперсии QTc, полученная у больных, имевших ЖНР высоких градаций – IV-V градации (n=17) – $62,5 \pm 4,2$ мс. Статистически значимая разница была отмечена при анализе значений dQTc у больных с ЖНР I-II градации (n=12) с больными с ЖНР III (n=18) и больными с ЖНР IV-V градаций (n=17), соответственно $35,8 \pm 2,9$ мс, $48,3 \pm 3,4$ мс и $62,5 \pm 4,2$ мс, $p < 0,05$.

Коэффициент корреляции между QTd и градациями ЖНР ($r=0,6642$, $p < 0,001$) подтверждает значимость увеличения асинхронности процессов реполяризации в создании условий для прогностически неблагоприятных аритмий.

Корреляционная связь показателя негетогенности процессов реполяризации (dQTc) с параметрами замедленной фрагментированной активности: RMS ($R=0,4637$, $p < 0,05$), LAN Fd ($R=0,4132$, $p < 0,05$) HF QRS-Dauer ($R=0,5574$, $p < 0,05$) доказывает патогенетическую взаимосвязь негетогенности процессов реполяризации и деполяризации в формировании патофизиологического субстрата электрической нестабильности миокарда.

Несомненно, в последние годы СД рассматривается в виде наиболее ранней причины развития нарушений диастолической функции левого желудочка, патогенетическое значение в механизмах которой принадлежит нарушению динами-

ческого равновесия с преобладанием жирнокислотной системы над гликолизом в энергообеспечении кардиомиоцита на фоне инсулинорезистентности. Однако, учитывая частое сочетание СД с АГ и ИБС, помимо процессов «метаболической» ишемии присоединяются процессы «анатомической» ишемии. В условиях дефицита макроэргических соединений развивается компенсаторная гипертрофия миокарда, что в свою очередь сопровождается нарушением процесса диастолического расслабления левого желудочка, способствует повышению жесткости миокарда. Все эти процессы дезинтегрируют электрофизиологическую деятельность ионных каналов кардиомиоцитов, повышая электрическую активность. У всех больных СД+ИБС+АГ (100%) отмечены желудочковые нарушения ритма с преобладанием ЖЭ III градации (38,3%) и ЖЭ IV-V градации (36,2%) в сравнении с другими группами, $p < 0,05$.

При оценке ЖНР с геометрическими моделями ЛЖ отметили преобладание ЖЭ III-V градаций при концентрической гипертрофии ЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ как у больных с наличием СД2, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Нейрогенная регуляция сердца в связи с диабетической вегетативной нейропатией имеет особые изменения. У больных с нарушением углеводного обмена диагностированы нарушения нейрогуморальной регуляции, характеризующиеся преимущественным доминированием симпатической активности в дисбалансе вегетативных влияний: SDNN – $36,3 \pm 2,3$ мс, LF/HF – $4,71 \pm 0,48$ усл.ед., VB50 – $8,8 \pm 2,6\%$. Установлена зависимость между показателями наклона турбулентности и показателями ВРС: SDNN ($R=0,563$; $p < 0,01$) и LF/HF ($R=0,486$; $p < 0,05$). Отмечена корреляционная связь начала турбулентности с количеством и продолжительностью эпизодов БИМ ($R=0,526$, $p < 0,05$; $R=0,632$, $p < 0,03$).

Нарушение диастолической функции является наиболее ранним доклиническим маркером повреждения миокарда, однако играет значимую роль в позднем прогнозировании при прогрессировании сердечной недостаточности. В качестве предикторов неблагоприятных в прогностическом плане аритмий при диастолической дисфункции ЛЖ выступают ППЖ и дисперсия QT интервала. Структур-

ные изменения кардиомиоцитов при прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ способствовали увеличению частоты выявления ППЖ как у больных АГ+ИБС+СД (при I типе ДДЛЖ – 9,1%, при III типе ДД ЛЖ – 81,8%, $\chi^2=8,6$, $p<0,05$), так и при отсутствии СД (при I типе ДДЛЖ – 9,8%, при III типе ДД ЛЖ – 66,7%, $\chi^2=4,3$, $p<0,05$).

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

Корреляционная связь показателя негомогенности процессов реполяризации (dQT_c) с параметрами замедленной фрагментированной активности: RMS ($R=0,4637$, $p<0,05$), LAN Fd ($R=0,4132$ $p<0,05$) HF QRS-Dauer ($R=0,5574$, $p<0,05$), а так же градациями ЖНР ($r=0,6642$, $p<0,001$) подтверждает патогенетическую взаимосвязь данных показателей и необходимость использования в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда у больных с нарушением углеводного обмена.

ППЖ, составляя основной патофизиологический субстрат механизма повторного входа импульса, достоверно чаще зафиксированы у пациентов с ЖЭ высоких градаций. Отмечена связь желудочковой эктопической активности высоких градаций с продолжительностью замедленной фрагментированной активности LAN Fd ($R=0,547$; $p<0,05$), продолжительностью фильтрованного комплекса HF QRS-Dauer ($R=0,594$; $p<0,05$).

Полученные данные исследования указывают на связь анатомо-морфологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик, в зонах миокардиальной дисфункции электрофизиологическая альтернация клеток и их мембран способствует развитию электрической нестабильности сердца.

5.3. Программа оценки риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности

Нами 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). Программа на основе многофакторного анализа с учетом комбинации показателей неинвазивных методов функциональной диагностики позволяет формировать сравнительно однородные по прогнозу группы больных с целью превентивных профилактических мероприятий, для стратификации группы высокого риска неблагоприятного прогноза, коррекции лечения, решения экспертных вопросов, в том числе по отбору пациентов на инвазивные исследования и хирургическое лечение.

Риск развития электрической нестабильности миокарда оценивали по балльной системе: при сумме баллов менее 5 – низкий риск, 6-9 баллов – средний, 10-15 – высокий, 16 и более – очень высокий.

Переменные, вошедшие в модель: расчетный показатель ремоделирования ЛЖ, соотношение E/E' , начало турбулентности (ТО), наклон турбулентности (TS), продолжительность фильтрованного комплекса (HF QRS-Dauer), продолжительность скорректированного интервала QT (QT_c), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).

Корреляционный анализ показал наличие сильной достоверной зависимости критерия риска электрической нестабильности миокарда от всех рассматриваемых параметров, кроме показателя начала турбулентности ТО, с которым была отмечена умеренная связь (таблица 5.13).

Следующим этапом стало построение непосредственно модели для критерия риска развития электрической нестабильности миокарда методом пошагового регрессионного анализа. Коэффициенты модели (B) для факторов, включенных в модель, и их значимость даны в таблице 5.14.

Таблица 5.13.

Результаты корреляционного анализа

Пара переменных	Ранговые корреляции Спирмена ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$			
	Число набл.	Спирмена R	t(N-2)	p-уровень
Риск & Расчетный показатель ремоделирование ЛЖ	85	0,702256	8,07418	0,000001
Риск & E/E'	85	0,787183	10,44780	0,000001
Риск & TO	85	0,473183	4,39651	0,000040
Риск & TS	85	0,708365	8,21455	0,000001
Риск & HF QRS-Dauer	85	0,797355	10,81443	0,000001
Риск & QTc	85	0,720659	8,50848	0,000001
Риск & HbA1c	85	0,688648	7,77392	0,000001

Таблица 5.14.

Результаты регрессионного анализа

N=85	Итоги Гребневой регрессии для зависимой переменной: РИСК I=0,10000 R= 0,98549598 R2= 0,97120233 Скоррект. R2= 0,96789768 F(7,61)=293,89 p<0,0000 Станд. ошибка оценки: 0,71761					
	БЕТА	Станд.ош. БЕТА	B	Станд.ош. B	t(64)	p-уров.
Св.член			0,065374	0,387030	0,168912	0,866425
Расчетный показатель ремоделирования ЛЖ	0,192683	0,025630	0,985026	0,131025	7,517821	0,000001
E/E'	0,143076	0,032786	1,253875	0,287330	4,363881	0,000050
TO	0,159260	0,022787	0,988930	0,141498	6,989029	0,000001
TS	0,231293	0,025442	0,920500	0,101255	9,090882	0,000001
HF QRS-Dauer	0,237855	0,027005	0,962965	0,109331	8,807770	0,000001
QTc	0,214709	0,029076	0,896205	0,121367	7,384282	0,000001
HbA1c	0,192995	0,026707	0,931057	0,128840	7,226437	0,000001

В таблице 5.15 приведены данные по степени влияния факторов на критерий развития риска электрической нестабильности миокарда исходя из величины стандартизированных коэффициентов регрессии БЕТА.

Таблица 5.15.

Степень влияния факторов на критерий риска

Фактор	БЕТА	Степень влияния $K_j, \%$
Расчетный показатель ремоделирования ЛЖ	0,192683	13,640800
E/E'	0,143076	10,128922
TO	0,159260	11,274652
TS	0,231293	16,374156
HF QRS-Dauer	0,237855	16,838706
QTc	0,214709	15,200109
HbA1c	0,192995	13,662888

Модель определения риска электрической нестабильности хронической у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности имеет вид:

$$y = 0,9850 \times x_1 + 1,2539 \times x_2 + 0,9889 \times x_3 + 0,9205 \times x_4 + 0,9630 \times x_5 + 0,8962 \times x_6 + 0,9311 \times x_7 + 0,0654 \quad (10)$$

В данной формуле:

X_1 – расчетный показатель ремоделирования ЛЖ (при нормальной геометрии ЛЖ – $X_1=0$, при концентрическом ремоделировании ЛЖ – $X_1=1$, при эксцентрической гипертрофии ЛЖ – $X_1=2$, при концентрической гипертрофии ЛЖ – $X_1=3$);

X_2 – соотношение E/E' (при $E/E' < 8$ – $X_2=0$, при $8 \leq E/E' \leq 15$ – $X_2=1$, при $E/E' > 15$ – $X_2=2$);

X_3 – начало турбулентности ($TO \leq 0$ – $X_3=0$, $TO > 0$ – $X_3=2$);

X_4 – наклон турбулентности ($TS \geq 2,5$ мс/RR – $X_4=0$, $TS < 2,5$ мс/RR – $X_4=2$);

X_5 – продолжительность фильтрованного комплекса QRS (HF QRS-Dauer ≤ 114 мс – $X_5=0$, HF QRS-Dauer > 114 мс – $X_5=2$);

X_6 – продолжительность скорректированного интервала QT ($QTc < 450$ мс – $X_6=0$, $QTc \geq 450$ мс – $X_6=2$);

X_7 – уровень гликированного гемоглобина ($HbA1c < 7\%$ – $X_7=1$, $7\% \leq HbA1c \leq 8\%$ – $X_7=2$, $HbA1c > 8\%$ – $X_7=3$).

В таблице 5.16. приведены результаты дисперсионного анализа полученной регрессионной модели и оценки ее информативности. Вклад факторов, включенных в модель (Регресс.= 1059,399), составляет 97,0% от общей суммы квадратичных отклонений параметра Y , а часть вклада (3,0%) вносят неучтенные (случайные) факторы (Остатки = 31,413), что свидетельствует об информационной способности модели. По величине F-критерия $F=293,89$ с уровнем значимости $p=0,00000$ модель можно считать высоко значимой и достоверной.

Таблица 5.16.

Результаты дисперсионного анализа

	Сумма квадр.	сс	Средн.квadr.	F	p-уровень
Регресс.	1059,399	7	151,3427	293,8896	0,000001
Остатки	31,413	61	0,5150		
Итого	1090,812				

Таким образом, у больных СД2 при диастолической сердечной недостаточности изменения показателей, характеризующих показатель ремоделирования ЛЖ, соотношение E/E', начало и наклон турбулентности, продолжительность фильтрованного комплекса QRS, продолжительность скорректированного интервала QT, уровень гликозилированного гемоглобина позволяют персонализировать оценку риска электрической нестабильности миокарда. Модель риска имеет высокую информационную значимость (коэффициент детерминации $R^2=0,97120233$) и статистическую ценность ($F(7,61)=293,89$; $p<0,000$).

ГЛАВА 6

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Современные стратегии ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) базируются на концепции стратификации индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений и применении всего арсенала средств, соответствующих как степени риска, так и достижению индивидуальных целей для каждого больного [385]. Объединённые Рекомендации Европейского общества по предотвращению ССЗ [2012] рассматривают больных СД с одним фактором риска как группу очень высокого риска, а всех остальных больных СД – как группу высокого риска [312]. У данной категории больных необходима коррекция всех обратимых факторов риска (гипергликемии, дислипидемии), сопутствующих клинических состояний и повышенного АД как такового (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [136].

Особое значение при лечении больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском приобретает блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с использованием ингибиторов АПФ (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) [307]. Необходимость медикаментозной блокады РААС является общепризнанной клинической тактикой ведения больных с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском с целью предупреждения развития сосудистых и органных повреждений или достижения их максимально возможного регресса [145]. Обоснованным является расширение показаний к назначению АРА, которые шагнули за рамки класса антигипертензивных препаратов и доказали свою способность улучшать прогноз пациентов, оказывая положительное влияние на различных этапах кардиоренального континуума [72].

Однако, несмотря на достаточно широкое применение АРА в клинической практике, проблема оптимизации антигипертензивной терапии на основе АРА до

конца не изучена, что делает актуальным дальнейшее изучение данной группы препаратов с учетом прогностического влияния на основные маркеры кардиоваскулярного риска.

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

СД и АГ – две стороны одной монеты, обладающие взаимоусиливающим влиянием на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено повышение сердечно-сосудистого риска при СД2 в два раза у мужчин, в три раза – у женщин, наличие АГ дополнительно повышает этот риск четырёхкратно [235, 301].

Крупномасштабное рандомизированное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) показало, что жесткая антигипертензивная терапия на 14% снижает общую смертность и на 18% – риск сердечно-сосудистой смертности, на 14% снижается вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений и на 21% почечных осложнений [322].

У больных диабетом рекомендуется и можно использовать все классы антигипертензивных препаратов, но, возможно, предпочтение блокаторам РААС, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии [класс доказательности – I, уровень – A, ESH/ESC, 2013]. Практическим врачам подчас необходима объективизация целесообразности применения АРА не только в аспекте антигипертензивного эффекта, но и в аспекте эффективного влияния на суточный профиль артериального давления (АД), эндотелиальную функцию, структуру ишемии миокарда, метаболические параметры у пациентов, страдающих СД2 с сопутствующими АГ и ИБС.

Нами проведена динамика клинических, гемодинамических параметров показателей вазомоторной функции эндотелия артерий и метаболических факторов на фоне 40-недельной терапии антагонистами ангиотензина II у пациентов основной группы I (АГ+СД2). После 2-недельного периода «отмывания препаратов» пациенты АГ+СД2 разделены на 2 подгруппы: в подгруппе 1 (n=23 человека) в

качестве гипотензивного препарата использовали блокатор рецепторов ангиотензина II, бифениловый производный тетразола – лозартан (препарат Козаар[®], фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария). В подгруппе 2 (n=25 человека) в качестве гипотензивного средства использовали шестой представитель сартанов – селективный блокатор ангиотензиновых рецепторов – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал[®], фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия). В начале лечения подгруппы были сопоставимы по количеству больных (n=24), но в связи с развитием стойкого кашлевого рефлекса на прием козаара один пациент был переведен в подгруппу лечения кардосалом (глава 2).

Эффективность лечения контролировали по динамике клинических и гемодинамических показателей, показателей вазомоторной функции эндотелия. Клинико-инструментальные исследования проводили исходно, на 24-й неделе и в конце 40-недельного периода лечения.

В подгруппе 1 (+лозартан) субъективное улучшение отмечали 17 из 23 пациентов (74%), у 6 (26%) пациентов сохранялись жалобы на головную боль и снижение работоспособности. В подгруппе 2 (+олмесартан) все 25 пациентов прошли полный курс лечения препаратом. 23 (92%) из 25 больных отмечали улучшение субъективного состояния на фоне хорошей переносимости и высокой приверженности к лечению.

Лечение лозартаном по данным клинического измерения АД во время контрольных явок к концу 4-й недели сопровождалось нормализацией САД у 6 (26%) больных и ДАД у 7 (30,4%) больных – рис. 6.1.

Повышение суточной дозы препарата до 100 мг увеличивало количество больных, ответивших на лечение нормализацией АД, до 13 (60,8%) человек по систолическому АД и до 15 (65,2%) человек по диастолическому АД. К концу 8-й недели лечения, пациентам, не достигшим целевого уровня АД добавлялся гидрохлортиазид (Гизаар), что способствовало достижению целевого уровня АД у 20 (87%) больных по САД и у 21 (91%) по ДАД к 16-неделе лечения, причем в 2 случаях отмечался феномен «ускользания». По окончании лечения средний уровень офисного САД и ДАД снизился соответственно с $156,4 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $136,0 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и с $89,2 \pm 6,7$ мм рт.ст. до $81,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

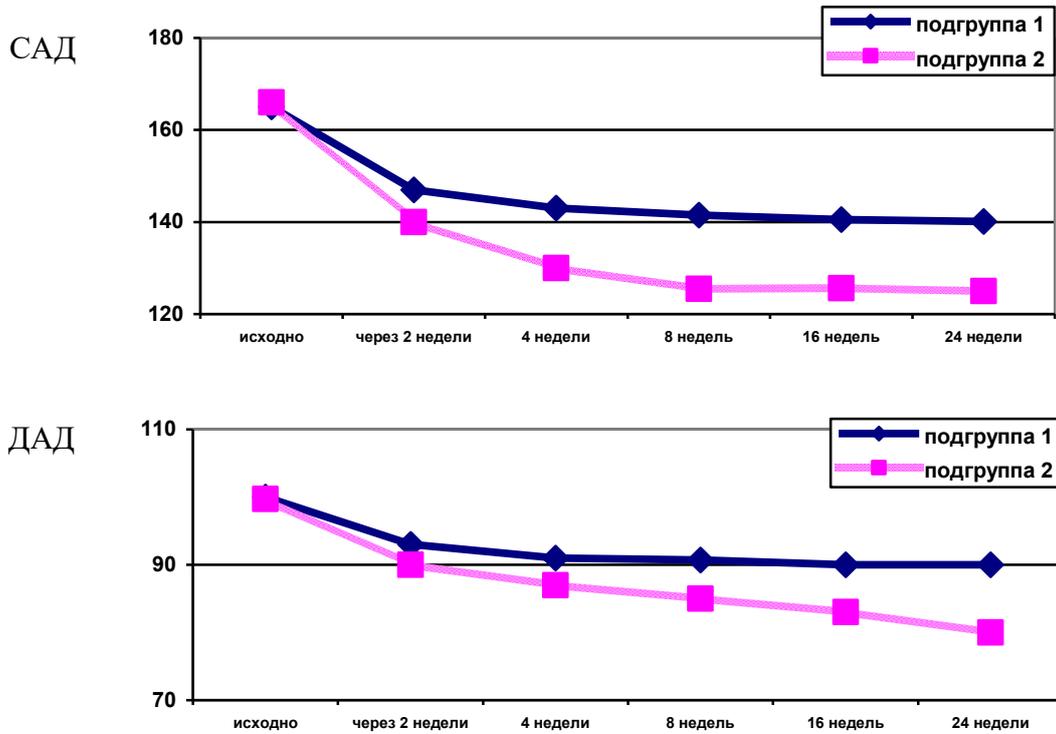


Рис. 6.1. Динамика офисного САД и ДАД у больных на фоне терапии лозартаном (подгруппа 1) и олмесартаном (подгруппа 2)

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; данные представлены в мм рт.ст.

В подгруппе 2 олмесартан в дозе 10 мг/сут обеспечил подобно лозартану снижение САД у 3 (13%) пациентов и ДАД у 4 (17,4%) пациентов, на олмесартане в дозе 20 мг/сут получено достижение целевого уровня у 7 (30%) по САД и 8 (34,8%) по ДАД, однако данный эффект отмечен раньше, чем на лозартане (к концу 2-й недели) с четкой тенденцией к стабилизации к концу 4-й неделе лечения. Вместе с тем, на 8-й неделе в связи с увеличением у 8 пациентов дозы олмесартана до 40 мг/сут и добавлением у 7 пациентов гидрохлотиозида достижение целевых значений САД достигнуто у 23(90%) человек и ДАД у 24 (96%) пациентов, $p < 0,05$. При этом раньше, чем на лозартане к 12-й неделе отмечался стабильный гипотензивный эффект. По окончании лечения средний уровень офисного САД и ДАД снизился соответственно с $155,6 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $129,1 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и с $89,5 \pm 5,7$ мм рт.ст. до $78,2 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Данные суточного мониторинга артериального давления представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1.

Динамика показателей СМАД у больных СД 2 и АГ на фоне проводимой терапии (исходно и через 40 недель терапии)

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

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии, ** – различия достоверны – $p < 0,05$ через 40 недель лечения.

Исходно по данным СМАД зарегистрировано повышение среднесуточных САД и ДАД (в 1 подгруппе 154,3±8,7 мм рт.ст. и 89,2±7,1 мм рт.ст, во 2 подгруппе с олмесартаном 154,5±8,5 мм рт.ст и 89,4±6,7 мм рт.ст.) при выраженном индексе времени гипертензии за сутки: в 1 подгруппе – ИВСАД 78,9±4,7% и ИВДАД 67,5±2,8%, во 2 подгруппе – ИВСАД 80,3±4,9% и ИВДАД 65,8±4,5%. Нами отмечено повышение уровня таких независимых маркеров поражения органов-мишеней, как вариабельность АД (ВАР) и скорость утреннего подъема АД: в 1 подгруппе – суточная ВАРСАД 20,9±2,7, ВАРДАД 15,3±2,2 мм рт.ст. и скорость утреннего подъема – САД 28,2±3,9, ДАД – 17,5±4,3 мм рт.ст; во 2 подгруппе – суточная ВАРСАД 21,3±1,5, ВАРДАД 15,6±2,7 мм рт.ст. и скорость утреннего подъема САД – 29,4±3,5, ДАД – 17,9±4,2 мм рт.ст.

Суточная периодичность колебаний АД – циркадный ритм, одна из важнейших характеристик хронобиологической структуры АД и в настоящее время рассматривается как хорошо документированный фактор риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений [203]. При оценке циркадного ритма у пациентов СД2 и АГ патологический профиль диагностирован в 1 подгруппе у 18 (78,3%) больных и во 2 подгруппе – у 20 (80%) пациентов. По выраженности исходного суточного профиля больные распределились следующим образом: отсутствие физиологического снижения уровня АД в ночное время («нон-дипперы») выявлено в 14 (60,9 %) случаях в 1 подгруппе и в 15 (60%) случаях во 2 подгруппе; патологический циркадный биоритм АД в виде ночной гипертензии отмечен в 4 (17,4%) случаях в подгруппе 1 и в 5 (20%) случаях во подгруппе 2 (рис. 6.2.).

К концу 40-й недели лечения улучшение показателей офисного АД сопровождалось положительной динамикой циркадного биоритма АД. Данные СМАД исходно и через 40 недель терапии в анализируемых группах представлены в таблице 6.1., рис. 6.3.

При межгрупповом сравнении динамика количественных значений в группе +олмесартан (САД₂₄ 129,1±3,3 мм рт.ст., ДАД₂₄ 78,2±4,1 мм рт.ст., срСАДдень 131,2±3,2, срДАДдень 81,7±1,5, срСАДночь 119,7±2,3, срДАДночь 68,6±1,7 мм рт.ст.) достоверно выше, чем в группе +лозартан (САД₂₄ 137,2±2,5 мм рт.ст., ДАД₂₄ 81,2±3,5 мм рт.ст., срСАД день 139,4±3,2, срДАД день 83,4±2,4, срСАД ночь 127,2±2,3, срДАД ночь 73,2±2,5 мм рт.ст.), $p < 0,05$.

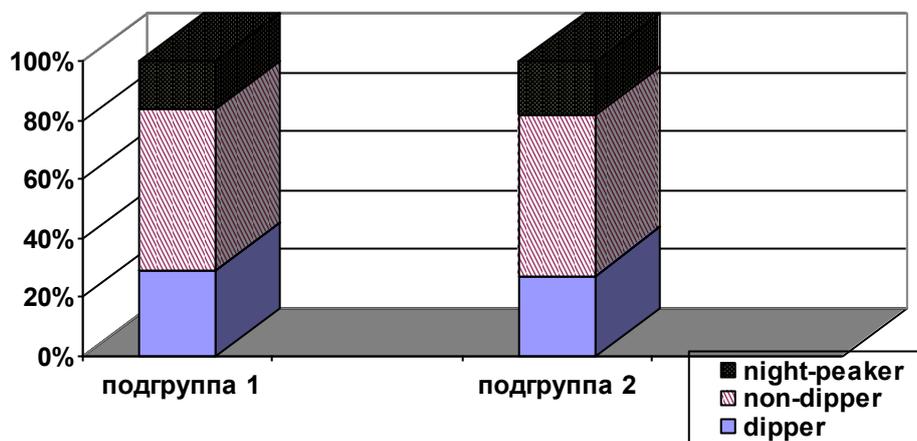


Рис. 6.2. Исходные варианты суточных профилей АД у больных СД 2 в сочетании с АГ
Примечание: подгруппа 1 (+лозартан), подгруппа 2 (+олмесартан).

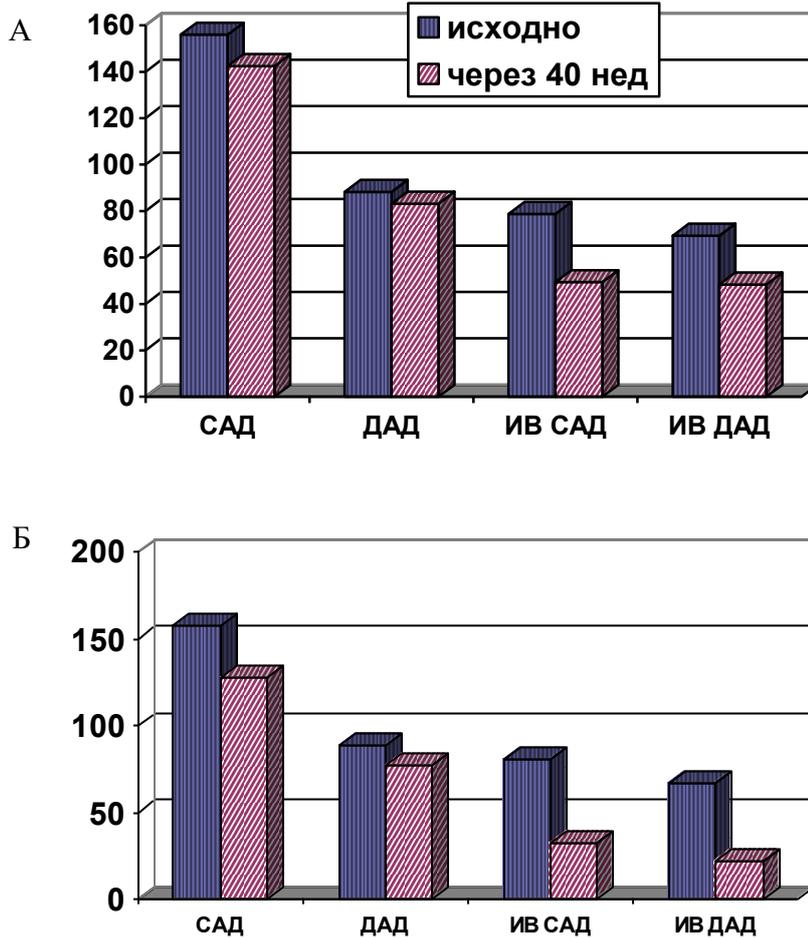


Рис.6.3. Динамика показателей СМАД на фоне курсовой терапии в группах пациентов
Примечание: А – в 1 подгруппе (+лозартан), Б – во 2 подгруппе (+олмесартан).

Исходно, показатели «гипертонической нагрузки» в виде ИВСАД (ИВСАД за 24 часа в 1 подгруппе – $78,9 \pm 4,7\%$, ИВСАД во 2 подгруппе – $80,3 \pm 4,90$) и ИВДАД (ИВ ДАД за 24 часа – $67,5 \pm 2,8\%$ в группе +лозартан, ИВДАД за 24 часа – $65,8 \pm 4,5\%$ в группе +олмесартан) превышал нормативные значения в дневные и ночные часы, что более точно, чем средние значения АД свидетельствовало о гипербарической нагрузке на органы-мишени, указывало на стабильное повышение АД в течение суток. На фоне лечения олмесартаном наблюдалось постепенное снижение индекса времени гипертензии, и к концу наблюдения зарегистрировано ($p < 0,05$) уменьшение индекса времени по САД и ДАД в период бодрствования на 60,4% и 64,3%, в ночные часы – на 65% для ИВСАД и на 67,8% для ИВДАД; в подгруппе +лозартан динамика ИВСАД и ИВДАД в дневной период составила 44,2% и 40,4%, в ночные часы – 46% для ИВСАД и 41,7% для ИВДАД.

Поскольку физиологические реакции в организме человека жестко подчинены циклу «сон-бодрствование» – утреннее повышение АД и ЧСС – феномен, свойственный как лицам с нормальным уровнем АД, так и больным АГ [149]. Однако у больных СД2, в силу имеющихся патологических изменений сосудистой стенки, высокой гиперсимпатикотонии на фоне гиперинсулинемии и автономной нейропатии, резкое повышение АД может сыграть неблагоприятную роль в развитии утренних осложнений гипертонии. Курсовое лечение олмесартаном позволило обеспечить коррекцию данных нарушений с достоверным снижением величины утреннего подъема (ВУП) САД на 50%, ДАД – на 52,3%, скорости утреннего подъема (СУП) САД на 66,6%, ДАД на 62,5%. У пациентов группы +лозартан динамика ВУП САД – 43%, ДАД – 47,5%; СУП – 52,4% для САД, 54,8% для ДАД.

Анализировали параметр вариабельность АД, который, по мнению Hansen W.T. и др. [2009], представляется маркером поражения органов-мишеней. Лечение лозартаном и олмесартаном сопровождалось достоверным снижением параметров суточной вариабельности САД к концу 40 недели лечения, между группами статистически значимых различий не отмечено (ВАР САД в группе +олмесартан – $16,5 \pm 1,8$ мм рт.ст, в группе +олмесартан $15,8 \pm 1,5$ мм рт.ст.). Однако установлены различия показателей вариабельности ДАД ($8,9 \pm 1,1$ мм рт.ст в группе +олмесартан, $13,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. в группе +лозартан), $p < 0,05$.

Положительная динамика параметров гипертонической нагрузки, ВАР САД и ДАД способствовали нормализации суточного профиля АД. У пациентов группы +олмесартан положительная коррекция суточного профиля АД отмечена у 68% больных (94,4% от количества больных с нарушенным циркадным индексом). Произошло увеличение благоприятного в плане прогноза варианта циркадного ритма «диппер» – 84% (21) пациентов; снижение числа нон-дипперов составило 16% (4) пациентов, найт-пиккеры не регистрировались. На фоне терапии лозартаном восстановление суточного профиля – в 56,5% наблюдений (72,2% от количества больных с изначально нарушенным ритмом АД), при этом сохранение профиля «нон-диппер» отмечалось у 17,4% (n=4), «найт-пиккер» – у 4,4% (n=1) пациентов – рис. 6.4.

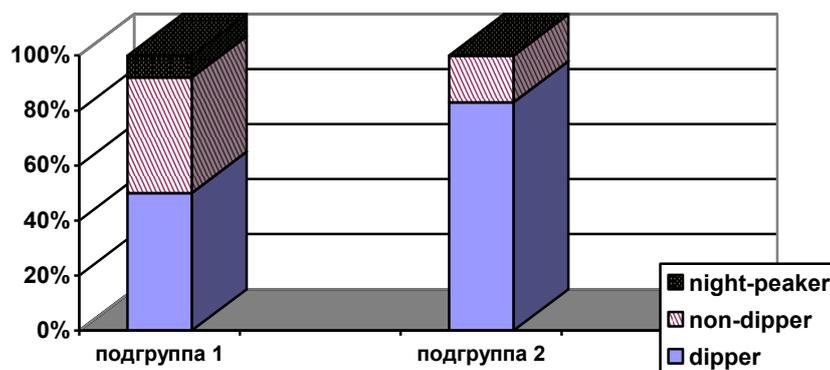


Рис. 6.4. Динамика суточных профилей АД на фоне терапии у больных СД 2 в сочетании с АГ

Примечание: 1 подгруппа (+лосартан), 2 подгруппа (+олмесартан).

При анализе изменений двухфазного ритма у больных с нормальным суточным профилем на фоне снижения цифр АД степень ночного снижения оставалась в нормальном диапазоне (10-20%) в обеих группах.

Не было отмечено пациентов категории «овер-дипперы». Как известно данный профиль существенно повышает риск как симптомных (транзиторные ишемические атаки, инсульты), так и немых повреждений головного мозга, в том числе лакунарных инфарктов.

Таким образом, результаты собственного исследования позволяют сделать вывод о гипотензивной активности анализируемых препаратов: олмесартан обеспечил коррекцию суточного профиля в 94,4% с улучшением субъективного состояния у 92%; контроль суточного профиля на лозартане отмечался у 72,2%, положительная динамика клинического состояния у 74% пациентов. Наиболее высокий комплаенс лечения отмечен в группе олмесартана, что обеспечено благодаря хорошей переносимости и отсутствию побочных реакций у препарата.

Одним из важных компонентов в формировании эндотелиальной дисфункции является повышенная активация РААС. С одной стороны, эндотелий рассматривается как орган-мишень, первый подвергающийся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающийся при АГ, с другой же стороны, эндотелий реализует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД. В связи с этим клинический интерес представляет изучение плеiotропного влияния сартанов на вазорегуляторную функцию эндотелия у пациентов артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

В таблице 6.2 представлены результаты динамического контроля вазомоторной функции эндотелия артерий у больных СД2 и АГ исходно и через 40-недель лечения лозартаном и олмесартаном. Во 2 подгруппе (+олмесартан) к концу 40 й недели терапии по результатам манжеточной пробы увеличение диаметра ПА составило более 10% ($p < 0,001$); ЭЗВД достигла $14,5 \pm 0,11\%$.

Таблица 6.2.

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	$4,2 \pm 0,18$	$4,51 \pm 0,11^{**}$	$4,35 \pm 0,17^*$	$4,98 \pm 0,11^{**}$
Vps, м/с	$0,67 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,04^{**}$
Ved, м/с	$0,12 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,02$
TAMX, м/с	$0,13 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,06^{**}$	$0,14 \pm 0,02^*$	$0,45 \pm 0,05^{**}$
ЭЗВД ПА, %	$7,3 \pm 2,1\%^{**}$		$14,5 \pm 0,11\%^{**}$	

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.

При проведении доплерографического исследования сосудов к концу курсовой терапии на фоне стрессовой нагрузки путем создания временного стенозирования пиковая систолическая скорость кровотока возросла на 22,6% ($p < 0,05$); максимальная диастолическая скорость кровотока на 20% ($p < 0,05$); усредненная по времени максимальная скорость кровотока на 45% – рис. 6.5.

Важной целью терапии ЭД при АГ считается устранение парадоксальной вазоконстрикции, либо повышение вазодилатации. К концу курсового лечения олмесартаном, количество больных с нарушением функции эндотелия уменьшилось с 25 (100%) до 7 (28%) пациентов за счет увеличения числа лиц с вазодилатацией более 10% , которые составили к концу 40-й недели 18 (72%) человек, и уменьшения числа пациентов с вазодилатацией менее 10% на 65%, все 5 пациентов с отсутствием прироста диаметра плечевой артерии перешли в категорию лиц с недостаточной вазодилатацией менее 10%, вазоконстрикторные реакции не регистрировались (рис. 6.б.).

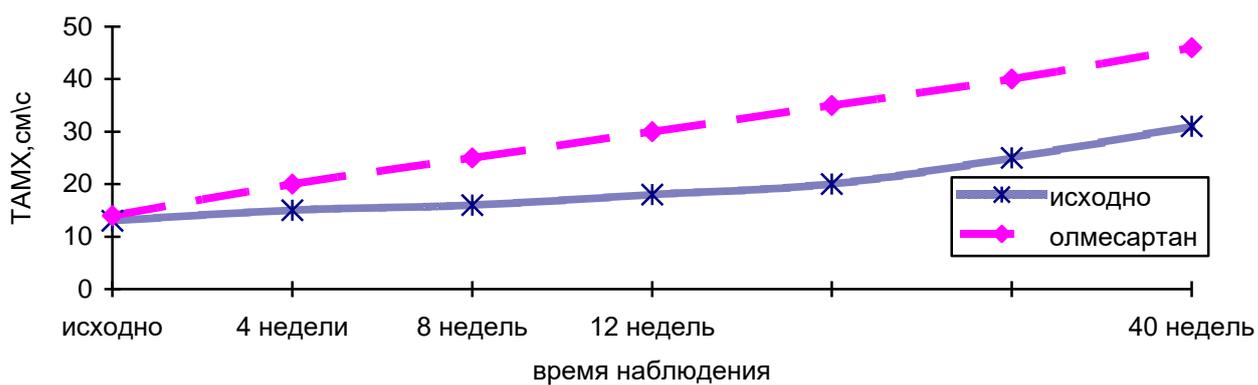
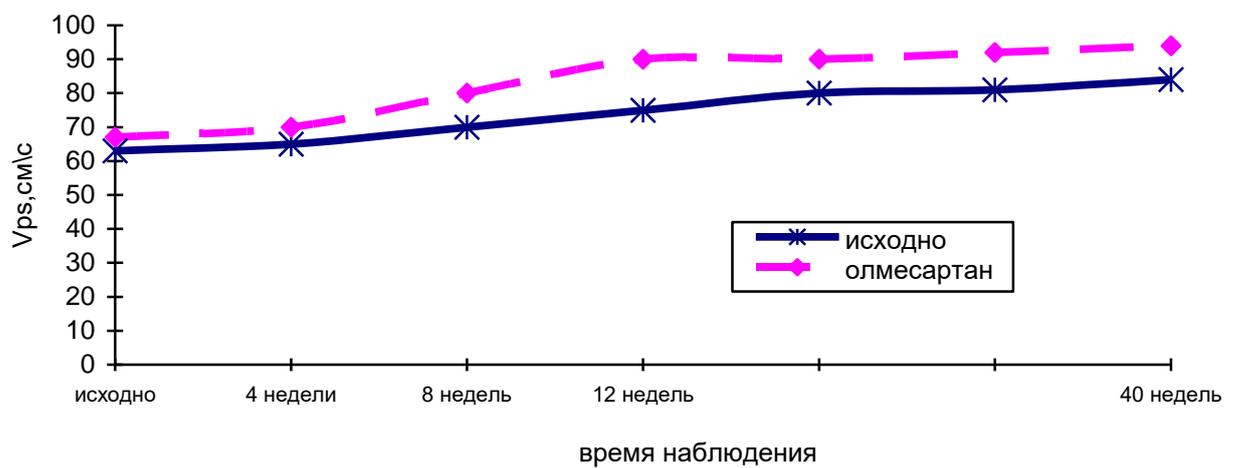


Рис. 6.5. Динамика пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMX$) на фоне курсовой терапии олмесартаном

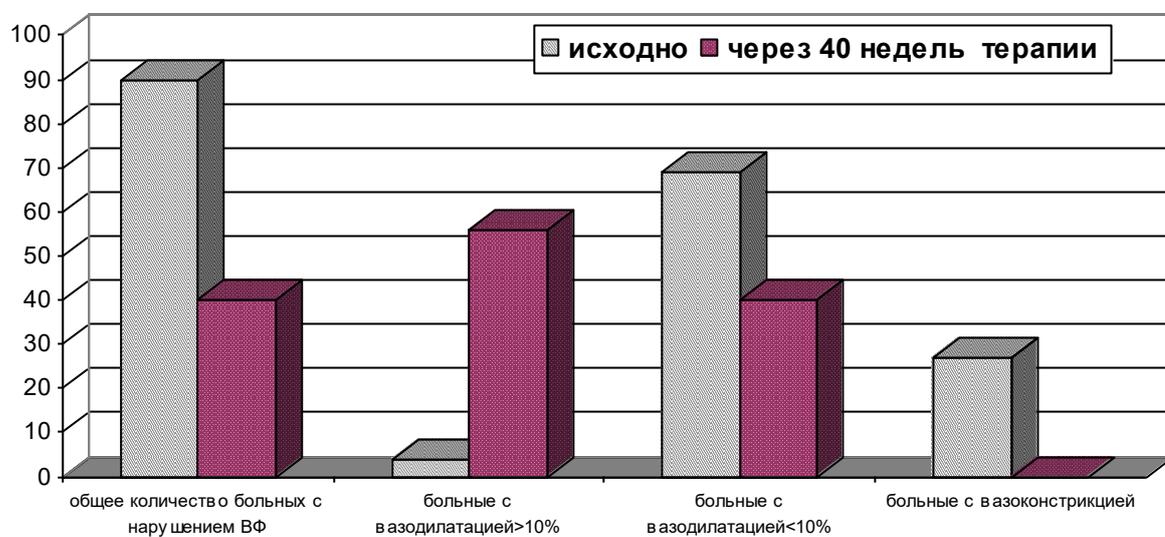


Рис. 6.6. Коррекция нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий на фоне курсовой терапии олмесартаном

Примечание: ВФ – вазомоторная функция, данные представлены в %.

Анализ динамики показателей вазомоторной функции эндотелия артерий в 1 подгруппе (+лозартан) выявил повышение ЭЗВД с $7,3 \pm 2,1$ до $10,8 \pm 0,05\%$ (таблица 6.3.), при этом нормального уровня ЭЗВД (более 10%) достигло 13 (56,5%) пациентов, число пациентов с недостаточным вазодилатационным ответом уменьшилось на 50% и составило 9 (39%) человек, количество больных с отсутствием прироста диаметра плечевой артерии снизилось на 80% и составило 4,3%, вазоконстрикторные реакции не регистрировались (рис. 6.7).

Таблица 6.3.

Влияние лозартана на показатели пробы с реактивной гиперемией у больных СД2 и АГ

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

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.

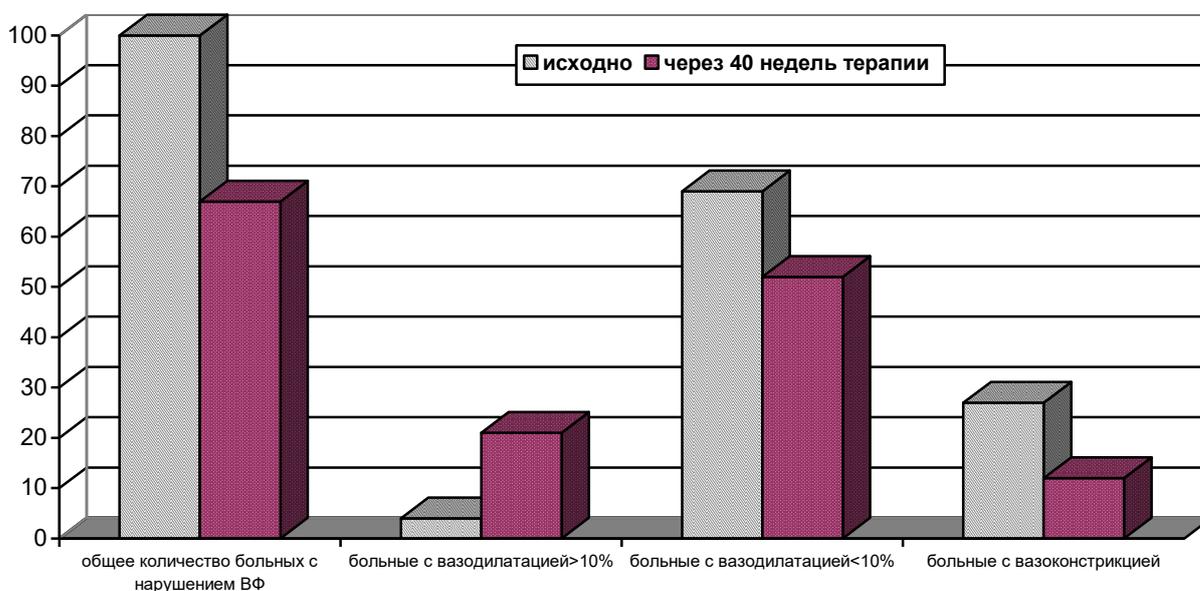


Рис. 6.7. Коррекция нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий на фоне курсовой терапии лозартаном

Примечание: ВФ – вазомоторная функция, данные представлены в %.

Результаты собственного исследования доказывают положительный плейотропный эффект лозартана и олмесартана, который проявился улучшением наиболее уязвимой эндотелиальной функции артерий.

Как известно, у больных с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемия активирует ряд механизмов, способствующих повышению тонического напряжения сосудистой стенки, блокируя при этом вазодилатирующий эффект инсулина. В условиях инсулинорезистентности происходит активация симпатической нервной системы с гиперпродукцией основных медиаторов (ангиотензин II, альдостерон, норадреналин), сопровождающаяся повышением контрактильности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Именно эти механизмы объясняют нарушение вазомоторной функции эндотелия, особенности циркадного ритма АД, повышение степени и скорости утреннего подъема АД у пациентов СД2.

Эволюция задач гипотензивной терапии привела к осознанию того, что снижение АД без коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ) не может считаться успешно решенной клинической задачей. Именно восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с реактивной гиперемией – необходимое звено в цепи эффективного терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска.

Однако у больных СД2 обнаружен специфический механизм активации тканевой РААС: в условиях инсулинорезистентности не происходит подавления инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена, что приводит к усилению секреции ангиотензиногена и формированию ангиотензиновых пептидов. В связи с чем, роль подавления активации РААС у данной категории пациентов патогенетически оправдана не только с позиции гипотензивного действия, но и способности улучшения вазопротективных свойств эндотелия артерий.

В первую очередь, механизм олмесартана по коррекции вазомоторной дисфункции обусловлен лучшим контролем циркадного профиля АД: установлена достоверная корреляционная связь ЭЗВД с ИВ ДАД₂₄ ($R=-0,65$, $p<0,002$), с суточным индексом ($R=0,52$, $p<0,03$).

Блокада АТ1-рецепторов приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению, что способствует вазодилатации. Помимо этого специфическая блокада АТ1 рецепторов приводит к растормаживаю АТ 2-рецепторов, обеспечивая вазодилатацию и ослабление пролиферативных эффектов ангиотензина II.

Необходимо отметить лучший результат олмесартана (ЭЗВД $14,5 \pm 0,11\%$) в регуляции вазомоторных свойств эндотелия артерий, что можем объяснить его фармакокинетическими свойствами: 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) сравнительную оценку эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса артерий провели на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II – лозартана (1 подгруппа) и олмесартана (2 подгруппа). Курсовое лечение длилось 40 недель.

Сопутствующая терапия пациентов была максимально стандартизирована с целью исключения дополнительных влияний. Так, 21 (91,3%) пациент 1-й подгруппы принимали бисопролол (средняя доза $4,5 \pm 1,2$ мг/сутки), 22 (91,6%) пациента 2-й подгруппы бисопролол (средняя доза $5,76 \pm 1,8$ мг/сутки), 100% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сутки, 19 (82,6%) пациентов подгруппы 1 и 20 (83,3%) пациентов подгруппы 2 принимали розувастатин в средней дозе $12,5 \pm 8,3$ мг/сутки.

Клинико-функциональная характеристика больных СД+АГ+ИБС представлена в таблице 6.4.

У всех пациентов для оценки эффективности проводимой терапии мы анализировали динамику клинических проявлений стенокардии и функциональных методов (ультразвуковая доплерография сосудов с выполнением манжеточной пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование), полученных исходно, через 24 и 40 недель терапии (глава 6.2.).

Таблица 6.4.

Клиническая характеристика больных

Показатели	1 подгруппа (+ лозартан)	2 подгруппа (+ оломесартан)
Количество больных, n	23	24
Мужчины/женщины	12/11	12/12
Возраст, года	58,3±3,7	58,7±3,2
Давность заболевания, годы		
АГ	11,9±2,5	12,8±3,1
СД	6,2±2,5	6,5±1,8
ИБС	4,8±2,4	4,2±2,47
Стабильная стенокардия напряжения (n):		
I ФК	8	8
II ФК	9	10
III ФК	6	6
Наличие ИМ в анамнезе, n/%	8/34,8%	8/32%
в т.ч. Q-инфаркт, n	3	4
Дислипидемия ¹ , n/%	19/82,6%	20/83,3%
Курение, n	11	12
ХСН, n	22	23
Отягощенный наследственный анамнез, n/%		
по СД	18/78,2%	20/83,3%
по ССЗ	19/82,6%	21/87,5

Примечание: n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование; ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ¹ – общий холестерин более 4,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

Основные показатели вазомоторной функции эндотелия артерий в группах лечения +лозартан и +олмесартан представлены на рис. 6.8. и в таблице 6.5.

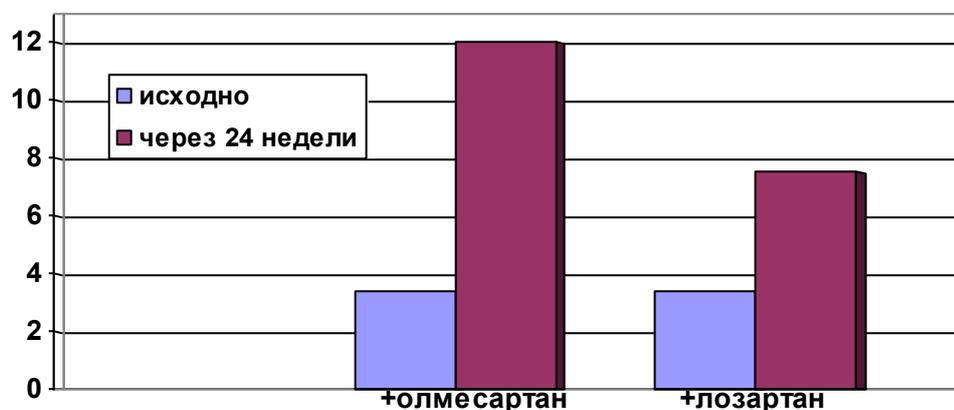


Рис. 6.8. Динамика ЭЗВД в основной группе II (СД2+АГ+ИБС) на фоне курсовой терапии лозартаном и оломесартаном

Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; данные представлены в %.

Таблица 6.5.

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

Показатель	До лечения		Через 24 недели терапии				Через 40 недель терапии			
			+лозартан		+олмесартан		+лозартан		+олмесартан	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы	исходно	после пробы	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	3,8±0,19	3,94±0,11	4,0±0,18	4,27±0,15	4,2±0,18	4,58±0,12**	4,1±0,18	4,45±0,12^	4,2±0,18	4,68±0,12^
Vps, м/с	0,62±0,04	0,84±0,06	0,64±0,06	0,87±0,08	0,65±0,04	0,89±0,05	0,65±0,03	0,89±0,046	0,65±0,05	0,92±0,03^
Ved, м/с	0,10±0,05	0,13±0,03	0,13±0,05	0,15±0,03*	0,14±0,06	0,18±0,03	0,13±0,06	0,17±0,05	0,14±0,06	0,19±0,05^
TAMX, м/с	0,12±0,03	0,29±0,06*	0,14±0,02	0,36±0,04*	0,14±0,02	0,42±0,04**	0,14±0,02	0,39±0,04^	0,14±0,02	0,48±0,05^
ЭЗВД ПА, %	3,7±1,1%		6,8±1,5% **		9,0±1,6% **		8,5±1,4% ^		11,4±1,6% ^	

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 24 недели терапии, ^ – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии.

В группе пациентов, принимающих олмесартан, через 24 недели терапии в пробе реактивной гиперемии диаметр плечевой артерии составил $4,58 \pm 0,12$ мм, что на 16% больше значения данного параметра до лечения ($p < 0,05$), ЭЗВД составила к концу 24-й недели – $9,0 \pm 1,6\%$; через 40 недель терапии диаметр ПА в ответ на напряжение сдвига увеличился до $4,68 \pm 0,12$ мм, что составило 18,8% при сравнении с результатами пробы до лечения ($p < 0,05$), ЭЗВД достигла $11,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$) – таблица 6.5.

При анализе скоростных характеристик кровотока плечевой артерии (ПА) по результатам постокклюзионной пробы отмечена положительная достоверная динамика через 40-недель терапии: прирост V_{ps} составил 12%, прирост V_{ed} – 46%, ТАМХ увеличилась на 65,5%, ($p < 0,05$).

До включения в схему лечения олмесартана по данным исходного значения потокзависимой вазодилатации во 2-й подгруппе выявлено: у 12 (50%) пациентов ЭЗВД менее 10%, у 7 (29%) – ЭЗВД=0% и наличие ЭЗВД менее 0% – у 5 (21%) пациентов – рис. 6.9.

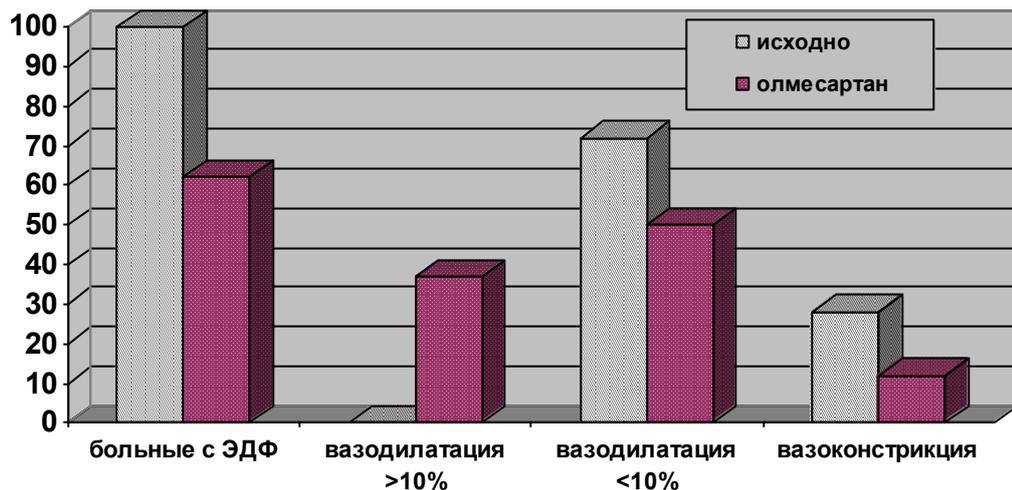


Рис. 6.9. Коррекция нарушений вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии на фоне терапии олмесартаном через 24 недели

Примечание: данные представлены в %; ЭДФ – эндотелиальная дисфункция.

Через 24 недели курсовой терапии количество больных с нарушением эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса снизилось на 29,2% за счет 7 (29%) пациентов, у которых в ходе пробы получен достоверный прирост диа-

метра ПА с ЭЗВД более 10%. У 3 больных с изначальным отсутствием прироста диаметра ПА и 2 больных с парадоксальной вазоконстрикцией повторные исследования выявили нарушения вазомоторной функции в меньшей степени – недостаточный прирост диаметра ПА – рис. 6.9. Однако процесс положительной динамики вазомоторной функции эндотелия артерий продолжался на фоне проводимой терапии, к 40-й неделе нами получены следующие данные по группе: число пациентов, ответивших адекватным приростом диаметра ПА, составило 15 человек (62,6%), с недостаточным приростом диаметра плечевой артерии (менее 10%) – 7 человек (29,2%), с отсутствием прироста – 1 человек (4,1%), с парадоксальной вазоконстрикцией – 1 человек (4,1%).

В 1-й подгруппе (+лозартан) прирост диаметра плечевой артерии через 24 недели терапии составил от $3,94 \pm 0,11$ до $4,27 \pm 0,15$ мм, ЭЗВД не превысила $6,8 \pm 1,5\%$ (таблица 6.5.), к концу 40-й недели диаметр плечевой артерии изменился от $3,94 \pm 0,11$ до $4,45 \pm 0,12$ мм, ЭЗВД составила $8,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$).

Нами отмечена положительная динамика скоростных доплеровских характеристик кровотока плечевой артерии: прирост скорости V_{ps} составил от $0,84 \pm 0,06$ до $0,87 \pm 0,08$ м/с к концу 24 недели; по завершению 40-й недели лечения она достигла $0,89 \pm 0,05$ м/с; V_{ed} от $0,13 \pm 0,03$ до $0,15 \pm 0,03$ м/с к концу 24 недели, $0,17 \pm 0,05$ м/с по завершению 40-й недели лечения; ТАМХ по завершению 40-й недели достигла $0,39 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$).

До назначения лозартана в 1-й подгруппе отмечены следующие варианты нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий: 13 (56,5%) человек имели недостаточный прирост диаметра плечевой артерии (менее 10%), 6 (26,1%) человек – отсутствие прироста, 4 (17,4%) человека – вазоконстрикторный ответ в пробе с реактивной гиперемией. Индивидуальный анализ динамики вариантов нарушений вазомоторной функции на фоне курсовой терапии лозартаном показал, что к концу 24-й недели терапии количество больных ИБС с вазодилатацией $>10\%$ составило 4 человека (17,4%), а с вазодилатацией $<10\%$ – 12 (52,2%) человек, прирост диаметра плечевой артерии отсутствовал в 4 (17,4%) случаях и парадоксальная вазоконстрикция зарегистрирована в 3 (13%) наблюдениях. По завершению 40-й недели па-

циенты разделились следующим образом: вазодилатация более 10% – у 8 (34,8%) больных ИБС, вазодилатация менее 10% – у 11 (47,8%) пациентов, вазодилатация =0% – у 2 (8,7%) и вазодилатация менее 0% – у 2 (8,7%) пациентов.

Проведенный анализ динамики эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у больных СД2 с включением в терапию олмесартана и лозартана показал, что улучшение показателей в 1-й подгруппе (+лозартан) выявлено в меньшем числе случаев в сравнении со 2-й подгруппой (+олмесартан), $\chi^2=2,29$, $p<0,05$. И в 1-й и во 2-й подгруппах улучшение показателя потокзависимой вазодилатации отмечено за счет достоверного увеличения числа пациентов с ЭЗВД более 10% ($p<0,05$). К концу курсовой терапии в подгруппе +лозартан их количество – 34,8%, в подгруппе +олмесартан – 62,6%, основное количество из которых до лечения имели недостаточный прирост диаметра плечевой артерии. Число больных с недостаточным приростом диаметра плечевой артерии в 1-й подгруппе достоверно не изменилось – с 56,5% до 47,8%, во 2-й подгруппе получена значимая разница показателя до лечения 50 % и после лечения – 29,2% ($p<0,05$). Количество пациентов, ответивших отсутствием прироста диаметра плечевой артерии в подгруппах +лозартан и +олмесартан до и после коррекции препаратами, составило 26,1% и 8,7%; 29% и 4,1%, соответственно. Парадоксальные вазоконстрикторные реакции после лечения отмечались в 1-й подгруппе у 8,7% пациентов (до лечения – у 17,4%), во 2-й подгруппе – у 4,1% пациентов (до лечения – у 21%).

Наилучший эффект в коррекции вазомоторной функции эндотелия получен у пациентов, имеющих I и II ФК коронарной недостаточности: в группе олмесартана ЭЗВД достоверно увеличилась с $5,2\pm 0,2$ до $13,6\pm 1,3\%$ и с $4,0\pm 0,15$ до $10,8\pm 1,5\%$, соответственно; в группе лозартана с $5,2\pm 0,2$ до $11,2\pm 1,3\%$ и с $4,0\pm 0,15$ до $8,5\pm 1,2\%$ ($p<0,5$). В то время как среди больных с III ФК – динамика ЭЗВД составила в группе олмесартана с $2,4\pm 0,3$ до $5,3\pm 1,4\%$, в группе лозартана – с $2,4\pm 0,3$ до $4,6\pm 0,12\%$ (таблица 6.6.). Именно указанные пациенты по анамнестическим данным перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q и после 40-недельного курсового лечения сохранили наиболее тяжелые варианты эндотелиальной дисфункции в виде отрицательной пробы и парадоксальной вазоконстрикции.

Таблица 6.6.

Влияние олмесартана и лозартана на показатели вазомоторной функции эндотелия у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии

ФК стенокардии		Показатель			
		ДПА, мм	Vps, м/с	ЭЗВД ПА, %	
I ФК до назначения		исходно	4,1±0,13	0,64±0,07	5,2±0,2%
		после пробы	4,31±0,14	0,85±0,08	
n=5	+олмесартан	исходно	4,25±0,15	0,65±0,05	13,6±1,3% **
		после пробы	4,83±0,14*	0,95±0,02*	
n=5	+лозартан	исходно	4,2±0,13	0,65±0,03	11,2±1,3% **
		после пробы	4,67±0,12*	0,87±0,05	
II ФК до назначения		исходно	3,9±0,16	0,63±0,03	4,0±0,15%
		после пробы	4,05±0,15	0,78±0,05	
n=11	+олмесартан	исходно	4,15±0,13	0,64±0,09	10,8±1,5% **
		после пробы	4,6±0,15*	0,89±0,07*	
n=10	+лозартан	исходно	4,1±0,14	0,63±0,03	8,5±1,2% **
		после пробы	4,45±0,13	0,82±0,05	
III ФК до назначения		исходно	3,61±0,14	0,62±0,04	2,4±0,3%
		после пробы	3,7±0,12	0,75±0,03	
n=7	+олмесартан	исходно	3,98±0,13	0,63±0,09	5,3±1,4%
		после пробы	4,19±0,15	0,86±0,08*	
n=6	+лозартан	исходно	3,9±0,16	0,63±0,02	4,6±0,12%
		после пробы	4,08±0,15	0,72±0,04	

Примечание: ДПА – диаметр плечевой артерии, Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; n – абсолютное число больных; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии

В таблице 6.7. представлены данные по анализу субъективных параметров клинической картины хронической коронарной недостаточности в группах пациентов, принимающих олмесартан и лозартан. Нами проведен анализ частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина у больных ИБС с нарушением углеводного обмена до и через 24 недели, 40 недель терапии.

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.

Таблица 6.7.

Динамика клинических проявлений стенокардии на фоне терапии

Показатель		1 подгруппа (+лозартан)	2 подгруппа (+олмесартан)
число больных, n		23	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 групп.

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, 3 (12,5%) пациента охарактеризовали свое состояние как «стабильно удовлетворительное».

Положительная динамика субъективных характеристик хронической коронарной недостаточности нашла подтверждение при анализе динамики показателей нагрузочных проб – глава 6.2.

В последние годы наряду с общими требованиями, предъявляемыми к гипотензивным препаратам, возникло понимание терапии, положительно направленной на компоненты метаболического синдрома - абдоминальное ожирение, показатели углеводного и липидного обменов. В связи с чем, важная роль при изучении влияния современных гипотензивных средств на факторы кардиоваскулярного риска уделяется контролю данных показателей.

Мы провели оценку метаболического профиля в анализируемых группах исходно и после лечения лозартаном и олмесатаном.

У пациентов АГ+СД через 40 недель терапии во 2 подгруппе (+олмесартан) отмечена недостоверная положительная динамика показателей углеводной триады: от 8,21±0,35 до 7,6±0,45 ммоль/л (глюкоза крови натощак), от 10,2±1,28 до 9,5±1,37 ммоль/л (глюкоза крови через 2 часа после еды), от 8,21±0,2 до 7,8±0,5% (гликированный гемоглобин).

Изначально целевому уровню гликированного гемоглобина ниже 6,5% соответствовали показатели у 6 (24%) пациентов, целевому уровню от 6,5 до 7,5% – у 9 (36%), более 7,5% – у 10 (40%) пациентов. К концу курсового приема олмесартана отмечена слабо положительная динамика изменения соотношения пациентов в группах в зависимости от достигнутого целевого уровня гликированного гемоглобина: менее 6,5% – у 7 (28%) пациентов, 6,5-7,5% – у 12 (48%) пациентов, более 7,5% – у 6 (24%) пациентов.

У больных СД+АГ установлена слабая отрицательная корреляционная связь положительной динамики ЭЗВД с гликированным гемоглобином ($R=-0,26$, $p<0,05$).

В 1 подгруппе пациентов на фоне терапии лозартаном мы отметили подобную недостоверную тенденцию параметров углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак ($8,25\pm 0,35$ ммоль/л и $8,0\pm 0,6$ ммоль/л; $p>0,05$), постпрандиального уровня гликемии ($10,13\pm 0,78$ ммоль/л и $9,8\pm 0,65$ ммоль/л; $p>0,05$), гликированного гемоглобина от $8,21\pm 0,2$ до $8,0\pm 0,42\%$ через 40 недели терапии.

В основной группе II (АГ+ИБС+СД) отмечалась слабая положительная динамика тощачовой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина без достоверных различий между исходными данными и полученными через 40 недель курсовой терапии. В группе олмесартана – снижение уровня тощачовой гликемии с $8,14\pm 0,5$ до $7,78\pm 0,5$ ммоль/л, динамика постпрандиального уровня от $10,14\pm 1,41$ до $9,37\pm 1,32$ ммоль/л. Слабая положительная динамика гликированного гемоглобина – с $8,15\pm 0,3$ до $7,86\pm 0,5\%$, соответственно исходно и через 40 недель. На фоне лечения лозартаном тощачовая гликемия составила $8,16\pm 0,57$ ммоль/л исходно и $8,06\pm 0,48$ ммоль/л через 40-недель; постпрандиальная гликемия – $10,08\pm 0,48$ ммоль/л исходно и $9,65\pm 0,43$ ммоль/л через 40 недель; гликированный гемоглобин – $8,14\pm 0,32\%$ и $7,92\pm 0,35\%$, исходно и через 40 недель терапии, соответственно. Число пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина в диапазоне 6,5% - 7,5% повысилось на 12,8%, на 13,5% снизилось количество пациентов с уровнем гликированного гемоглобина более 7,5% во 2-й подгруппе больных ИБС+АГ+СД2

(+олмесартан); в 1-й подгруппе (+лозартан) на 11,7% возросло число лиц с уровнем гликированного гемоглобина 6,5-7,5%, на 13,2% снизилось число пациентов с гликированным гемоглобином выше 7,5%. Количество пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина ниже 6,5% в подгруппе +лозартан увеличилось на 10,2%, в подгруппе +олмесартан – на 10,9%.

У больных группы СД2+АГ+ИБС получена корреляционная связь динамики продолжительности БИМ с уровнем гликированного гемоглобина плазмы крови ($R=0,35$, $p<0,05$).

По мнению многих исследователей, несмотря на значимую роль гипергликемии как независимого фактора кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете, влияние дислипидемии на прогноз ИБС в общей структуре факторов риска у больных СД2 преобладает [227]. Результаты крупного проспективного наблюдения UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) оценивают повышенную концентрацию холестерина ЛПНП, сниженную концентрацию холестерина ЛПВП как самые значимые предикторы атеросклероза у больных СД2, и только после них по значимости следуют повышенный уровень гликемии, повышенное АД и курение. В таблице 6.8. представлены результаты динамики параметров липидного спектра в группах больных СД2 на фоне 40-недель терапии олмесартаном и лозартаном.

Курсовая терапия пациентов группы СД2+АГ+ИБС с добавлением лозартана и олмесартана к стандартной базисной терапии ИБС не оказала неблагоприятного влияния на основные параметры холестеринového профиля. К концу 40 недель терапии в подгруппе олмесартана нами отмечено достижение целевых уровней общего холестерина ниже 4,0 ммоль/л у 15 (62,5%) пациентов, ХСЛПНП ниже 1,8 ммоль/л у 14 (58,3%) пациентов, триглицеридов ниже 1,7 ммоль/л у 12 (50%) пациентов и ХСЛПВП более 1,0 ммоль/л у 10 (41,7%) пациентов, в группе лозартана подобная тенденция с нормализацией общего холестерина у 14 (60,9%) человек, ХСЛПНП у 13 (56,5%) человек, триглицеридов у 10 (43,5%) человек, ХСЛПВП у 9 (39,1%).

Таблица 6.8.

**Динамика показателей липидного спектра крови
у больных СД+АГ+ИБС на фоне терапии оломесартаном и лозартаном**

Показатель		1 подгруппа (+лозартан)	2 подгруппа (+олмесартан)
ОХС, ммоль/л	исходно	6,42±1,62	6,39±1,74
	ч/з 24 недели	6,0±0,79	5,7±0,68
	ч/з 40 недель	5,2±0,79*	4,9±0,68*
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	0,98±0,08	0,95±0,06
	ч/з 24 недели	0,99±0,07	1,0±0,05
	ч/з 40 недель	1,02±0,07	1,05±0,07
ХС ЛПОНП, ммоль/л	исходно	1,16±0,17	1,15±0,18
	ч/з 24 недели	1,14±0,14	1,12±0,09
	ч/з 40 недель	0,89±0,14	0,85±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	4,1±0,16	4,18±0,14
	ч/з 24 недели	3,9±0,18	3,86±0,19
	ч/з 40 недель	2,7±0,17*	2,52±0,16*
ТГ, ммоль/л	исходно	3,18±0,2	3,16±0,2
	ч/з 24 недели	2,76±0,14	2,68±0,17
	ч/з 40 недель	1,94±0,14*	1,82±0,17*
Индекс атерогенности по Климову	исходно	5,5±0,6	5,4±0,6
	ч/з 24 недели	5,06±0,8	4,87±0,69
	ч/з 40 недель	3,7±0,8	3,37±0,8

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; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 40 недель терапии.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать о метаболической нейтральности действия оломесартана и лозартана на параметры углеводного и липидного обменов.

6.2. 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

Сочетание СД2 с АГ и ИБС при наличии ХСН диктует необходимость понимания терапии, влияющей на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. За последние десятилетия существенно изменились и дополнились критерии эффективности терапии АГ и ИБС. Наряду с ранее принятыми критериями в виде нормализации АД, снижения сердечно-сосудистых осложнений, возникло пони-

мание терапии, влияющей на процессы обратного развития ГЛЖ, сердечно-сосудистого ремоделирования. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль как в возникновении АГ, так и реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к сердечно-сосудистому ремоделированию, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [296]. Таким образом, использование препаратов группы блокаторов РААС имеет патогенетическую рациональность. Вместе с тем у практического врача нередко возникает проблема выбора терапии: какому классу препаратов отдать предпочтение. В связи с чем, целью данного раздела работы явилось изучение динамики структурно-функциональных показателей левого желудочка, предикторов неблагоприятного прогноза у больных СД2 при сопутствующих АГ и ИБС на фоне курсовой терапии блокаторами ангиотензиновых рецепторов II – лозартана и олмесартана. В главе 6.1. подробно дана характеристика подгрупп и подбор доз препаратов.

Нами проведена сравнительная оценка динамики структурно-геометрических параметров и диастолической функции левого желудочка на фоне 40-недельной терапии антагонистами ангиотензина II двух группах СД2 +АГ и СД2+АГ+ИБС – таблица 6.9, таблица 6.10.

Таблица 6.9.

Динамика показателей морфометрии левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка у больных основной группы I на фоне лечения олмесартаном и лозартаном

Показатели		1 подгруппа + лозартан (n=23)	2 подгруппа + олмесартан (n=25)
Передне-задний размер ЛП, мм	исходно	37,78±0,46	38,3±0,54
	через 40 недель	36,47±0,48	35,5±0,23
КДО ЛЖ, мм	исходно	166,4±6,7	168,2±6,2
	через 40 недель	159,9±5,6	154,5±3,8*
КСО ЛЖ, мм	исходно	66,9±2,5	69,1±3,2
	через 40 недель	62,7±1,9	60,7±2,2*
ФВ ЛЖ, %	исходно	59,2±2,6	58,5±2,3
	через 40 недель	62,5±1,7*	63,8±1,8*
ΔS, %	исходно	32,8±0,8	33,2±0,8
	через 40 недель	34,4±0,6	37,4±0,6*
ИММЛЖ, г/м ²	исходно	136,3±4,6	135,9±4,3
	через 40 недель	129,4±4,1*	125,8±4,1*
ОТС ЛЖ, см	исходно	0,46±0,05	0,48±0,07
	через 40 недель	0,44±0,05	0,42±0,04*

Продолжение таблицы 6.9.

Показатели		1 подгруппа + лозартан (n=23)	2 подгруппа + олмесартан (n=25)
Ar, см/с	исходно	34,6±0,6	35,1±0,3
	через 40 недель	31,1±0,2	30,2±0,2*
E'/A'	исходно	0,67±0,04	0,65±0,04
	через 40 недель	0,73±0,03	0,81±0,03*
E/E'	исходно	12,2±0,26	12,8±0,31
	через 40 недель	11,1±0,23	10,4±0,22*

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ΔS – фракция систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недель лечения.

Таблица 6.10.

Динамика показателей морфометрии левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка у больных основной группы II на фоне лечения олмесартаном и лозартаном

Показатели		1 подгруппа + лозартан (n=23)	2 подгруппа + олмесартан (n=24)
Передне-задний размер ЛП, мм	исходно	37,77±0,68	39,3±0,34
	через 40 недель	36,47±0,5	36,8±0,21
КДО ЛЖ, мм	исходно	165,8±5,7	168,6±6,2
	через 40 недель	158,9±2,6*	156,7±2,8*
КСО ЛЖ, мм	исходно	67,2±2,7	68,1±3,1
	через 40 недель	62,4±1,8	61,9±1,9*
ФВ ЛЖ, %	исходно	57,8±2,7	58,2±4,1
	через 40 недель	60,7±1,7	62,8±1,8*
ΔS , %	исходно	32,8±0,8	33,7±0,9
	через 40 недель	34,7±0,7	36,4±0,7*
ИММЛЖ, г/м ²	исходно	135,5±5,1	136,4±5,3
	через 40 недель	128,4±4,3	127,8±4,5*
ОТС ЛЖ, см	исходно	0,46±0,05	0,49±0,08
	через 40 недель	0,43±0,04	0,42±0,03
Ar, см/с	исходно	36,9±0,5	38,8±0,3
	через 40 недель	32,5±0,5	32,8±0,3*
E'/A'	исходно	0,66±0,04	0,65±0,03
	через 40 недель	0,73±0,03	0,79±0,03*
E/E'	исходно	14,4±0,3	14,9±0,19
	через 40 недель	12,5±0,2	11,8±0,21*

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ΔS – фракция систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недель лечения.

Курсовая терапия олмесартаном через 40 недель обеспечила достоверную положительную динамику показателей, характеризующих процесс ремоделирования левого желудочка, у пациентов обеих групп: уменьшение КДО – соответственно, на 9,0% и 7,4%; уменьшение КСО – соответственно, на 12% и 9,6%, увеличение ФВ на 9,1% и 7,9%, при $p < 0,05$. Прирост значений фракции систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка составил, соответственно, 12% и 8%, $p < 0,05$. Изменение передне-заднего размера левого предсердия от $38,5 \pm 0,54$ до $35,5 \pm 0,23$ мм у больных СД+АГ, от $39,3 \pm 0,34$ до $36,8 \pm 0,21$ мм у больных СД+АГ+ИБС, что обусловлено снижением гемодинамической нагрузки. К концу 40 недели наблюдения нами отмечена в подгруппах +олмесартан положительная тенденция к снижению ИММЛЖ, соответственно – на 7,9% и на 6,7%, $p < 0,05$.

В подгруппах пациентов, принимающих лозартан, также отмечена достоверная положительная динамика показателей структурно-функциональных характеристик ЛЖ: КДО, КСО с приростом ФВ к концу курсовой терапии до 5,7% в подгруппе СД+АГ и до 5% в подгруппе СД+АГ+ИБС, $p < 0,05$.

Несомненный интерес представляет оценка диастолической функции левого желудочка. Не стоит оспаривать тот факт, что динамика показателей диастолы характеризуется сложными механизмами, включающие гемодинамические приспособительные реакции, так и механизмы, обеспечивающие прогрессирование диастолических расстройств. К концу курсовой терапии на фоне лозартана достоверность изменения показателей A_g , соотношения E'/A' и E/E' была не убедительной, но характер изменений имел явную положительную направленность.

Терапия олмесартаном у больных СД+АГ позволила улучшить показатели диастолической функции: возросло соотношение E'/A' до 19,5% при достоверном снижении A_g на 17,5%, $p < 0,05$. В подгруппе СД+АГ+ИБС под влиянием олмесартана у больных с исходной диастолической дисфункцией ЛЖ скорость движения фиброзного кольца митрального клапана E' возросла от $0,64 \pm 0,1$ до $0,85 \pm 0,1$ см/с, увеличивалось соотношение E'/A' на 17,8%, $p < 0,05$. Через 40 недель терапии бла-

гоприятное действие на расслабление левого желудочка улучшило его податливость, что способствовало снижению величины ретроградной волны Ar спектра легочных вен на 15,5%, $p < 0,05$.

Выявленная на фоне терапии олмесартаном положительная динамика гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ, обусловленная снижением преднагрузки и постнагрузки на миокард, сопровождалась снижением соотношения E/E' до 18,8% у больных СД+АГ, до 17,5% у больных СД+АГ+ИБС при улучшении клинического состояния пациентов (глава 6.1.).

Положительная динамика структурно-геометрических показателей, улучшение диастолической функции ЛЖ у больных ИБС с признаками ХСН ($n=23$; 95,8%) способствовали уменьшению проявлений ХСН через 40 недель терапии – $n=12$; 50%, $p < 0,03$. При этом в полученном эффекте не исключаем и значимость благоприятных изменений ЭЗВД (глава 6.1.), что подтверждается достоверной зависимостью между ЭЗВД ПА и степенью тяжести ДДЛЖ – $R=-0,45$ ($p < 0,04$). Не исключаем, что у больных ИБС на фоне стойкого ограничения коронарного кровотока развиваются компенсаторно-приспособительные механизмы с формированием гибернирующего миокарда, то есть снижение сократительной функции ЛЖ, вызванное изменением перфузии, носящее обратимый характер при увеличении кровотока или нормализации баланса поступления/потребление кислорода.

По данным нагрузочной пробы у больных ИБС выявлено повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) – таблица 6.11. Исходные параметры ВЭМ-пробы в подгруппах +лозартан и +олмесартан без статистически значимых различий.

На фоне лечения олмесартаном по результатам велоэргометрии произошло увеличение времени физической нагрузки с $6,5 \pm 0,8$ до $10,6 \pm 0,3$ мин, при $p < 0,05$, прирост пороговой мощности на 33,6%, объема выполненной нагрузки от 405 ± 15 до 575 ± 20 Вт, динамика которых была более значима, чем в группе лозартана, в которой пороговая мощность изменилась на 18%, объем выполненной нагрузки от 396 ± 18 до 525 ± 20 Вт, время физической нагрузки возросло с $6,7 \pm 0,3$ до $8,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$.

Таблица 6.11.

**Сравнительная динамика показателей нагрузочной пробы у больных основной группы II (СД+АГ+ИБС)
на фоне лечения лозартаном и олмесартаном**

Показатель	1 подгруппа (+лозартан)			2 подгруппа (+олмесартан)		
	А	В	С	А	В	С
Объем выполненной работы, Вт	396±18*	465±25	525±20	405±15*	500±20	575±20^
Двойное произведение, усл. ед.	187±3,9	218±5,1	225±3,3	185±4,7*	228±2	240±3
Пороговая мощность, Вт	66,4±1,8	68,5±3,2	78,4±2,8	65,3±2,4*	80,3±3**	87,3±2^
Время физической нагрузки, мин	6,7±0,3	6,9±0,5	8,2±0,4	6,5±0,8*	8,6±0,4	10,6±0,3
Максимальная глубина депрессии сегмента ST, мм	2,4±0,2	1,8±0,1	1,5±0,1	2,4±0,2*	1,5±0,1	1,2±0,1
Число отведений с депрессией сегмен- та ST	6,4±0,2	5,9±0,2	5,4±0,3	6,3±0,4*	5,0±0,2	4,2±0,2
ЧСС _{пор} , уд/мин	114,8±2,6	115±2	118±3	115,2±3*	118±3,2*	120±3,1

Примечание: А – исходно; В – через 24 недели лечения; С – через 40 недель лечения

ЧСС_{пор} – ЧСС, регистрируемая при возникновении ишемической депрессии сегмента ST;

* – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недели на фоне курсовой терапии,

** – $p < 0,05$ – различия достоверны между I и II группами через 24 недели лечения,

^ – $p < 0,05$ – различия достоверны между I и II группами через 40 недель лечения

При анализе ХМ ЭКГ (таблица 6.12.) исходные значения показателей в подгруппах были сопоставимы: продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки (СИМ – суточная ишемия миокарда), общее количество и продолжительность эпизодов болевой (БЭИМ) и безболевой ишемии (БИМ), глубина депрессии ST.

Повторные исследования показали, что через 40 недель терапии в подгруппе с олмесартаном уменьшение СИМ – от $45,3 \pm 3,2$ до $17,6 \pm 3,2$ мин отмечалось у 23 пациентов, и только у 2 пациентов данной подгруппы продолжительность всех эпизодов ишемии за сутки значимо не изменилась и составила $64,3 \pm 1,2$ мин. Отмечено уменьшение количества эпизодов (от $2,6 \pm 0,9$ до $0,9 \pm 0,45$) и продолжительности БИМ от $31,1 \pm 2,1$ до $7,4 \pm 2,2$ мин, $p < 0,05$.

Адекватное уменьшение СИМ получено в подгруппе +лозартан с $44,8 \pm 5,8$ до $25,4 \pm 2,3$ мин. В то же время в данной подгруппе сохранялось большее число пациентов с продолжительностью ишемии за сутки больше 60 мин 17,4% ($n=4$), в группе +олмесартан 8% ($n=2$), $\chi^2=4,2$, $p < 0,05$.

В 1 подгруппе (+лозартан) количество периодов БИМ достоверно не изменилось ($2,5 \pm 0,7$ и $2,0 \pm 0,5$), но уменьшение продолжительности БИМ было статистически значимым от $30,5 \pm 2,3$ до $18,5 \pm 2,7$ мин, $p < 0,05$.

Формированию электрической нестабильности сердца (ЭНС) способствует электрофизиологическая альтернация миокардиальных клеток, возникающая как на фоне, так и после эпизодов преходящей ишемии, но при СД следует учитывать и другие пусковые факторы аритмогенеза: электролитные, метаболические и нейрогуморальные нарушения. В мультивариантном анализе Beckman J.A. и др. [2002] наличие сахарного диабета с большей точностью указывало на пациентов с более высоким риском ВСС (относительный риск – 2,2), чем другие показатели (возраст, индекс массы тела, ЧСС, курение, артериальное давление, уровень холестерина и триглицеридов).

Таблица 6.12.

**Данные холтеровского мониторирования ЭКГ у больных основной группы II (СД+АГ+ИБС)
на фоне лечения лозартаном и олмесартаном**

Показатель	I группа +лозартан (n=23)			II группа +олмесартан (n=24)		
	исходно	ч/з 24 недели	ч/з 40 недель	исходно	ч/з 24 недели	ч/з 40 недель
СИМ <30мин, n /%	9/39,1*	11/47,8	13/56,5**	9/37,5*	14/58,3	18/75**
30<СИМ<60мин, n/%	9/39,1	8/34,8	7/30,4	9/37,5	6/25	5/20,8**
СИМ >60 мин, n/%	4/17,4	3/13	3/13^	4/16,7*	2/8,3	2/8,3**
Наличие БИМ, n / %	15/65,2	12/52,2	10/43,5^	16/66,6*	9/37,5**	6/25**
Количество БЭИМ	2,4±0,5	2,1±0,3	1,9±0,3^	2,3±0,5	1,3±0,43**	0,8±0,37**
Количество БИМ	2,5±0,7	2,2±0,5	2,0±0,4^	2,6±0,9	1,4±0,6**	0,9±0,45**
Продолжительность, мин:						
СИМ	44,8±5,8*	30,6±3,3	25,4±2,3^	45,3±3,2*	23,6±3,1**	17,6±3,2**
БЭИМ	14,7±2,5	12,4±1,5	11,3±1,4	14,7±2,5	10,7±1,6	8,5±1,4
БИМ	30,5±2,3	23,5±2,4	18,5±2,7^	31,1±2,1*	11,3±2,5**	7,4±2,2**
Глубина депрессии сегмента ST, мм:						
средняя	1,58±0,4	1,5±0,3	1,4±0,2	1,53±0,4	1,2±0,2	1,1±0,3
максимальная	2,2±0,2	1,9±0,5	1,7±0,5	2,4±0,2*	1,3±0,2**	1,2±0,1**
Средняя ЧСС, уд/мин:						
в начале БЭИМ	116±2,3	115±1,7	114±1,5	116±2,3	118±1,7	120±1,7
в начале БИМ	97±1,9	95±1,6	94±1,7	97±1,9	99±1,6	100±1,8

Примечание: СИМ – суточная ишемия миокарда; БИМ – безболевая ишемия миокарда; БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда; n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование; * – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 24 недели на фоне курсовой терапии, ** – p<0,05 – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 40 недель на фоне курсовой терапии, ^ – различия достоверны между I и II группами через 40 недель терапии.

Мы оценили маркеры электрической нестабильности миокарда у больных СД2 на фоне терапии АРА (таблица 6.13., таблица 6.14., таблица 6.15.).

Таблица 6.13.

Динамика показателей сигнал-усредненной ЭКГ у больных основной группы II (СД+АГ+ИБС) на фоне лечения лозартаном и олмесартаном

Показатели	1 подгруппа (+лозартан)		2 подгруппа (+олмесартан)	
	исходно	через 40 нед	исходно	через 40 нед
HF QRS Dauer, мс				
ППЖ +	123±3,7	115±3,1**	129±3,1	116,1±2,8**
ППЖ-	105±3,1*	96±2,8**	106±2,5*	96,4±2,3**
RMS 40, мкВ				
ППЖ +	19,7±3,2	23,1±2,7	19,4±2,5	26,3±2,1**
ППЖ-	37,1±2,5*	39,7±2,4	34,9±2,2*	42,8±2,5**
LAN Fd, мс				
ППЖ +	39,3±2,4	35,6±2,4	43,3±2,1	36,4±2,1**
ППЖ-	24,7±2,2*	23,1±2,4	26,3±3,2*	21,2±2,3**

Примечание: ППЖ+ –больные с поздними потенциалами желудочков, ППЖ– –больные с нормальными показателями СУ-ЭКГ, HF QRS Dauer – продолжительность фильтрованного комплекса QRS, RMS 40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS, LAN Fd – продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS;* – p<0,05 – различия достоверны между больными ППЖ- и ППЖ+, ** – p<0,05 – различия достоверны в сравнении с исходными данными.

Таблица 6.14.

Динамика количественных показателей интервала Q-T у больных основной группы II (СД+АГ+ИБС) на фоне лечения лозартаном и олмесартаном

Показатели	1 подгруппа (+лозартан)		2 подгруппа (+олмесартан)	
	исходно	через 40 нед	исходно	через 40 нед
QTc, мс	433±5,6	409±4,7	432±4,8	387,4±3,2
dQTc, мс	44,7±4,1	36,9±3,8	45,3±3,4	34,9±1,2

Примечание: QTc – скорректированный интервал Q-T; dQTc – дисперсия скорректированного интервала Q-T.

Таблица 6.15.

Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных основной группы II (СД+АГ+ИБС) на фоне лечения лозартаном и олмесартаном

Показатели	1 подгруппа (+лозартан)		2 подгруппа (+олмесартан)	
	исходно	через 40 нед	исходно	через 40 нед
SDNN	36,5±3,1	42,6±2,9*	35,3±2,4	45,7±2,3*
rMSSD	19,3±2,1	24,6±1,9	18,6±1,8	27,5±1,6*
LF/HF	4,68±0,3	3,79±0,3*	4,7±0,26	3,1±0,12*

Примечание: SDNN- стандартное отклонение от средней длительности интервалов R-R между синусовыми сокращениями, rMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, LF/HF – показатель баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; * – p<0,05 – различие достоверно (исходно и через 40 недель лечения).

Исходно ППЖ в подгруппе (+лозартан) выделены у 9 (39,1%) пациентов, в подгруппе (+олмесартан) – у 13 (54,2%) больных СД+ИБС+АГ.

Сравнительный анализ сигнал-усредненной ЭКГ на фоне олмесартана показал у лиц без замедленной фрагментации положительную динамику количественных значений: продолжительность фильтрованного комплекса HF QRS-Dauer снизилась на 9,5% ($p < 0,05$), продолжительность низкоамплитудных сигналов LAN Fd снизилась на 19,3%, RMS возросло на 22,8%, $p < 0,05$. Восстановление конечной части фильтрованного комплекса QRS наблюдалось у 8 пациентов с ППЖ+ ($n=13$).

Подобная направленность в изменении показателей СУ-ЭКГ отмечена на фоне лечения лозартаном: у больных с ППЖ+ продолжительность фильтрованного комплекса HF QRS-Dauer снизилась на 9,4%, у больных с ППЖ- до 8,6%, через 40 недель патологические значения СУ-ЭКГ выявлены в 6 наблюдениях.

Динамику показателей СУ-ЭКГ объясняем восстановлением электрической однородности миокарда вследствие улучшения функции ишемизированного миокарда (уменьшение СИМ, количества БИМ и БЭИМ), однако в подгруппе (+олмесартан) положительная динамика параметров СУ-ЭКГ более убедительная – восстановление последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS отмечена у 61,5% больных с ППЖ, в сравнении с подгруппой (+лозартан) – 33,3% от числа больных ППЖ+, $\chi^2=6,8$, $p < 0,05$. Полученные результаты связываем с изменениями параметров центральной гемодинамики, улучшением условий наполнения ЛЖ в период ранней и поздней диастолы, расслабления ЛЖ.

При сопоставлении исходных показателей QT_c и QT_d у больных СД+АГ+ИБС в подгруппах статистически значимых различий не выявлено – таблица 6.14.

Курсовая терапия олмесартаном обеспечила положительную динамику параметров реполяризации миокарда: QT_c снизилось на 10,5%, dQT_c , на 22,3%, $p < 0,05$; в группе лозартана уменьшение QT_c до 6% и dQT_c до 17,4%, $p < 0,05$.

Структурные изменения кардиомиоцитов, запрограммированный апоптоз при реактивных изменениях опорнотрофического остова, гипертрофия миокарда – все эти процессы, несомненно, способствуют повышению диастолической жесткости и нарушению активной релаксации миокарда, при этом обуславливают формирование электрической гетерогенности миокарда, маркерами которых выступают патологические показатели СУ-ЭКГ и Q-T интервала. Восстановление диастолической функции ишемизированного миокарда левого желудочка на фоне терапии с включением препаратов АРА олмесартана и лозартана сопровождалось улучшением показателей, характеризующих ЭНС.

Исходные временные и спектральные показатели ВСР у больных СД+АГ+ИБС и достигнутые через 40 недель терапии представлены в таблице 6.15.

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). Получена достоверная динамика SDNN с его увеличением к концу 40-недельного курса терапии до 29%, $p < 0,05$. Отмечена четкая тенденция к восстановлению баланса (LF/HF) к концу 40-недель терапии олмесартаном с $4,7 \pm 0,26$ до $3,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$.

Курсовое лечение лозартаном обеспечило положительную динамику с приростом до 14,3% SDNN через 40 недель терапии, $p < 0,05$, при более убедительном снижении LF/HF до 23%.

Данные проведенного исследования позволяют утверждать, что в вопросах оптимизации терапии у больных СД необходимо учитывать высокую тканевую активность ангиотензина II и его решающий вклад в поражение органов-мишеней. Полученные результаты после 40-недельного курса лечения лозартаном и олмесартаном мы связываем с особенностями фармакокинетических свойств – селективное блокирование тканевой РААС. У больных СД2 контроль АД антагонистами рецепторов ангиотензина II необходимо рассматривать с позиции регулирующего звена в механизмах подъема АД с одной стороны, в механизмах развития структурно-геометрического ремоделирования миокарда ЛЖ – с другой.

Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ на фоне олмесартана и лозартана объясняем сложными механизмами регуляции циркадной вариабельности АД, уменьшением постнагрузки на ЛЖ. Это подтверждают корреляционные связи соотношения E'/A' с индексом времени гипертензии по ДАД за 24 часа ($R=0,63$, $p=0,002$), с суточным индексом ($R=0,52$, $p=0,001$), соотношения E/E' с индексом времени гипертензии по ДАД за 24 часа ($R=0,58$, $p=0,02$).

Считаем, что нарушение ДФ ЛЖ может проявляться уже на ранних стадиях формирования гипертрофии ЛЖ, в основе ее лежит ремоделирование коллагеновой сети миокарда. Повышение активности ангиотензина II через AT_1 – рецепторы усиливает пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена. Нарастанию жесткости левого желудочка и уменьшению его способности к расслаблению способствует возникающие несколько позже гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение мышечной массы. В связи с чем, полученную нами положительную динамику показателей ДФ ЛЖ на фоне курсовой терапии мы объясняем не только патофизиологическим контролем параметров артериального давления, но и улучшением условий релаксации за счет снижения гипертрофии и структурной дезорганизации кардиомиоцитов. Получена корреляционная связь ИММЛЖ с E'/A' ($R=-0,47$, $p<0,04$), ОТС с E'/A' ($R=-0,51$, $p<0,03$).

При СД2 степень тяжести диастолической дисфункции находится в прямой зависимости не только от гипертрофии миокарда, но и от степени фиброза миокарда в условиях декомпенсации показателей углеводного и липидного обменов. Липотоксичность и повышение свободных жирных кислот совместно с гипергликемией и инсулинорезистентностью вызывает прямое токсическое действие на миокард [135]. По данным Strong Heart Study, степень выраженности и частота диастолической дисфункции прямо пропорциональны уровню гликированного гемоглобина [206]. Нами установлена корреляционная зависимость динамики показателя тканевой доплерографии – соотношение E'/A' с динамикой гликированного гемоглобина ($R=-0,43$, $p<0,05$), динамикой триглицеридов крови ($R=-0,38$, $p<0,04$).

Ремоделирование сосудов и сердца при СД2 является многофакторным процессом, но учитывать значимую роль ЭД считаем необходимым. К концу курсовой терапии препаратами АРА мы отметили адекватный прирост потокзависимой вазодилатации: на фоне лозартана у 34,8% больных, на фоне олмесартана у 62,6%, $p < 0,05$.

Изменениями параметров центральной гемодинамики и структурно-геометрических показателей ЛЖ, положительной динамикой эндотелиальной функции объясняем у больных СД+ИБС повышение толерантности к физической нагрузке, улучшения данных нагрузочного тестирования (время физической нагрузки, объем выполненной нагрузки) и холтеровского мониторирования ЭКГ (уменьшение СИМ, количества БИМ и БЭИМ). С восстановлением функции ишемизированного миокарда связываем изменения электрофизиологических свойств миокарда и улучшение показателей СУ-ЭКГ, однако в подгруппе (+олмесартан), в сравнении с подгруппой (+лозартан), положительная динамика с нормализацией параметров СУ-ЭКГ более убедительна: 61,5% и 33,3%, $\chi^2=6,8$, $p < 0,05$. К концу курсовой терапии олмесартаном получена положительная динамика параметров реполяризации миокарда: QT_c снизилось на 10,5%, dQT_c , на 22,3%, $p < 0,05$. Курсовая терапия лозартаном сопровождалась положительной динамикой длительности QT_c до 6% и dQT_c до 17,4%, $p < 0,05$.

Нарушения вегетативного равновесия характеризуются доминированием адренэргических влияний, угнетением парасимпатической иннервации, снижением вариационного размаха variability сердечного ритма. К концу 40-недельного курса терапии получена достоверная динамика SDNN с его увеличением до 29% на фоне олмесартана, до 23% при лечении лозартаном.

Подводя итог данной главы, необходимо подчеркнуть рациональность включения в состав базисной терапии блокаторов рецепторов ангиотензина II, что обеспечило улучшение диастолической функции левого желудочка, способствовало увеличению толерантности к физической нагрузке, причем более убедительно в случае использования олмесартана. Назначая АРА, мы рассчитываем не только на гипотензивный эффект, сколько на органопротекторные свойства пре-

паратов, проявляющиеся при их длительном применении, более выраженные у олмесартана за счет селективной блокады активности тканевой РААС, опосредованной стимуляции AT_2 -рецепторов. Восстановление функции миокарда обеспечило коррекцию параметров электрической однородности миокарда – замедленной фрагментированной активности в конце желудочкового комплекса и продолжительности интервала QT, рост показателей, отражающих преимущественно влияние парасимпатического отдела нервной системы с четкой тенденцией к восстановлению баланса нейрогуморальных влияний, что дает возможность использования олмесартана в схеме лечения больных сахарным диабетом с АГ и ИБС, осложненных диастолической дисфункцией левого желудочка.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) названы Генеральной ассамблеей Организации Объединенных Наций (ООН) важным «вызовом, брошенным человечеству в XXI веке», они «подрывают социально-экономическое развитие во всем мире», «ставят под угрозу достижение согласованных на международном уровне целей в области развития».

В соответствии с Политической декларацией Саммита ООН по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними к «приоритетам государственной политики» отнесены СД и ССЗ, лидеры всех стран приняли «беспрецедентные обязательства» в борьбе с ними [125].

Действительно, несмотря на успехи современной мировой медицины по борьбе с инфекционными эпидемиями, в XXI веке мир столкнулся с парадоксальным явлением роста двух неинфекционных пандемий – СД и ССЗ [12]. Сердечно-сосудистая смертность стоит на первом месте среди причин смертности населения во всем мире, унося 17,5 млн жизней в год [ВОЗ, 2010]. Число больных СД по данным Международной Диабетической Федерации (IDF) за последние 20 лет выросло почти втрое: с 130 млн в 1990 г. до 382 млн в 2013 г. [48]. Важно отметить и неутешительные прогнозы экспертов, которые указывают на невозможность остановки роста этих глобальных эпидемий, несмотря на огромные усилия всех стран мира. Эксперты IDF предполагают, что каждый 10 житель планеты будет страдать сахарным диабетом, в связи с увеличением заболеваемости к 2030 г. до 600 млн. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличится до 24,2 млн к 2030 году [55].

Следует отметить определенные успехи в отношении сердечно-сосудистой смертности за последние десятилетия в России, что увеличило ожидаемую продолжительность жизни, но и привело к старению населения и увеличению частоты нескольких заболеваний у одного человека – коморбидности [106]. Особую проблему представляют коморбидные пациенты с СД, АГ и ИБС. В данном слу-

чае СД вырастает из рамок просто эндокринологической проблемы, выступая «сателлитным состоянием» в виде эквивалента сердечно-сосудистого заболевания [13, 164]. С одной стороны СД – признанный фактор кардиоваскулярного риска, с другой стороны, сердечно-сосудистые осложнения – лимитирующий фактор, определяющий качество жизни, раннюю инвалидность и высокую смертность пациентов, страдающих СД.

АГ и СД2 – «две стороны одной монеты», между которыми прослеживается как общая патогенетическая взаимосвязь с позиции инсулинорезистентности, так и отмечается их взаимоусиливающее повреждающее действие в отношении одних и тех же органов-мишеней, результатом которого является возрастание риска ИБС и инсульта в 4-9 раз, почечной недостаточности в 30-60 раз, слепоты в 20-60 раз, гангрены в 40 раз [13].

Сочетание специфических факторов прогрессирования атеросклероза с традиционными обуславливают развитие у больных СД агрессивной быстро прогрессирующей формы атеросклероза. ИБС у пациентов СД развивается в 2-4 раза чаще, а острый инфаркт миокарда наблюдается в 6-10 раз чаще, чем в общей популяции больных [12]. Коварность данного тандема характеризуется «омоложением» пациентов с ИБС, отсутствием гендерных различий, атипичностью течения с появлением классической симптоматики зачастую уже при выраженном поражении коронарной системы и, как следствие, поздней диагностикой с развитием тяжелых в прогностическом плане осложнений [6]. Несмотря на предложенные алгоритмы диагностики ИБС у пациентов СД, до сих пор остаются открытыми вопросы ранней доклинической диагностики коронарного атеросклероза, дискуссионными вопросы практической и прогностической значимости скрининга «немой» (безболевой) ишемии миокарда [46, 356].

По данным отечественных эпидемиологических исследований СД занимает четвертое место в причинах развития ХСН [92]. Выявленная патогенетическая взаимосвязь между этими состояниями двунаправлена: СД – независимый маркер худшего прогноза и смертности при сердечной недостаточности, в то же время наличие сердечной недостаточности у пациента с СД повышает смертность в 12

раз [92, 277]. Необходимо отметить, что в 30-50% при транзиторном нарушении локальной сократимости миокарда при СД не выявлено гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, что связывают со специфическим механизмом поражения сердца при СД – диабетической кардиомиопатией, основой развития которой считается раннее формирование ДДЛЖ [77]. Учитывая сложность патогенетических механизмов ДДЛЖ при СД, особенно в сочетании с АГ и ИБС, требуется дальнейшее изучение наиболее специфических маркеров, позволяющих использовать их в ранней диагностике, так и для определения патогенетических подходов в лечении данного состояния.

В связи с повышением риска внезапной сердечной смерти при СД у мужчин в 50 раз, а у женщин в 300 раз при сопоставлении с мужчинами и женщинами соответствующего возраста [6], особую актуальность представляет изучение предикторов электрической нестабильности у больных СД, патогенетической основой которой считается автономная кардиальная нейропатия, диастолическая дисфункция и ишемизированный миокард на фоне прогрессирующего коронарного атеросклероза.

Таким образом, при СД кардиоваскулярные синдромы, представленные сочетанным поражением коронарных сосудов, микрососудов, автономной нервной системы, метаболизма кардиомиоцитов, характеризуются чрезвычайной сложностью патогенеза, взаимообуславливающим прогрессирующим течением, трудностями диагностики и сложностями патогенетической терапии, что определяет актуальность диссертационного исследования.

Целью исследования явилось 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, оптимизации терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

В соответствии с дизайном обследовано 188 пациентов возрастом не старше 60 лет с АГ 1-2 степени при устойчивом синусовом ритме. Основная группа I (n=48) представлена пациентами, страдающими СД2 со стажем не более 15 лет. Основная группа II (n=47) представлена пациентами с СД2 со стажем до 15 лет и стабильной стенокардией напряжения I-III ФК. Выделены группы сравнения: I (n=47) – пациенты без СД2 и ИБС, II (n=46) – пациенты без СД со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК. Группа контроля (n=40) представлена практически здоровыми лицами.

Комплекс обследования, помимо общеклинических методов, включал ЭКГ, ультразвуковое исследование сосудов с выполнением дополнительных проб, эхокардиографию, суточное мониторирование АД, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, оценку вариабельности и турбулентности сердечного ритма, сигнал-усредненную ЭКГ, анализ интервала QT, лабораторные исследования уровня гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла, показатели углеводного и липидного обмена.

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.

Исследования у больных СД, позволяющие раскрыть основные механизмы структурно-функционального повреждения сосудов, указывают на определяющее значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) как в инициации, так и прогрессировании процессов структурно-функционального ремоделирования сосудов [43, 69]. Однако работы по проблеме ЭД у пациентов с имеющейся АГ при дальнейшем присоединении к ней ИБС и СД являются единичными, при этом сложность патогенеза эндотелиальной дисфункции при СД требует дальнейшего поиска корректируемых факторов риска.

В собственном исследовании нарушение вазомоторной функции эндотелия артерий выявлено у 100% основной группы I (АГ+СД), 100% пациентов основной

группы II (АГ+ИБС+СД), в то же время в группе сравнения I (АГ без СД) – у 23% больных, в группе сравнения II (ИБС+АГ без СД) у 45,7% пациентов, в группе контроля в 17,5% случаях. Наименьшее значение показателя ЭЗВД зарегистрировано во II основной группе ($3,7 \pm 1,1\%$), что ниже аналогичного показателя в группе сравнения II ($11,6\% \pm 2,1\%$), $p < 0,05$; достоверно различие значения ЭЗВД основной группы I ($7,3 \pm 2,1\%$) и группы сравнения I ($12,3 \pm 3,1\%$). Вариант с вазодилатацией менее 10% от исходного диаметра плечевой артерии в ответ на манжеточную пробу одинаково часто встречался в анализируемых группах. Вариант с отсутствием прироста диаметра плечевой артерии регистрировался с одинаковой частотой в основной группе I (21%) и в основной группе II (27,7%), но в группах сравнения I и II значительно реже, соответственно, у 6,4% и 8,7% пациентов. Наиболее тяжелый вариант нарушения ЭЗВД, проявляющийся патологической вазоконстрикторной реакцией, отмечен в основной группе II (19,1%), с достоверным превышением аналогичной реакции плечевой артерии в группе сравнения II (4,4%), $p < 0,05$. Следует отметить, что именно больные СД2 при наличии патологической вазоконстрикторной реакции имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, в т.ч. 17% случаев ИМ с зубцом Q.

Полученные результаты дают основание утверждать, что сочетанное действие гемодинамических, метаболических и коронарогенных расстройств оказывает наибольшее повреждающее действие на эндотелий, чем изолированное действие. Однако в нашем исследовании выявлена первостепенная роль именно метаболических нарушений. 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 ($R = -0,583$, $p < 0,05$) у больных СД.

Несомненная роль гипергликемии, способной инсулиннезависимо беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, а так же утилизироваться различными механизмами, вызывая процессы «гипергликемической псевдогипоксии» и активации сигнальных каскадов с образованием полиолов, конечных продуктов гликозилирования и рецепторов к ним, протеинкиназы C и гексозаминов, доказана в ряде исследований [309, 315]. Все эти процессы обуславливают формирование «активи-

рованного эндотелия» [96], что проявляется истощением и извращением течения всех эндотелийзависимых реакций с формированием дисбаланса продукции вазодилатирующих, ангиопротекторных и антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов – с другой [79]. Велика роль инсулинорезистентности с сопутствующей гиперинсулинемией, способных активизировать митогенный и пролиферативный путь влияния инсулина на эндотелий через каскад посредников (ras, raf, MEK) и стимуляцию митогенактивированной протеинкиназы [362]. Все это служит основой для усиления проницаемости сосудистой стенки, изменения способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза [69].

Не находит объяснения механизм метаболической памяти, объясняющий прогрессирование сосудистых осложнений при СД, несмотря на коррекцию метаболических показателей. В собственном исследовании мы отмечали сохранение проявлений вазомоторной дисфункции у пациентов с достижением показателей HbA1c менее 7%, но длительностью заболевания более 10 лет. Установлено, что при увеличении длительности СД у пациентов I основной группы возрастала как частота, так и тяжесть регистрируемых нарушений эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса. Так показатель ЭЗВД в группе СД длительностью менее 10 лет составлял $7,8 \pm 2,3\%$, при длительности более 10 лет – $3,8 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), отсутствие прироста диаметра плечевой артерии зарегистрировано в 11,8% наблюдениях при длительности СД менее 5 лет и в 54,5% наблюдениях при длительности СД более 10 лет, $\chi^2 = 5,9$ ($p < 0,01$). В ходе корреляционного анализа получена обратная взаимосвязь ЭЗВД с длительностью сахарного диабета ($r = -0,54$, $p < 0,05$).

Роль гемодинамических расстройств в развитии эндотелиальной дисфункции при СД не вызывает сомнения. В литературе АГ и ЭД рассматривается в виде «замкнутого» круга, потенцирующего взаимное прогрессирование, однако до сих пор дискутируется вопрос о первичности данных состояний. Нами выявлена корреляционная зависимость показателя ЭЗВД от длительности, стадии артериальной гипертензии ($r = -0,38$ и $r = -0,41$, соответственно, $p < 0,05$) в I основной группе.

Диабетическая атерогенная дислипидемия, характерная для больных СД2, вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ЭД. С одной стороны – в условиях инсулинорезистентности на фоне снижения чувствительности висцеральной жировой ткани к антилипидитического действию инсулина происходит высвобождение СЖК в портальную систему с избыточным синтезом ТГ и ЛПОНП печенью, с другой стороны отмечается вторичное снижение синтеза ХСЛПВП из-за повышения переноса эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПОНП в обмен на ТГ [14]. Но особую роль в повреждении эндотелия играют качественные изменения липидов с преобладание мелких плотных частиц ЛПНП, способных к быстрому окислению, накоплению в артериальной стенке, непосредственно повреждая эндотелиальные клетки, так и опосредованно, путем захвата макрофагами и превращения в «пенистые» клетки [292]. В нашем исследовании дислипидемия у пациентов с АГ+СД отмечена в 77%, у пациентов с АГ без СД – в 55% случаях. Уровни триглицеридов и ЛПНП преобладали у больных с нарушением углеводного обмена, выявлена корреляционная зависимость числового значения потокзависимой вазодилатации с уровнем триглицеридов крови ($r=-0,39$, $p<0,05$), ХСЛПНП ($r=-0,31$, $p<0,05$); ХС ЛПВП ($r=0,28$, $p<0,01$).

Дополнительно в качестве маркера эндотелиальной дисфункции нами использована метаболическая проба при исследовании кровотока в средней мозговой артерии, которая выявила существенное снижение цереброваскулярного резерва у пациентов с нарушением углеводного обмена и может иметь прикладное значение.

Не менее интересные данные получены при проведении сравнительного анализа эпизодов ишемии миокарда с параллельной клинико-инструментальной оценкой вазомоторной функции эндотелия у больных ИБС. При сопоставимом количестве всех зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда, во II основной группе эпизоды только болевой ишемии миокарда (БЭИМ) отмечались в 23,4% случаев, в группе сравнения II количество пациентов, имеющих только БЭИМ, зарегистрированы достоверно чаще в 48% ($p<0,05$). Эпизоды безболевой ишемии (БИМ) отмечались в основной группе II в 66% случаях, в группе сравнения II

только у 22% пациентов. Полученные данные подтверждены нагрузочным тестированием, при выполнении которого соотношение БИМ/БЭИМ в основной группе составило 1,29 и превысило аналогичный показатель в группе сравнения – 0,52 ($\chi^2=3,84$, $p<0,05$). У 85% больных II основной группы ишемическое смещение ST сегмента отмечалось более чем по 6 отведениям ЭКГ, в группе сравнения II – только у 24%, $\chi^2=12,3$, $p<0,01$.

Результаты исследования позволили провести патогенетические параллели между эпизодами БИМ, тяжестью нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий и тяжестью течения ИБС. Так, в основной группе II именно в подгруппе (15% от общего числа пациентов группы) с наличием эпизодов только БИМ наблюдались наиболее тяжелые варианты вазомоторной дисфункции в виде отсутствия ответа и отрицательного ответа плечевой артерии на реактивную гиперемии (7% и 8% наблюдений, соответственно), в том числе у 4 (8,5%) из них – указание на наличие в анамнезе более 3 лет ИМ с зубцом Q, безболевого течение.

Установлены важные неблагоприятные прогностические маркеры течения ИБС у больных с нарушением углеводного обмена на основе выявленных корреляционных связей: отрицательная 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 ($R=-0,61$, $p<0,01$), функциональным классом стенокардии ($R=-0,4215$, $p<0,04$).

Таким образом, изменения эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса коронарных артерий, характеризующиеся нарушением адекватной релаксации сосудов в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде, определяют дополнительный значимый механизм развития и прогрессирования ишемии. Именно эндотелиальная дисфункция коронарных сосудов у больных СД может объяснить развитие осложнений ИБС при отсутствии выраженных атеросклеротических изменений, а так же дополнить патогенетические механизмы развития БИМ у пациентов с нарушением углеводного обмена.

Многоцентровые клинические исследования [ADVANCE, ACCORD] указывают, что, несмотря на коррекцию показателей углеводного обмена, у пациентов СД продолжается развитие и прогрессирование макрососудистых осложнений. В связи с чем, возникает необходимость в изучении новых метаболических факторов, участвующих в сложном каскаде сосудистых расстройств у пациентов с СД. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривается в качестве непосредственного цитотоксического фактора для эндотелия, а так же возможного катализатора процессов свободнорадикального окисления, пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудов, активатора факторов гемостаза [32].

Проведенные нами исследования показали, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови у больных СД существенно превышал таковой в группах без СД: в основных группах I и II – $16,9 \pm 5,2$ мкмоль/л, $19,7 \pm 5,2$ мкмоль/л, в группах сравнения I и II – $12,4 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$), $13,5 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$), соответственно. При отсутствии достоверно значимых отличий в концентрации ГЦ между группами с АГ и АГ+ИБС, при анализе количества пациентов с умеренной ГГЦ (концентрация ГЦ выше 15 мкмоль/л у мужчин и выше 12 мкмоль/л у женщин) выявлено значимое нарастание по мере прогрессирования заболеваний: в группе АГ без СД – 42,6 %, в группе АГ+ИБС без СД – 58,7%, в группе АГ+СД – 62,5%, в группе АГ+ИБС+СД – 80,8% пациентов. В группе контроля средний уровень ГЦ был достоверно ниже, чем в основных группах – $10,77 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$), ГГЦ зарегистрирована только у 15% пациентов, однако необходимо отметить, что именно у них ЭЗВД составила менее 10%.

В собственном исследовании не выявлено значимой корреляционной взаимосвязи между уровнем ГЦ и уровнем глюкозы капиллярной крови натощак ($r=0,19$, $p=0,08$), уровнем HbA1c ($r=0,14$, $p=0,19$), длительностью СД ($r=0,13$, $p=0,52$), а так же длительностью и стадией АГ ($r=0,14$ и $r=0,18$, соответственно), показателями липидного профиля, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований и указывает на достоверную патогенетическую связь умеренной ГГЦ с генетическими полиморфизмами в фолатном цикле.

Результаты нашей работы представляют убедительные доказательства влияния ГГЦ на процессы структурно-геометрического ремоделирования сосудистой стенки и прогрессирования вазомоторной дисфункции у пациентов, страдающих СД, которые отражены в виде нарастания степени тяжести вазомоторной дисфункции, качественных и количественных доплеровских показателей структурно-геометрического ремоделирования сосудов по мере увеличения концентрации ГЦ сыворотки крови в группах пациентов с нарушением углеводного обмена. При этом между концентрацией ГЦ и ЭЗВД ($R=-0,43$, $p<0,03$), ГЦ и КИМ ОСА ($R=0,54$, $p<0,03$) выявлены корреляционные связи, которые по силе сопоставимы с проведенными корреляциями между ЭЗВД, КИМ ОСА и уровнем гликированного гемоглобина. Это позволяет рассматривать ГГЦ – как важнейший модифицируемый фактор сосудистого риска у больных СД.

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 [211]. Так при анализе толщины КИМ ОСА отмечалось не только достоверное межгрупповое различие с преобладанием данного показателя в группах пациентов с СД2: АГ+СД – 1,16 мм (АГ без СД – 0,9 мм), АГ+ИБС+СД – 1,24 мм (АГ+ИБС без СД – 1,12 мм), в группе контроля – 0,79 мм, но и обращал на себя внимание сопоставимый уровень толщины КИМ у пациентов группы СД+АГ с пациентами группы АГ+ИБС без СД, что действительно позволяет рассматривать СД как эквивалент ИБС. Наиболее выраженная корреляционная связь КИМ ОСА установлена с показателем ЭЗВД – $R=-0,8743$, ($p<0,01$), средней силы с HbA1c – $R=0,4723$ ($p=0,02$), уровнем гомоцистеина- $R=0,54$ ($p<0,03$).

Выявленные качественные изменения КИМ ОСА и артерий нижних конечностей у пациентов СД+АГ при доплерографии отражали степень тяжести структурного ремоделирования сосудов. При этом наиболее неблагоприятная форма структурного ремоделирования в виде «симптома жемчужной нити» отмечалась при нарастании уровня гликированного гемоглобина выше 7,5% и гомоци-

стеина выше 12 мкмоль/л. У больных АГ+ИБС+СД качественные изменения носили двусторонний симметричный характер поражения артерий с визуализацией атеросклеротических бляшек в 65,9% случаях в ОСА, в 95,7% в артериях нижних конечностей. В группе сравнения II изменения чаще имели односторонний характер с выявлением атеросклеротических бляшек в ОСА в 43,4%, в артериях нижних конечностей – в 58,6% случаев, что достоверно ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании комплексного анализа клинических, функциональных и лабораторных показателей нами разработана шкала РАКАСАДИ – способ определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми нарушениями (патент на изобретение № 2532521), основанный на суммировании балльной оценки получаемых результатов: 0 баллов – отсутствие признаков коронарного атеросклероза; ≤ 5 баллов – риск низкий; 6-10 баллов – риск умеренный; ≥ 11 баллов – риск высокий; ≥ 16 баллов – риск очень высокий. 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. Данный способ актуален для практического здравоохранения, так как легко воспроизводим, без использования инвазивных методик позволяет диагностировать скрытые (атипичные) формы ИБС у пациентов с СД2, выделять группы риска по развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, решать экспертные вопросы с отбором пациентов для коронароангиографии.

При изучении структурно-геометрического ремоделирования сердца нами отмечено достоверное преобладание процессов гипертрофии ЛЖ и гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ в группах больных с нарушением углеводного обмена при сопоставимом количестве случаев негипертрофического ремоделирования с пациентами без СД. Так гипертрофия ЛЖ выявлена у 91,7% пациентов с АГ+СД (в группе без СД – у 72,3%), у 100% пациентов с АГ+ИБС+СД (в группе без СД – у 78,2%); концентрическая гипертрофия ЛЖ у

27,1% пациентов с АГ+СД (в группе без СД – у 6,4%) и у 34% с АГ+ИБС+СД (в группе без СД – у 17,4%), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ у 22,9% пациентов с АГ+СД (в группе без СД – у 14,9%) и у 34% с АГ+ИБС+СД (в группе без СД – у 26,1%), $p < 0,05$. Полученные нами данные подтверждают ранее проведенные исследования, которые указывают на то, что ремоделирование сердца не должно рассматриваться в виде стереотипного процесса [18], требуется изучение закономерностей при различных патологических состояниях. Так у больных с АГ и АГ+ИБС без СД процессы ремоделирования носят адаптивный характер с формированием более частого варианта концентрического ремоделирования ЛЖ. Особенностью же ремоделирования сердца у больных с нарушением углеводного обмена является формирование дезадаптивных форм структурно-геометрической модели сердца, что сопровождается более ранним развитием тяжелых форм сердечной недостаточности. Именно в группе больных АГ+ИБС+СД2 преобладала частота лиц с признаками ХСН III ФК (23,4%) в сравнении с группой без диабета, $p < 0,05$.

Анализируя причинно-следственные механизмы ремоделирования, нами установлено, что при сопоставимой степени повышения АД в группах, существенное значение в формировании дезадаптивной перестройки ЛЖ у больных с нарушением углеводного обмена играет извращенный циркадный ритм АД, характеризующийся достоверным преобладанием «нон-дипперов» и «найт-пиккеров» по сравнению с группой сравнения (60,4% и 18,8% в основной группе I; 17% и 6,4% в группе сравнения I). Нами установлено, что у пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночные часы чаще регистрировался варианты эксцентрического ремоделирования ЛЖ (37,9% в группе СД+ и 41% в группе СД-) и концентрического ремоделирования (34,4% в группе СД+ и 53% в группе СД-), при патологическом повышении АД в ночные часы наиболее часто встречался вариант концентрической гипертрофии ЛЖ (у 78% в основной группе и у всех пациентов с данным изменением ритма АД в группе сравнения). Выявлена корреляционная зависимость между недостаточной степенью ночного снижения АД и ОТС ЛЖ ($R=0,59$, $p=0,002$), патологическим повышением артериального давления в ночные

часы и ИММЛЖ ($R=0,64$, $p=0,003$). Все это указывает на то, что при АГ у больных СД помимо перегрузки давлением, способствующей развитию гиперкинетического варианта гемодинамики с формированием концентрического ремоделирования, на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии происходит присоединение объемзависимого механизма, приводящего к развитию эксцентрической гипертрофии. Автономная кардиоваскулярная дезорганизация с извращением нормальной регуляции суточного ритма АД способствует активации медиаторов симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и факторов роста, процессов клеточной пролиферации, лежащих в основе структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы с формированием дезадаптивной концентрической гипертрофии левого желудочка [148, 377, 298]. Частота структурно-геометрической перестройки ЛЖ возрастает при увеличении длительности АГ и СД, о чем свидетельствует установленная корреляционная 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 гипертрофических вариантов отмечена именно в группе с уровнем гликированного гемоглобина более 7,5 %.

На сегодняшний день целый ряд исследований посвящен изучению патогенетической значимости сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (диастолической дисфункции ЛЖ) в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2. В то же время накопленные данные не дают практическому врачу целостного представления о механизмах развития, прогностическом характере выявленных изменений, возможностях патогенетической терапии, особенно в ситуации коморбидных пациентов с сочетанием АГ, ИБС и СД, что ставит задачу изучения диастолических расстройств у данной категории пациентов в рамки приоритетной.

При использовании доплеровских методик эхокардиографической оценки диастолической функции ЛЖ установлено, что у пациентов группы СД+АГ достоверно чаще выявлялась ДДЛЖ (100%), так и регистрировались более тяжелые формы (псевдонормальный тип – 29%), чем в группе сравнения I (у 66,1% пациентов, из них в виде псевдонормального типа – 15%). В группах АГ+ИБС при сопоставимой частоте выявленной ДДЛЖ (100%), у больных с нарушением углеводного обмена достоверно преобладало количество пациентов с псевдонормальным и рестриктивным типом (55,3%) в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена (39,1%, $\chi^2=5,3$, $p<0,05$), в группе которых превалирующим типом расстройств была нарушенная релаксация (60,9%).

Основополагающую роль в развитии расстройств диастолического расслабления при СД2 отводят нарушению энергетического обмена кардиомиоцита с переходом на энергозатратный путь метаболизма, связанный с разобщением окислительного фосфорилирования в митохондриях и гликолиза в цитозоле, последствиями которого является резкое преобладание жирных кислот в энергообмене [86]. В условиях возникшего энергетического несоответствия возникает мобилизация миокардиальных структур с развитием компенсаторной гипертрофии и гиперфункции миокарда. Установлена достоверная зависимость степени тяжести ДД ЛЖ с показателем ФВЛЖ – $R=-0,48$ ($p<0,05$), с КДО – $R=0,51$ ($p<0,02$), с ИММЛЖ – $R=0,45$ ($p=0,034$). Однако собственное исследование доказывает, что на начальных этапах роль процессов ремоделирования миокарда в развитии ДДЛЖ носит адаптивное значение, приобретая постепенно прогрессирующий дезадаптивный характер: при анализе пациентов с наличием концентрического ремоделирования ЛЖ в обеих основных группах наиболее часто встречался вариант ДД по типу нарушенной релаксации, при концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ преобладали псевдонормальный и рестриктивный типы диастолических нарушений, $p<0,05$. Установлена достоверная корреляция между рестриктивным типом ДДЛЖ и эксцентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ ($R=0,41$, $p<0,05$).

Необходимо отметить и другие последствия нарушения энергетического обмена кардиомиоцитов при СД2, связанные с избытком СЖК и продуктов β -окисления (ацил – КОА, ацилкарнитин, свободные радикалы), связанные с угнетением кальциевого насоса саркоплазматического ретикулула, увеличением образования циклического аденозинмонофосфата, перегрузкой кардиомиоцитов Ca^{2+} и, как следствие, развитием диастолических расстройств ЛЖ. Перегрузка кардиомиоцита СЖК и продуктами метаболизма обуславливают формирование феномена «кардиальной липотоксичности», которая манифестирует не только гипертрофией миокарда, но и формированием зон интерстициального склероза с разобщением кардиомиоцитов, появлением признаков «гибернации» и апоптоза [135].

В развитии ДДЛЖ важную роль при СД отводят образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation endproducts – AGE), которые способны создавать поперечные сшивки, и множественные тканевые и сосудистые нарушения при взаимодействии с рецепторами (AGE- Receptors) [324], вызывая замедление релаксации и растяжимости миокарда.

Подтверждением этого является выявление достоверно более высокого среднего уровня гликированного гемоглобина в группе пациентов с рестриктивными нарушениями диастолической функции ЛЖ – $8,5 \pm 0,3\%$, чем в группе с нарушением релаксации – $6,8 \pm 0,5\%$ у пациентов АГ+ИБС+СД ($p < 0,05$); аналогичные изменения у пациентов АГ+СД – в подгруппе с псевдонормальным типом ДДЛЖ средний уровень гликированного гемоглобина составлял – $8,3 \pm 0,6\%$, в подгруппе с нарушением релаксации – $7,1 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$.

Ряд исследований указывают на тесную взаимосвязь ДДЛЖ с процессами ремоделирования не только миокарда, но и сосудов [33, 108]. Результаты нашей работы убедительно продемонстрировали увеличение частоты встречаемости и тяжести нарушений вазомоторной функции эндотелия артерий по мере прогрессирования диастолических расстройств в основной группе I и II. Наиболее ярко просматривается в основной группе II: у пациентов с недостаточной дилатацией плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией в 72% отмечался I тип ДД ЛЖ, в 28% – II тип диастолических расстройств; у пациентов с парадоксаль-

ной реакцией плечевой артерии – наиболее часто регистрировался рестриктивный тип ДДЛЖ (77,7%), реже псевдонормальный тип (22,3%), $p < 0,05$. У пациентов с рестриктивным типом ДДЛЖ показатель ЭЗВД составил $0,6 \pm 1,1\%$, в то время как в группе пациентов с нарушением релаксации ЛЖ – $4,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Установлена корреляционная связь между ЭЗВД ПА и тяжестью нарушения диастолической функции ЛЖ ($R = -0,45$; $p < 0,04$). Необходимо отметить, что в группе с рестриктивным типом 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' – $R = 0,51$ ($p < 0,05$). На наш взгляд, требуются дальнейшие исследования, позволяющие раскрыть механизмы взаимного влияния ЭД и ДД ЛЖ, тем самым открывая новые перспективы их патогенетической коррекции.

Известно, что при наличии у пациента одновременно ИБС и СД сочетанное действие «метаболической» и «анатомической» ишемии еще более усугубляют энергетическую недостаточность и снижают функциональный резерв как кардиомиоцитов, так и дестабилизирует опорно-трофический остов [38].

Нами установлено, что у пациентов группы АГ+ИБС+СД при варианте ДДЛЖ с нарушением релаксации ЛЖ частота встречаемости III ФК стенокардии (14,3%), а так же перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда (38,1%) достоверно ниже, чем в группе с рестриктивным типом, соответственно: 63,6% ($\chi^2 = 4,1$, $p < 0,05$) и 91% ($\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$). Отметим корреляционную связь рестриктивного типа нарушения диастолической функции ЛЖ с Q-инфарктом миокарда ($R = 0,536$; $p < 0,01$). Считаем, что выраженность ДДЛЖ при ИБС и СД2 определяется степенью миокардиального повреждения. В свою очередь, развитие диастолических расстройств с повышением напряжения стенки миокарда провоцирует приступы стенокардии и усугубление ишемической дисфункции миокарда, о чем свидетельствуют достоверное преобладание количества и общей продолжительности суточной ишемии миокарда, максимальной глубины смещения сегмента ST при III типе ДДЛЖ в со-

поставлении с теми же параметрами пациентов при I типе ДДЛЖ ($p < 0,05$), при этом достоверно чаще регистрировались эпизоды БИМ при более низких значениях ЧСС ($p < 0,05$). Установлена корреляционная зависимость суточной ишемии миокарда с IVRT ($r = 0,58$, $p < 0,02$), DT ($r = 0,56$, $p < 0,01$); времени запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению ST с соотношением E'/A' ($R = -0,62$, $p < 0,02$); максимальной глубины депрессии ST сегмента с IVRT ($r = 0,51$, $p < 0,03$), DT ($r = 0,49$, $p < 0,03$) при рестриктивном варианте ДДЛЖ.

В современной кардиологии в последние годы достаточно актуальным является поиск генов-кандидатов, продукты которых способны наряду с внешними факторами участвовать в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний: определять выраженность клинических проявлений, скорость прогрессирования, а также индивидуальную эффективность терапии [24]. При генотипировании полиморфизма генов ферментов фолатного цикла нами установлена прогностическая значимость патологического аллеля T полиморфного гена MTHFR A667C и аллеля C полиморфного гена MTHFR A1298C в развитии и прогрессировании диастолических расстройств у пациентов СД2 при сопутствующих АГ и ИБС. Частота встречаемости патологических гомозиготных генотипов (TT гена MTHFR C667T и CC гена MTHFR A1298C) достоверно преобладала у пациентов с рестриктивным типом ДД ЛЖД, в то время как нейтральные генотипы (CC гена MTHFR C667T и AA гена MTHFR A1298C) имели протективный характер, превалируя при типе диастолических нарушений с нарушением релаксации, $p < 0,05$. Считают, что мутации данных генов обуславливают формирование термолабильных форм фермента со снижением активности до 35% при гетерозиготном носительстве и до 70% при гомозиготном носительстве, что сопровождается нарушением реметилирования ГЦ и его ростом в крови [363]. Повышение сыровоточного 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. Нами установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и наличием диастолической дисфункции ($R = 0,42$, $p < 0,02$), уровнем гомоцистеина и рестрик-

тивным типом ДД ($R=0,51$, $p<0,03$), уровнем ГЦ и встречаемостью патологического гомозиготного генотипа генов MTHFR C667T и MTHFR A1298C. По данным литературы ГЦ может участвовать в процессах как структурно-геометрического ремоделирования сердца – обнаружена корреляция с маркером деградации коллагена 1 типа – С-концевым телопептидом [343], так и процессах фиброза и повышения оксипролина [113]. Агонистическое влияние ГЦ на глутаматный сайт NMDA-рецепторов запускает многие клеточные патохимические процессы, в том числе и накопление Ca^{2+} в митохондриях, гибель кардиомиоцитов [329]. Нами установлена умеренная отрицательная корреляционная связь соотношения E/A' с уровнем гомоцистеина у пациентов I основной группы ($R=-0,34$, $p=0,0089$) и II основной группы ($R=-0,38$, $p=0,0076$); а так же показателем E/E' в I основной группе ($R=0,31$, $p=0,0218$) и во II основной группе ($R=0,32$, $p=0,0095$). Существует мнение о влиянии мутаций генов ферментов фолатного цикла на процессы ремоделирования сердца не только через механизм ГГЦ, но и гипометилирования ДНК с дисрегуляцией пролиферативных процессов и апоптоза [73].

Для индивидуального определения риска хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа предложена 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.

Таким образом, к пониманию процессов патогенеза ДДЛЖ при СД2 необходимо подходить комплексно, учитывая, что именно гипергликемия и инсулинорезистентность с целым комплексом гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов служат пусковыми моментами структурных изменений кардиомиоцитов на фоне «метаболической» и «ишемической» гипоксии, повышения

диастолической жесткости и нарушенной релаксации миокарда, реактивного изменения опорно-трофического остова, а взаимодействие этих патофизиологических факторов с генетическими полиморфизмами генов ферментов фолатного цикла способствуют более раннему формированию дезадаптивного ремоделирования миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности. В нашем исследовании представлены убедительные доказательства, что ДДЛЖ при СД является прогностическим фактором формирования ХСН. При увеличении степени ДДЛЖ возрастала частота регистрации ХСН и ФК ХСН, получена значимая корреляционная связь $-R=0,820$; $p<0,02$.

В ходе исследования установлена не только достоверно высокая частота регистрации желудочковых нарушений ритма (ЖНР) в группах пациентов СД+ – 89,5%, против 68,8% в группах пациентов СД-, $p<0,05$, но и выявление ЖЭ высоких градаций (политопная, групповая, ранняя) у больных СД2 в сравнении с больными без СД2 – 58,9% и 30,1%, $p<0,05$. Закономерно отмечено преобладание частоты регистрации ЖНР, так и ЖЭ высоких градаций в группе АГ+ИБС+СД (100% и 36,2%) по сравнению с другими группами ($p<0,05$), однако особое внимание обращаем на группу АГ+СД, в которой частота выявления ЖНР и ЖЭ высоких градаций отмечалась в сопоставимом процентном соотношении с группой АГ+ИБС без СД (79,2% и 29,2% и 82,6% и 28,3%, соответственно). Все это действительно позволяет рассматривать СД как своеобразное сердечно-сосудистое заболевание [13, 164], подчеркивает его аритмогенный характер [94], следовательно, делает актуальным дальнейшее изучение структурных и функциональных нарушений, которые составляют субстрат для развития жизнеугрожающих аритмий.

При сопоставлении ЖЭ с геометрическими моделями ЛЖ, отметили преобладание ЖЭ высоких градаций при концентрической варианте гипертрофии ЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ как у больных с наличием СД2, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена ($p<0,05$).

Помимо структурно-геометрического ремоделирования сердца, важной «болевогой» точкой в изменении механической активности ЛЖ принадлежит нарушению нейрогуморальной регуляции сердечного ритма при СД вследствие разви-

тия диабетической вегетативной нейропатии. Несмотря на важность клинического изучения автономной кардиальной нейропатии, обусловленной высокой смертностью – 56% в последующие 5 лет с момента появления первых клинических симптомов [257, 333], нет четкого ответа на вопрос о влиянии вегетативных расстройств на процессы диастолического ремоделирования сердца, эндотелиальной дисфункции сосудов у больных с нарушением углеводного обмена с сопутствующими АГ и ИБС.

Результаты собственного исследования указывают на нарушения вегетативной регуляции с преобладанием симпатической активности у 100% больных группы СД+, в то время как в группе СД- проявление дисбаланса вегетативной нервной системы отмечены у 52,7% пациентов. Адекватное вегетативное обеспечение выявлено у большинства пациентов в группе контроля.

При анализе показателей турбулентности сердечного ритма патологические значения TS ($TS < 2,5$ мс/RR) и TO $> 0\%$ достоверно чаще регистрировались в группе СД+ (20% и 15,3%), чем в группе СД – (12,5% и 9,4%), $p < 0,05$. Наше исследование убедительно продемонстрировало зависимость показателей ТРС от морфофункциональных характеристик миокарда и качества экстрасистол, чем от их количества. Все пациенты, включенные в исследование, имели сохраненную систолическую функцию и различные варианты диастолических расстройств. При этом установлена отрицательная корреляционная зависимость между числовыми значениями начала турбулентности и наклона турбулентности и ФВ ЛЖ ($R = -0,497$; $p < 0,05$; $R = 0,419$; $p < 0,05$). Наиболее убедительная корреляция наблюдалась с показателями тканевого доплера: начало турбулентности с E'/A' ($R = 0,527$; $p < 0,05$), E/E' ($R = 0,578$; $p < 0,05$); наклон турбулентности с E'/A' ($R = 0,521$; $p < 0,05$), E/E' ($R = 0,543$; $p < 0,05$). 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% ($p < 0,05$).

В ряде исследований установлена достоверная зависимость частоты встречаемости безболевого ишемии миокарда от наличия кардиальной нейропатии у больных СД2 – 38% в группе с автономной кардиальной нейропатией и только 5%

в группе без кардиальной нейропатии [257,375]. Нами отмечена корреляционная связь начала турбулентности с количеством и продолжительностью эпизодов БИМ ($R=0,526$, $p<0,05$; $R=0,632$, $p<0,03$).

При проведении многофакторного анализа заслуживает внимание установленная связь ЭЗВД плечевой артерии с показателями ВРС: SDNN ($R=0,572$; $p<0,05$), LF/HF ($R=-0,581$; $p<0,03$), в то же время не было установлено достоверной связи между ЭЗВД ПА и параметрами ТРС: TO ($R=0,242$; $p<0,14$); TS ($R=0,283$; $p<0,15$). Таким образом, выявленная неоднозначность вегетативной регуляции нормального синусового ритма предопределяет учитывать другие составляющие электрической нестабильности сердца в оценке риска неблагоприятного прогноза.

Установлена зависимость между показателями наклона турбулентности и показателями ВРС: 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 ВРС как возможные предикторы неблагоприятных тахиаритмий.

Высокий риск неблагоприятных тахиаритмий у больных СД помимо неспецифических механизмов (диастолическая дисфункция, АГ, коронарный атеросклероз) объясняет дополнительный специфический трансмембранный фосфоинозитоловый механизм, сопряженный не только с нарушением транспорта глюкозы в кардиомиоцит, но и формированием электрофизиологического ремоделирования ионных каналов сарколеммальной мембраны на фоне инсулинорезистентности [7].

Маркерами субстрата электрофизиологической дезинтеграции кардиомиоцитов служит регистрация замедленной фрагментированной активности – поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и дисперсия интервала QT, однако в литературе противоречивые мнения о частоте встречаемости у больных СД, взаимосвязи с другими факторами риска. Результаты нашего исследования показали закономерную зависимость частоты регистрации ППЖ в группах, связанную с наличием коронарной недостаточности: 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%; $p < 0,05$). Мы связываем полученные различия с процессами электрофизиологической альтерации клеток и мембран на фоне недостаточности коронарного кровообращения, с последующим формированием аритмогенного очага в зонах миокардиальной дисфункции. Подтверждением являются выявленные взаимосвязи между глубиной смещения ST-сегмента_{max} и показателями сигнал-усредненной ЭКГ: QRS LAN Fd ($R=0,608$; $p < 0,05$), HF QRS-Dauer ($R=0,557$; $p < 0,05$) с одной стороны, с другой стороны – между показателем замедленной фрагментированной активности в конце желудочкового комплекса HF QRS-Dauer, LAN Fd и ЖЭ IV-V градаций ($R=0,594$, $p < 0,05$; $R=0,547$, $p < 0,05$).

Установлена зависимость регистрации частоты ППЖ от процессов структурно-геометрической перестройки геометрии ЛЖ: регистрация ППЖ преобладала у пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами с эксцентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием, данные изменения сопоставимы как в группе с нарушением углеводного обмена, так и с отсутствием СД.

Мы считаем, что нарушение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов играет существенную роль в формировании замедленной фрагментированной электрической активности миокарда у больных СД, не исключается роль повышенного КДД, нарастания ригидности стенок левого желудочка, о чем свидетельствует большая частота регистрации ППЖ при прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ с достоверным преобладанием в группе СД2 (при I типе – 9,1%, при III типе ДДЛЖ – 81,8%, $\chi^2=8,6$, $p < 0,05$), в сравнении с группой без СД (при I типе – 9,8%, при III типе ДДЛЖ – 66,7%, $\chi^2=4,3$, $p < 0,05$).

Маркером нестабильности электрофизиологических свойств миокарда может служить феномен QTd, увеличение QTd ассоциируется с повышенным риском возникновения опасных аритмий у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [339]. Однако недостаточно изучена временная реполяризация у пациентов СД, которая может стать ценным предиктором внезапной сердечной смерти [216.].

В собственном исследовании число пациентов с удлинением интервала QTc (более 440 мс) было статистически значимо выше при наличии СД 2 (38,9%) по сравнению с больными без метаболических нарушений (22,6%) и лицами контрольной группы (5%), $p < 0,05$. Достоверно выше в группе СД+ частота выявления лиц с dQTc более 50 мс (29,5%) в сравнении с таковой у пациентов 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 QT_d ($R=0,614$; $p < 0,05$), продолжительности безболевого ишемии миокарда с QT_d ($R=0,598$; $p < 0,05$).

В группе пациентов СД+ с наличием III типа диастолической дисфункции ЛЖ 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 корреляционные связи дисперсии скорректированного интервала Q-T с продолжительностью замедленной фрагментированной активности в конце желудочкового комплекса – HF QRS-Dauer ($R=0,5574$, $p < 0,05$); градациями ЖНР – $r=0,6642$, $p < 0,001$ убедительно доказывают обоснованность использования данных показателей в качестве предикторов и маркеров степени риска опасных для жизни аритмий при СД2 с сопутствующими АГ и ИБС.

II раздел работы посвящен оптимизации терапии кардиоваскулярных нарушений у больных СД2 с сопутствующими АГ и ИБС.

Первостепенная роль гиперактивации тканевой и циркулирующей РААС как в развитии АГ при СД2, так и реализации и прогрессировании тех процессов, которые приведут к сосудистому и органному ремоделированию [154], послужила патогенетической основой для выбора именно этого класса препаратов. Если ИАПФ – класс гипотензивных препаратов, имеющих большую доказательную базу, то появление представителей относительно «молодого» класса антагонистов рецепторов ангиотензина II не дает практическому врачу четкой объективизации влияния препаратов на параметры суточного профиля АД, структуры ишемии

миокарда, диастолическую функцию левого желудочка, показатели структурно-геометрического и электрофизиологического ремоделирования сердца у больных СД2 при сопутствующих АГ и ИБС.

Пациенты основной группы I (СД2+АГ) рандомизированы следующим образом: в первой подгруппе (n=23 человека) для контроля АД назначен бифениловый производный тетразола – лозартан (препарат Козаар[®], фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария), во второй подгруппе (n=25 человека) – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал[®], фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия).

Эффективность лечения контролировали по динамике клинических и гемодинамических показателей, показателей вазомоторной функции эндотелия через 12, 24 и 40 недель терапии.

Все пациенты завершили 40-недельный курс терапии олмесартаном при хорошей переносимости и высокой приверженности к лечению, на субъективное улучшение указывали 92% пациентов. 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.

Лечение проводилось путем медленного титрования доз с коррекцией на 4 и 8 неделе лечения, при необходимости добавляли гидрохлотиазид в виде фиксированных комбинаций («Гизаар», «Кардосал плюс»). К 16 неделе терапии в I подгруппе 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 аналогичная титрация дозы олмесартана обеспечила достижение целевых значений САД у 23 (90%) человек и ДАД у 24 (96%) пациентов, $p < 0,05$, на 12 неделе лечения без развития феномена «ускользания».

Результаты СМАД к концу 40-недель терапии показали не только достоверное снижение САД и ДАД за сутки, а так же независимых маркеров повреждения органов мишеней, как индекс времени гипертензии САД и ДАД за 24 часа, вариабельность АД, скорость утреннего подъема АД. В то же время количественные значения данных показателей были достоверно ниже в группе олмесартана ($p < 0,05$), чем в группе лозартана к концу 40 недели терапии.

Важное внимание обращено на коррекцию нарушенного суточного профиля АД в силу имеющихся при СД2 патогенетических составляющих, обеспечивающих особую выраженность колебаний циркадного ритма. 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% случаях (72,2% от числа с исходно нарушенным суточным ритмом), $p < 0,05$.

Нами анализированы плейотропные эффекты препаратов, направленных на улучшение наиболее уязвимой эндотелиальной функции артерий у больных СД2. ЭЗВД к концу курсовой терапии в подгруппе олмесартана составила $14,5 \pm 0,11\%$, в подгруппе лозартана – $10,8 \pm 0,05\%$ ($p < 0,05$). 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 только патологический вариант в виде недостаточной вазодилатации (28%), в группе лозартана – недостаточная вазодилатация сохранялась 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 связь улучшения сосудодвигательной функции с механизмом контроля циркадной вариабельности АД на фоне олмесартана.

Однако процесс улучшения эндотелиальной функции в обеих группах продолжался и в период, когда АД было стабилизировано, что обусловлено общим для препаратов негемодинамическим механизмом блокады АТ1-рецепторов со снижением продукции супероксидных радикалов, уменьшением связывания NO и его накоплением с одной стороны, а так же растормаживанием АТ 2-рецепторов, что обеспечивало вазодилатацию и ослабление пролиферативных эффектов ангиотензина II, с другой стороны.

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.

Рандомизация больных СД2+АГ+ИБС проведена следующим образом: в первой подгруппе (n=23 человека) к стандартной базисной терапии добавлен бифениловый производный тетразола – лозартан (препарат Козаар[®], фирма «МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА Инк», Швейцария), во второй подгруппе (n=24 человек) – олмесартана медоксомил (препарат Кардосал[®], фирма «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ», Германия).

На субъективное улучшение клинического состояния в подгруппе с добавлением олмесартана указывали 62,5% пациентов к концу 24 недели терапии, к 40 неделе количество их увеличилось до 87,5%. В подгруппе с включением лозартана улучшение клинического состояния отмечено только у 43,5% пациентов к 24 неделе и у 63% пациентов к 40 неделе терапии.

Мы связываем полученный эффект олмесартана в способности лучшего контроля вазомоторной функции эндотелия артерий, который выразался 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 данный показатель достоверно ниже – $6,8 \pm 1,5\%$ и $8,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Анализ динамики вариантов ответа на реактивную гиперемию показал, что число больных с улучшением вазомоторной функции в группе лозартана достоверно ниже, чем в группе с олмесартаном, $\chi^2 = 2,29$, $p < 0,05$.

До сих пор не утихают споры о диабетогенных эффектах гипотензивных препаратов. Особое место в данных метаболических эффектах занимают блокаторы РААС. Собственное исследование продемонстрировало метаболическую нейтральность олмесартана и лозартана. В группе АГ+СД отмечена недостоверная

динамика снижения гликемии натощак, поспрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина как в подгруппе лозартана, так и олмесартана. Получена слабая отрицательная корреляционная зависимость положительной динамики ЭЗВД 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 получена аналогичная слабая положительная тенденция к 40 неделе лечения. Получена корреляционная зависимость динамики продолжительности БИМ с уровнем гликированного гемоглобина плазмы крови ($R=0,35$, $p<0,05$).

За последние десятилетия существенно дополнились критерии антигипертензивной терапии, возникло понимание терапии, направленной на процессы обратного развития сердечно-сосудистого ремоделирования. Наиболее перспективной группой рассматриваются именно блокаторы РААС с точки зрения воздействия на основные патогенетические точки – гипертрофия, фиброз, однако перед практическим врачом возникает дилемма выбора препаратов у категории коморбидных пациентов. Нами проведен сравнительный анализ в основной группе I и II структурно-геометрических параметров ЛЖ и диастолической функции на фоне терапии олмесартаном и лозартаном.

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

Заслуживает внимание динамический анализ наиболее чувствительных параметров диастолической функции ЛЖ, свидетельствующих об улучшении релаксации ЛЖ и его податливости. На фоне курсового лечения олмесартаном нами выявлено достоверное увеличение соотношения E'/A' до 19,5% при достоверном

снижении A_r 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 ретроградной волны A_r спектра легочных вен 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 A_r , соотношения E'/A' и E/E' имели явную положительную направленность, однако достоверность изменения была менее убедительной, $p<0,05$.

Улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне лечения лозартаном и олмесартаном связываем не только с гемодинамическими эффектами улучшения циркадной вариабельности АД и снижения постнагрузки (корреляционная взаимосвязь между соотношением E'/A' и ИВ ДАД₂₄ – $R=0,63$, $p=0,002$, суточным индексом – $R=0,52$, $p=0,001$, соотношением E/E' с ИВ ДАД₂₄ – $R=0,58$, $p=0,02$), 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 (выявлена зависимость между ЭЗВД ПА и тяжестью нарушения диастолической функции ЛЖ – $R=-0,45$ ($p<0,04$)). Несомненна и роль улучшения метаболического спектра в регуляции процессов фиброза миокарда под действием конечных продуктов гликозилирования, липотоксичности (корреляционная зависимость динамики соотношение E'/A' с динамикой гликированного гемоглобина ($R=-0,43$, $p<0,05$), динамикой триглицеридов крови ($R=0,38$, $p<0,04$)).

Субъективное улучшение клинического состояния больных с АГ и ИБС сопровождалось объективизацией в виде уменьшения проявлений ХСН с 23 (95,8%) до 12 (50%) в группе олмесартана, $p<0,03$. Отмечался достоверный рост толерантности к физическим нагрузкам по данным ВЭМ на фоне лечения олмесартаном, что подтверждали параметры увеличения времени физической нагрузки с $6,5\pm 0,8$ до $10,6\pm 0,3$ мин, при $p<0,05$, прироста пороговой мощности на 33,6%, объема выполненной нагрузки от 405 ± 15 до 575 ± 20 Вт, динамика которых была более зна-

чима, чем в группе лозартана, $p < 0,05$. Отмечена положительная динамика ХМЭКГ в группах в виде сопоставимого снижения СИМ; однако в подгруппе олмесартана достоверно ниже количество пациентов с продолжительностью эпизодов суточной ишемии миокарда более 60 мин, чем в группе лозартана соответственно 8% и 17,4%, $\chi^2 = 4,2$, $p < 0,05$; 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.

Улучшением показателей коронарной перфузии объясняем изменение показателей электрической нестабильности 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 курсовой терапии олмесартаном получена положительная динамика параметров реполяризации миокарда: QT_c снизилось на 10,5%, dQT_c на 22,3%, $p < 0,05$; в группе лозартана уменьшение QT_c до 6% и dQT_c до 17,4%, $p < 0,05$. Роль улучшения процессов релаксации и податливости миокарда ЛЖ на фоне лечения лозартаном и олмесартаном вносит так же существенный вклад в коррекцию показателей электрической однородности миокарда.

Восстановление нарушенной нейрогуморальной регуляции проявлялось достоверным ростом показателей, отражающих преимущественно влияние парасимпатического отдела нервной системы (rMSSD, VB50), четкой тенденцией к восстановлению баланса (LF/HF) к концу 40-недель терапии олмесартаном. В подгруппе лозартана изменение данных параметров менее убедительно, $p < 0,05$.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, для достижения успеха в диагностике и лечении кардиоваскулярных нарушений у сложной категории коморбидных пациентов с АГ+ИБС+СД необходим интегрированный мультифакториальный подход с консолидацией кардиологических и метаболических знаний. Это послужило основой в нашей работе для разработки оригинального способа определения риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным

диабетом с сердечно-сосудистыми нарушениями, легко воспроизводимого на практике; разработки алгоритма комплексной оценки структурно-геометрического, электрофизиологического ремоделирования сердца с целью выделения маркеров прогнозирования развития ХСН.

Оптимизация терапии кардиоваскулярных нарушений у пациентов с нарушением углеводного обмена в нашей работе основана на коррекции выявленных патофизиологических механизмов их развития. Считаем, что именно активность локальных РАС и дополнительных источников конверсии 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 АТ₁-рецепторов позволяет обеспечить не только желаемый антигипертензивный эффект, но и органопротективный за счет стимуляции АТ₂-рецепторов, что способствует релаксации сосудов, блокирует пролиферативный эффект ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сердца и сосудов, обеспечивая восстановление диастолических свойств левого желудочка. Улучшение же коронарной перфузии, нормализация нейрогуморальной регуляции способствовало коррекции электрофизиологических свойств миокарда. А особенности положительного метаболического спектра антагонистов АТ₁-рецепторов у лиц с нарушениями углеводного обмена позволяют их рассматривать в данном случае как препараты выбора для длительной плановой терапии.

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 сахарным диабетом и установленная связь гипергомоцистеинемии 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 персонифицированной 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.

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 выявлена 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 пле-

чевой артерии с безболевым ишемией миокарда ($R=-0,68$; $p<0,05$), 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 олмесартаном 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:

$$y = 0,5118 \times x_1 + 0,5131 \times x_2 + 0,3399 \times x_3 + 0,7678 \times x_4 + 0,3527, \quad (11)$$

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:

$$y = 0,9850 \times x_1 + 1,2539 \times x_2 + 0,9889 \times x_3 + 0,9205 \times x_4 + 0,9630 \times x_5 + \\ + 0,8962 \times x_6 + 0,9311 \times x_7 + 0,0654 \quad (12)$$

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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Журнал сердечной недостаточности. – 2004. – Т.4, №1. – С. 21-22.
2. Агеев, Ф.Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.79, №5. – С. 297-299.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск/ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой //Сахарный диабет. – 2013. – №1S. – С. 1-120.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18, №1S. – С. 1-112.
5. Александров, А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек / А.А. Александров // Consilium Medicum. – 2001. – №1. – С. 4-10.
6. Александров, А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения / А.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская и др.// Сахарный диабет. – 2005. – №3. – С. 34-38.
7. Александров, Ан.А. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке/Ан. А. Александров, М.Н. Ядрихинская, С.С.Кухаренко //Кардиология. – 2011. – №1. – С. 53-60.
8. Александров, Ан.А. Диабетическая кардиомиопатия. Резистин: контроль гипертрофии миокарда / Ан.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – №10(5). – С. 534-539.
9. Алиева, А.М. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А.М. Алиева, Н.И. Булаева, О.И. Громова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 42-55.

10. Алина, Асел Разаккызы. Роль нарушений метаболизма гомоцистеина в развитии ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис..... канд. мед. наук: 14.00.06,14.00.03 / Алина Асел Разаккызы, Новосибирск, 2007. – 21 с.
11. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения /А.С.Аметов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 696 с.
12. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, №13. – С. 802-804.
13. Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2014. – №13. – С. 943-958.
14. Аметов, А.С. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева // РМЖ. – 2009. – №24. – С. 1586-1590.
15. Аметов, А.С. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский, Т.Е. Дикова // Сахарный диабет. – 2008. – №1. – С. 40-44.
16. Анциферов, М.Б. / Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии / М.Б. Анциферов, Д.Н. Староверова // РМЖ. – 2003. – Т.11, №27. – С. 1-7.
17. Арутюнов, Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему / Г.Л. Арутюнов // Сердце. – 2005. – Т.4, №1. – С. 4-11.
18. Ахмерова, Е.В. Клинические, гемодинамические показатели и психологический статус больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа : дис..... канд. мед. наук: 14.01.05, 14.01.02 / Ахмерова Елена Викторовна, Новосибирск, 2015. – 197 с.
19. Барбараш, О.Л. Взаимосвязь проаритмических факторов с показателями систолической и диастолической функции миокарда у больных ИБС /

- О.Л. Барбараш, И.Г. Монингер, С.А. Бернс, И.Н. Сизова и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – №4. – С. 11-14.
20. Баринов, А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение / А.Н. Баринов, М.В. Новосадова // Фарматека. – 2010. – №12. – С. 55-61.
 21. Батрак, Г.А. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа: диагностика нарушений и их прогностическое значение: дис..... канд. мед. наук: 14.01.04 / Батрак Галина Алексеевна, Иваново, 2014. – 195 с.
 22. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – М: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
 23. Беловол, А.Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Здоровье Украины. – 2014. – №3 (27). – С. 28-29.
 24. Березикова, Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики, лечения: дис..... докт. мед. наук: 14.01.05 / Березикова Екатерина Николаевна, Томск, 2014. – 316 с.
 25. Бова, А.А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? / А.А. Бова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №1 (20). – С. 113-125.
 26. Бойцов, С.А. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / С.А. Бойцов, И.П. Колос // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №4. – С. 69-75.
 27. Бокарев, И.Н. Сахарный диабет: руководство для врачей / И.Н. Бокарев, Б.К. Великов, О.И. Шубина – М: Медицинское информационное агентство, 2006. – 400 с.

28. Бокерия, Л.А. Предикторы внезапной сердечной смерти / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Басарзадаева // *Анналы Аритмологии*. – 2009. – №4. – С. 41-49.
29. Болтач, А.В. Безболевая ишемия миокарда / А.В. Болтач, М.А. Лис // *Журнал ГрГМУ*. – 2007. – №4. – С. 110-117.
30. Вербовой, А.Ф. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа / А.Ф. Вербовой, А.С. Осина // *Ожирение и метаболизм*. – 2010. – №2. – С. 45-48
31. Верткин, А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение / А.Л. Верткин, С.А. Зорина, Л.М. Ибрагимова, Ю.С. Полупанова и др. // *Русский медицинский журнал*. – 2007. – С. 13-29.
32. Верткин, А.Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // *Фарматека*. – 2007. – №15. – С. 10-14.
33. Визир, В.А. Персистенция дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при лечении эналаприлом / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Украинский кардиологический журнал*. – 2003. – №3. – С. 12-17.
34. Волкова, И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И.И. Волкова // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2010. – №4. – С. 96-98.
35. Гарипова, А.Ф. Изменения интервала QT у больных стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2 типа: дисс....канд. мед. наук:14.01.05 – Алсу Фаритовна Гарипова – Казань, 2016. – 110 с.
36. Герус, А.Ю. Особенности вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Ю. Герус, А.Н. Флейшман // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2010. – №8 (выпуск 1). – С. 96-100.

37. Гимаев, Р.Х. Нарушение электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / Р.Х. Гимаев, В.И. Рузов, В.А.Разин // Клиническая медицина. – 2012. – №2. – С. 35-38.
38. Голухова, Е.З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Е.З. Голухова, А.З. Мустафаева // Креативная кардиология. – 2013. – №2. – С. 46-52.
39. Громова, О.И. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца / О.И. Громова, Е.В. Кузнецова, Ч.В. Хоцанян, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 26-41.
40. Давыдов, А.Л. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2/ А.Л. Давыдов, Л.Ю. Баранова // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51, №3. – С. 33-38.
41. Давыдчик, Э.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Э.В. Давыдчик, В.А. Снежицкий, Л.В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – №1. – С. 9-13.
42. Дедов, И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. – 2012. – №1. – С. 7-13.
43. Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова – М: Универсум Паблишинг, 2003. – 596 с.
44. Дедов, И.И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце. – 2004. – Т.3, №1. – С. 5-8.
45. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова – М: Медицинское информационное агентство, 2006. – 344 с.
46. Дедов, И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова – М: МИА, 2011. – 808 с.

47. Дедов, И.И. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С. 5-23.
48. Дедов, И.И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, В.А. Петеркова и др. // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, №2(S). – С. 1-48.
49. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18, №3. – С. 5-22.
50. Демидова, Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля / Т.Ю. Демидова // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 11-116.
51. Джанашия, П.Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией / П.Х. Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С.10-13.
52. Джахангиров, Т.Ш. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, заболеваемость и прогноз / Т.Ш. Джангиров // Сердце. – 2005. – №3(31). – С. 124-131.
53. Дзугкоев, С.Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №9 (8). – С. 63-68.
54. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-26.

55. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. Исполнительное резюме. ВОЗ [электронный ресурс]. – 2010. – 12 с. – режим доступа: <http://www.who.int>
56. Драпкина, О.М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (1). – С. 62-65.
57. Драпкина, О.М. Оптимальные союзники в стратегии контроля уровня артериального давления / О.М. Драпкина, С.О. Елиашевич // Кардиология. – 2015. – №3. – С. 106–114.
58. Друк, И.В. Сахарный диабет и сердечная недостаточность /И.В. Друк, О.Ю. Кореннова // Лечащий врач. – 2016. – №3. – С. 10-19.
59. Ельский, В.Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.М. Салахова // Журн. АМН Украины. – 2008. – №14 (1). – С. 51-62.
60. Есина, М.В. Анализ интервала QT у больных сахарным диабетом 2 типа по данным холтеровского мониторирования / М.В. Есина, О.Н. Ефремова, В.И. Прекина, Е.И. Ямашкина // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса: Сахарный диабет в XI веке: время объединения усилий. – М., 2015. – С.131.
61. Ефимов, В.С. Гипергомоцистеинемия в клинической практике / В.С. Ефимов, Л.А. Озолиня, А.З. Кашежева, О.В. Макаров – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 80 с.
62. Ефремова, О.Н. Оценка нарушений и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го тип / О.Н. Ефремова, Н.А. Хорошаева, В.И. Прекина, М.В. Есина и др. // Медицинский альманах. – 2014. – №5. – С. 131-134.
63. Жернакова, Ю.В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / Ю.В. Жернакова, И.Е Чазова // Системные гипертензии. – 2014. – №2. – С. 36-42.

64. Жилюк, В. И. Роль эндотелия в механизмах нейропротективного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии / В.И. Жилюк, В.И. Мамчур // Журн. НАМН Украина. – 2013. – Т.19, №2. – С. 184-193.
65. Иванов, Г.Г. Новые методы электрокардиографии / Г.Г. Иванов, С.В. Грачев, А.Л. Сыркин – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.
66. Какорин, С.В. Хроническая сердечная недостаточность при сахарном диабете 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – №40. – С. 52-60.
67. Калашникова, Е.А. Частоты мутаций в генах V фактора (EVLеiden), протромбина (G 20210A) и 5,10 – метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокарцева, Т.Ф. Коваленко, О.В. Сироткина // Медицинская генетика. – 2006. –Т.5, №7. – С. 27-29.
68. Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция/ В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 79-90.
69. Касаткина, С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Fundamental research. – 2011. – № 7. – С. 248-252.
70. Киракозов, Д.А. Вариабельность сердечного ритма и суточные колебания артериального давления у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа при лечении антагонистами кальция и ингибиторами АПФ: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.05/ Киракозов Дмитрий Анатольевич – Волгоград, 2002. – 22 с.
71. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 129 с.
72. Кобалава, Ж.Д. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Рус. мед. журн. – 2008. – Т.16, №11. – С. 1609-1615.
73. Комаров, А.Л. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болез-

- нью сердца / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Д.В. Ребриков, Д.Ю. Трофимов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – №7 (4). – С. 409-425.
74. Коноплева, Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции/ Л.Ф. Коноплева //Терапия. Украинский медицинский вестник. – 2011. – №3(56). – С.26-30.
75. Кособьян, Е.П. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов сахарным диабетом / Е.П. Кособьян, И.Р. Ярек-Мартынова, А.Н. Ясаманова, Т.И. Колесникова и соавт. // Сахарный диабет. – 2012. – №1. – С. 42-48.
76. Кравчун, В.А. Гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / В.А. Кравчун, И.П. Дунаева// Здоровье Украины. – 2012. – № 4. – С.52-53.
77. Кратнов, А.Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 тип / А.Е. Кратнов, Е.В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №2. – С. 58-62.
78. Кратнов, А.Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа / А.Е. Кратнов, О.Е. Сергеева // Клиническая медицина. – 2011.– №5. – С. 41-43.
79. Кроненберг, Г.М. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
80. Кузнецова, И.Г. Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете 1 типа / И.Г. Кузнецова, Т.Л. Настаушева, В.П. Денисенко, В.С. Григорьев и др. // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С. 10-14.
81. Куршаков, А.А. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме/ А.А. Куршаков, Р.Г. Сайфутдинов, Л.И. Анчикова, И.Х. Валеева // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92, №2. – С.173-176.

82. Кушнарeнко, Н.Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнарeнко, А.В. Говорин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(5) – С. 482-487.
83. Ланг, Г.Ф. Вопросы кардиологии / Г.Ф. Ланг – Л.: ОГИЗ, 1936. – 138 с.
84. Лебедев, П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / П.А. Лебедев, Л.И. Калутский, С.П. Власова, А.П. Горлов – Самара: изд-во Самарского государственного аэрокосмического университета, 2004. – 12 с.
85. Левит, Ш. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию / Ш. Левит, Ю.И. Филиппов, А.С. Горельшев // Сахарный диабет. – 2013. – №1. – С. 91–102.
86. Лексина, К.С. Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №2. – С. 53-58.
87. Лелюк, В.Г. Методические аспекты ультразвуковых ангиологических исследований (методическое пособие) / В.Г. Лелюк, С.В. Лелюк – М., 2002. – 24 с.
88. Литяева, Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. / Литяева Татьяна Юрьевна – Оренбург, 2011. – 26 с.
89. Лукушкина, Е.Ф. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Е.Ф. Лукушкина, Л.В. Казакова, Е.И. Карпович // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – №2. – С. 36-40.
90. Лысенко, М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС / М.Э. Лысенко // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №1. – С. 69-73.

91. Мареев, В.Ю. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину–II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬя) / В.Ю. Мареев, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2005. – №6 (1). – С. 4-14.
92. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, А.В. Коротеев и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, №7 (81). – С. 379-472.
93. Марцевич, С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов / С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (4). – С. 427-432.
94. Масляева, Л.В. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Масляева, Т.Г. Старченко // Материалы первого всероссийского съезда аритмологов – М., 2005. – С. 72-74.
95. Митьковская, Н.П. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 12-15.
96. Мкртумян, А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.80-82.
97. Мкртумян, А.М. Состояние диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, М.А. Свиридова // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2014. – №2 (20). – С.8-12.
98. Могутова, П.А. Ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией и его роль в прогнозировании аритмий: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.05/ Могутова Полина Александровна – Москва, 2009 – 124 с.

99. Молдокеева, Ч.Б. Роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности / Ч.Б. Молдокеева // Вестник КРСУ. – 2011. – Т.11, №7. – С. 96-99.
100. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А.В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 311 с.
101. Нгуен, З.Х. Липидный обмен при сахарном диабете и его осложнениях: дис. ... канд. мед. наук: 03.01.04; 14.03.03./ Нгуен Зань Хань – Москва, 2015 – 150 с.
102. Небиеридзе, Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты β -адреноблокаторов / Д.Р. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №5. – С. 27-31.
103. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С.7-13.
104. Обрезан, А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда/ А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. – 2008. – №11. – С. 47-53.
105. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики / Р.Г. Оганов // Федеральный справочник. Здравоохранение России. – 2013. – №13. – С. 257-264.
106. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №11 (1). – С. 4-7.
107. Онучин, С.Г. Распространенность артериальной гипертензии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы / С.Г. Онучин, О.С. Елсукова, Е.Л. Онучина // Клиническая медицина. – 2009. – №1. – С. 45-49.
108. Онучин, С.Г. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при использовании комплексной терапии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / С.Г. Онучин, О.С. Елсукова, О.В. Соловьев, Е.Л. Онучина // Кардиология. – 2010. – №5. – С. 29-35.

109. Оруджева, С.А. Оценка резервов сердечно-сосудистой системы по функциональному состоянию вегетативной нервной системы у больных с гнойными осложнениями диабетической стопы / С.А. Оруджева, А.А. Звягин // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №2. – С. 25-28.
110. Осипов, А.И. Внезапная сердечная смерть (причины и профилактика) / А.И. Осипов, В.Ф. Байтингер, А.А. Сотников. – Томск: издательство Том, 2004. – 114 с.
111. Павленко, С.В. Влияние антигипертензивной терапии на состояние диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / С.В. Павленко, Е.П. Свищенко, Е.А. Матова, Л.А. Мищенко // Лики Украины. – 2010. – №3-4(16-17). – С. 32-37.
112. Парамонов, А.Д. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А.Д. Парамонов, С.В. Моисеев, В.В. Фомин, М.В. Копелева и др. // Терапевтический архив. – 2004. – Т.76, №6. – С. 67-70.
113. Пентюк, Н.О. Активация печёночного фиброгенеза в условиях высокожировой диеты у крыс. Роль гипергомоцистеинемии и вазоактивных медиаторов / Н.О. Пентюк // Вестник проблем биологии и медицины. – 2010. – №1. – С. 164-169.
114. Плоцкий, А.Р. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода / А.Р. Плоцкий // Здоровоохранение. – 2007. – №11. – С. 76-79.
115. Потешкина, Н.Г. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения / Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова, Т.Ж. Жалсараев // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.19, №2. – С. 117-124.
116. Пристром, М.С. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика, подходы к лечению / М.С. Пристром, В.Э. Сушинский // Медицинские новости. – 2007. – №12. – С. 17-19.

117. Раваева, М.Ю. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции // М.Ю. Раваева, О.М. Чуян, Н.А. Древетняк // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т.26 (65), №4. – С. 147–157.
118. Резник, Е.В. Современные обновления Европейских (ESC) рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и их сравнительный анализ с Американскими (ACC/AHA) и Российскими (ВНОК/ОССН) рекомендациями / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – №3. – С. 149-168.
119. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №3 (107). – С.6-70.
120. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95 Прил. 1). – С. 1–28.
121. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 1(105). – С. 7-94.
122. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг – М.: МЕД пресс информ, 2007. - 224 с.
123. Ройтберг, Г.Е. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Т.И. Ушакова, О.О. Шархун, Ж.В. Дорош // Кардиология. – 2012. – №10. – С. 45-50.
124. Рудницкая, Т.А. Гипергомоцистеинемия у больных сахарным диабетом 2 типа / Т.А. Рудницкая, М.А. Колпаков // Вестник НГУ. – 2008. – Т.6, №3. – С. 35-41.
125. Руководство Международной Диабетической Федерации по защите интересов и прав в поддержку политической декларации, принятой на Саммите ООН по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний [Электронный ресурс]. – 2011. – 27 с. – Режим доступа: www.idf.org.

126. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М.: ВИДАР, 2008. – 500 с.
127. Секерко С.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца: клиничко-инструментальные и электрофизиологические аспекты, возможности коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05/ Секерко Светлана Александровна – Пенза, 2010. – 175 с.
128. Сергиенко, В.И. Медицинская статистика в клинических исследованиях (практическое руководство)/ В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
129. Сидоренко Б.А. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов/ Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский - М.: ЗАО «Информатик». – 2001. – 200 с.
130. Скворцов, А.А. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН / А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердце. – 2008. – №5. – С. 275-83.
131. Смирнов, В.В. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом / В.В. Смирнов, И.С. Мавричева, А.Е. Гаврилова // Лечащий врач. – 2009. – №11. – С. 38-44.
132. Снежицкий, В.А. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / В.А. Снежицкий, В.М. Пырочкин – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2011. – 292 с.
133. Соболева, Е.В. Гомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. / Соболева Елена Владимировна – Самара, 2007. – 25 с.
134. Соколов, Е.И. Диабетическое сердце / Е.И. Соколов – М.: Медицина, 2002. – 416 с.
135. Стаценко, М.Е. Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.Н. Толстов // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №2 (88). – С. 102-110.

136. Стаценко, М.Е. Метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа/ М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №11 (1). – С. 36-39.
137. Сунцов, Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова, И.В. Казаков // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 15-19.
138. Сунцов, Ю.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным (методическое пособие) / Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов, М.В. Шестакова – Москва, 2008. – 66 с.
139. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А. Сучков // Российский медико-биологический вестник имени академика Павлова И.П. – 2012. – №4. – С. 151-157.
140. Тадтаева, Н.Е. Некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н.Е. Тадтаева, О.О. Басиева, Э.А. Шавлохова и др.// Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – №28. – С. 30-38.
141. Татарченко, И.П. Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2-го типа / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина, О.И. Морозова// Проблемы эндокринологии. – 2009. – №6. – С. 7-11.
142. Ткачёва, О.Н. Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей) / О.Н. Ткачёва, А.Л. Вёрткин. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2009. – 176 с.
143. Торшхоева, Х.М. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия / Х.М. Торшхоева, О.Н. Ткачева, Н.Г. Подпругина, К.Э. Пироева и др.// Сахарный диабет. – 2004. – №1. – С. 38-44.
144. Трельская, Н.Ю. Структурно-функциональные показатели сердца при сахарном диабете 2-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06./ Трельская Наталья Юрьевна – Екатеринбург, 2004. – 21 с.

145. Федорова, О.А. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Линотон. / О.А. Федорова // Украинский медицинский журнал. – 2013. – №3 (95). – С.87-94.
146. Флоря, В.Г. Ремоделирование левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения / В.Г. Флоря // Кардиология. – 1997. – № 5. – Р. 63-70.
147. Хурс, Е. М. Особенности ремоделирования сердца и оценка различных подходов к диагностике гипертрофии левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Е.М. Хурс, А.Н. Дмитриев, А.В. Поддубная // Уральский мед. журн. – 2009. – №11 (65). – С. 86-90.
148. Хурс, Е.М. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е.М. Хурс, А.В. Поддубная // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – №6 (1). – С. 61-67.
149. Чазова, И.Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД)/ И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Consilium Medicum. Прилож. «Системные гипертензии». – 2007. – Т.9, №1. – С. 3-7.
150. Черкашин, Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции: клинические лекции / Д.В. Черкашин – СПб, 2004.
151. Шамхалова, М.Ш. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензин АТ II у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией / М.Ш. Шамхалова, Н.П. Трубицына, М.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 2008. – №1. – С. 49-52.
152. Шахматова, О.О. Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в когорте российских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, Д.В. Ребриков, М.А. Турчанинова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 4. – С. 49-58.
153. Шевченко, О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике / О.П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №11. – С. 25-32

154. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероной системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 14-19.
155. Шляхто, Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце. – 2002. – №1 (15). – С. 232-234.
156. Шляхто, Е.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.В. Ардашев и др. // Клиническая практика. – 2012. – №4. – С. 1-94.
157. Ярек-Мартынова, И.Р. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // CardioSomatic. – 2010. – №1. – С. 46-50.
158. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Europace. – 2006. – Vol.8. – P.746-837.
159. Agostino, R.B. Sr. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation / R.B. Sr.D'Agostino, S. Grundy, L.M. Sullivan, P.Wilson // JAMA. – 2001. – Vol.286. – P.180-187.
160. Agostino, R.B. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study / R.B. D'Agostino, P.A. Wolf, A.J. Belanger, W.B. Kannel // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P.40-43.
161. Aguilar, D. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes / D. Aguilar, B. Bozkurt, K. Ramasubbu, A. Deswal // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, N 5. – P. 422– 428.
162. Albert, C.M. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk of cardiovascular disease: a randomized trial / C.M.Albert, N.R. Cook, J.M. Gaziano, E.Zaharris et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299(17). – P.2027-2036.

163. AlJaroudi, W. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W.AlJaroudi, M.C.Alraies, C.Halley, L. Rodriguez et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 14 (125(6)). – P. 782–788.
164. American Diabetes Association. Management of Dyslipidaemia in Adults with Diabetes. // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P.170-182.
165. Andersen, N. H. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus / N.H. Andersen, S.H. Poulsen, P.L. Poulsen, S.T. Knudsen // *Diabetic Medicine*. – 2005. – Vol. 22(9). – P.1218–1225.
166. Anderson, K.M. Cardiovascular disease risk profiles / K.M. Anderson, P.M. Odell, P.W.Wilson, W.B.Kannel // *Am Heart J*. – 1991. – Vol.121. – P.293-298.
167. Andraws, R. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials) / R. Andraws, D.L. Brown // *Am J Cardiol*. – 2007. – № 99. – P. 1006– 1012.
168. Anselmino, M. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart /M. Anselmino, K. Malmberg , J. Ohrvik, L.Ryden // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* . – 2008. – Vol.15. – P.216–223.
169. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G.Assmann, P. Cullen, H.Schulte // *Circulation*. – 2002. – Vol.105. – P.310–315.
170. Atlas, S.A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. // S.A. Atlas // *J. Manag. Care Pharm*. – 2007. - Vol. 13(8). – P.9–20.
171. Avogaro, A. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus // A.Avogaro, S.V. de Kreutzenberg, G.Fadini // *Diabetes research and clinical practice*. – 2008. – Vol. 82(2). – P.94–101.
172. Balkau, B. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study / B. Balkau, G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al. // *Diabetologia*. – 2004. – Vol.47. – P.2118–2128.

173. Basu, A. K. A Study on Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Other Microangiopathies eg Nephropathy, Retinopathy. 70th Scientific Sessions / A. K. Basu, P. Sinngala, P. Raychaudhuri, R. Banarjee // 2010. – P. 2270- PO.
174. Bauer, A. Heart rate turbulence: Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt, P.Barthel et al. /J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P.1353-1365.
175. Bauters, C. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E.P. McFadden, E. Van Belle et al. // Cardiovasc Diabetol. – 2003. – Vol. 2. – P. 1–16.
176. Becker, A. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes / A. Becker, P.J. Kostense, G. Bos, R.J. Heine et al. // J. Intern. Med. - 2003. – Vol. 253. – P.293-300.
177. Beckman, J. A. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management / J. A.Beckman, M. A.Creager, P. Libby //JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 19. – P. 2570–2581
178. Bell, D. Diabetic Cardiomyopathy / D. Bell // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2949–2951.
179. Benndorf, R. Telmisartan improves endothelial function in patient with essential hypertention / R. Benndorf, D.Appel, R. Maas et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – № 50. – P. 367–71.
180. Bidasee, K.R. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase / K.R. Bidasee, Y. Zhang, C.H. Shao, M.Wang et al. // Diabetes. – 2004. – Vol 53(2). – P.463-473.
181. Bigger, J. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two week after acute myocardial infarction / J. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steiman, L.M. Rolnitzky // Am J Cardiol. – 1992. – Vol 69. –C.891 - 898.
182. Bluemke, D.A. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis) study /

- D.A.Bluemke, R.A.Kronmal, J.A. Lima, K. Liu et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (25). – P. 2148–2155.
183. Boyer, J.K. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus / J.K.Boyer, S.Thanigaraj, K.B. Schechtman, J.E. Perez // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol.93. – P. 870—875.
184. Brilakis, E.S. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T and methionine synthase reductase (MTRR) 66A>G polymorphisms: association with serum homocysteine and angiographic coronary artery disease in the era of flour products fortified with folic acid / E.S. Brilakis, P.B. Berger, K.V. Ballman, R. Rozen // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol.168. – P.315–322.
185. Buysschaert, M. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance / M.Buysschaert, A. S.Dramais, P. E.Wallemacq, M.P. Hermans // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1816-1822.
186. Cabou, C. Brain glucagonlike peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity/ C.Cabou, G.Campistron, N. Marsollier, C. Leloup et al. // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57(10). – P. 2577–2787.
187. Cambell,P. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure AndDiabtes A Review Of The Epidemiology And Outcomes / P. Cambell, S. Krim, H.Ventura // *Cardiac Failure Review.* – 2015. – Vol.1(1). – P.8– 10.
188. Camici, G.G. Genetic deletion of p66 (Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress / G.G Camici, M. Schiavoni, P. Francia, M. Bachschmid et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – Vol.104. – P.5217–5222.
189. Casas, J.P. Effect of inhibitors of the renin–angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta–analysis. / J.P. Casas, W. Chua, S. Loukogeorgakis // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2026–2033.
190. Cederholm, J. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register / J.Cederholm, K. Eeg-Olofsson, B. Eliasson , B. Zethelius et al. // *Diabetes Care.* – 2008 – Vol.31. P.2038–2043.

191. Cederholm, J. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II) / J. Cederholm, S.Gudbjornsdottir, B. Eliasson, B.Zethelius et al. / *J hypertens.* – 2012. – Vol.30. – P.2020–2030.
192. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol.340. – P. 882—888.
193. Ceriello, A. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? / A. Ceriello, M.A. Ihnat, J.E. Thorpe // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P.410–415.
194. Chamnan, P. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review / P. Chamnan, R.K. Simmons, S.J. Sharp, S. J. Griffin et al.// *Diabetologia* . – 2009. – Vol.52. – P.2001–2014.
195. Chrissobolis, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, B. K. Kemp-Harper et al. // *Front. Biosci.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P.1733–1745.
196. Coleman, R.L. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes / R.L. Coleman, R.J.Stevens, R. R.Retnakaran // *Holman Diabetes Care.* – 2007. – Vol.30. – P.1292–1293.
197. Cooper-DeHoff, R.M. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensives patients with diabetes and coronary artery disease / R.M. Cooper-DeHoff, Y. Gong, E.M.Handberg, A.A.Bavry et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol.304. – P.61–68.
198. Cosentino, F. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species / F.Cosentino, M. Eto, P. De Paolis, B. van der Loo et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P.1017–1023.
199. Cosentino, F. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc prot./ F. Cosentino, P. Francia, G.G. Camici, P.G. Pelicci et al.// *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28 (4). – 622–628.

200. Costa, B. The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population / B. Costa, J.J.Cabre, F.Martin, J.L. Pinol et al. // *Aten Primaria*. – 2005. – Vol.35. – P.392–398.
201. Cronin, S. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis / S.Cronin, K.L. Furie, P.J. Kelly // *Stroke*. – 2005. – Vol.36. – P.1581- 1587.
202. Cuocolo, A. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril / A. Cuocolo, G.Storto, R.Izzo, G. Iovino et al. // *J Hypertens*. – 1999. – Vol. 17. – P.1759-1766.
203. Cuspidi, C. Nocturnal Nondipping and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: An Updated Review / C.Cuspidi, V. Giudici., F.Negri, C.Sala // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. – 2010. – Vol. 8(6). – P. 781-792.
204. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B.Dahlof, R.D. Devereux, S.E. Kjeldsen, S. Julius et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
205. Dalla, P.R. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus / P.R.Dalla, S.Bechtold, W.Bonfig, S. Putzker // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (12). – P. 2417–2423.
206. Devereux, R.B. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R.B.Devereux, M.J. Roman, M. Paranicas, M.J. O'Grady. et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. –P. 2271–2276.
207. Dhar, S. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene as the genetic predispositions of coronary artery diseases in eastern India / S. Dhar, S. Chatterjee, S. Ray, A. Dutta et al. // *JCDR*. – 2010. – Vol. 1(3). – P. 152– 157.
208. Didangelos, T.P. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study/ T.P.Didangelos, G.A.Arsos, D.T.Karamitsos, V.G.Athyros // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1955–1960.

209. Di Minno, M.N. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity / M.N. Di Minno, E. Tremoli, A.Coppola, R. Lupoli et al. // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103(5). – P. 942-961.
210. Dinh, W. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography/ W.Dinh, R.Füth, M.Lankisch, L.Bansemir et al. // *Diabetic Med.* – 2011. – Vol.28. – P. 311–318.
211. Djaberi, R. Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes / R. Djaberi, J.D. Schuijf, J.W.Jukema, T.J. Rabelink et al.// *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 33(2). – P.372–374.
212. Dluhy, R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R.G. Dluhy, G.T. McMahon // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358(24). – P.2630–26333.
213. Donnel, M.O. Risk factors for ischemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference / M. O. Donnel, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 112-123.
214. Durand, P. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N.Loreau, S.Lussier-Cacan et al. // *Lab Invest.* – 2001. – Vol.81. – P.645–672.
215. Dzau, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin- aldosterone system blockade // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23(suppl. 1). – P.9-17.
216. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.
217. Eguchi, K. Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects / K. Eguchi, J.Ishikawa, S.Hoshide, S.Ishikawa et al. // *Amer. Heart J.* – 2007. – Vol. 154(1). – P.9–15.
218. Esler, M. The autonomic nervous system and cardiac arrest / M. Esler // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol.70. – P.441 -448.

219. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P.160–167.
220. Fang, Z. Diabetic Cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z.Fang, J.Prins, T.Marwick // *Endocrine Reviews* (by The Endocrine Society). – 2004. – Vol. 25 (4). – P.543-567.
221. Ferranti, S.D. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association / S.D. de Ferranti, I.H. de Boer, V Fonseca, C.S. Fox et al. // *Diabetes care*. – 2014. – Vol. 37(10). – P.2843-2863.
222. Flammer, A.J. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A.J. Flammer, T.Anderson, D.S. Celermajer, M.A. Creager, et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P.753-767.
223. Folli, F. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems / F. Folli, M.J.A. Saad, L. Velloso et al. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 1999. – Vol. 107. – P. 133-139.
224. Fonseca, V. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat / V. Fonseca, A. Dicker-Brown, S. Ranganathan, W. Song et al. // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49. – P. 736-741.
225. From, A.M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study/ A.M. From, C.G. Scott, H.H.Chen // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55(4). – P. 300-305.
226. Fuchtenbusch, M. Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study / M. Fuchtenbusch, M.Hummel // *MMW Fortschr .Med*. – 2008. – Vol. 150 (17). – P.42-44.
227. Gaede, P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede, H. Lund–Andersen, H.H. Parving , O. Pedersen // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol.358. – P.580-591.
228. Galderisi, M. Diastolic dysfunction and diabetic Cardiomyopathy / M. Galderisi // *J. Am. Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P.1548-1551.

229. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman, G. De Simone et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19(7). – P.1550-1558.
230. Gazzaruso, C. Silent coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: the role of Lipoprotein, homocysteine and apo(a) polymorphism / C. Gazzaruso, A.Garzaniti, S. Giordanetti, C. Falcone et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2002. –Vol.1. – P.5.
231. Goldberger, J. J. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation / Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death/ J. J. Goldberger, M.E.Cain, S. H.Hohnloser, A.H. Kadish et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol.52. – P. 1179–1199.
232. Graham, M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M.Graham, L. Daly, H.Refsum, K. Robinson et al. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277 (22). – P.1775–1781.
233. Grandi, A.M. Effect of glycemic control on the left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus / A.M. Grandi, E. Piantanida, I.Franzetti, M. Bernasconi et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P.17–76.
234. Guzder, R.N. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study / R.N. Guzder, W.Gatling, M.A.Mullee, R.L. Mehta et al. // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22. – P.554–562.
235. Haffner, S.M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type – 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M.Haffner, S.Lehto, T. Ronnema // *N Engl. J Med.* – 1998. – Vol.339. – P.229–234.
236. Hankey, G.J. Homocysteine and vascular disease / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 407–413.
237. Hansen, W.T. Blood Pressure Variability Remains an Elusive Predictor of Cardiovascular Outcome / W.T.Hansen, Y.Li, J.A. Staessen // *Am. J. Hypertension*. – 2009. – Vol. 22(1). – P. 3-4.

238. Hansrani, M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. Gillespie, G. Stansby // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2002. – Vol. 23. –P.3–10.
239. Hayat, S.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment/ S.A.Hayat, B. Patel, R.S.Khattar, R.A.Malik et al. // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 107(6). – P. 539–557.
240. Heerebek, L. van. The dialogue between diabetes and diastole / L. van Heerebek, W.J. Paulus // *European J. of Heart Failure.* – 2009. – Vol.11 (1). – P. 3-5.
241. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Kihara Y. et al. // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411-418.
242. Hoogeveen, E.K. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study / E.K. Hoogeveen, P. J.Kostense, C.Jakobs, J.M. Dekker et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1506-1511.
243. Hossain, Fakhrzadeh Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / Fakhrzadeh Hossain, T. Horvath, A. Sarkozi, and M. Kollai // *Autonomic Neuroscience.* – 2012. – Vol. 169(2). – P.107-112.
244. Iakoubova, O.A. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospectivetrials: the CARE and WOSCOPS trials / O.A. Iakoubova, C.H. Tong, C.M. Rowland, T. G. Kirchgessner et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(4). P. 435-443.
245. Ilic, S. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors/ S.Ilic, M.D.Ilic, D.Petrovic, I.Tasić et al. // *Medicine and Biology.* – 2004. – V. 11. – № 3. – P. 107-112.
246. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition. – 2013. – Access mode: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
247. Issa, V.S. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure-subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial / V.S.Issa, A.F.Amaral, F.D.Cruz, S.M.Ayub-Ferreira et al. // *Am. Heart J.* – 2010 – Vol. 159, N 1. – P. 90—97.

248. Jarnert, C. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes / C.Jarnert, A.Melcher, K. Caidahl, H. Persson et al.// *Eur J Heart Fail.* – 2008. - Vol. 10. – P.1080-1087.
249. Jermendy, G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetenic patients / G. Jermendy // *Acta Diabetol.* – 2003. – Vol. 40. – P. 370–374.
250. Jialal, I. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient / I. Jialal, W Amess, M.Kaur // *Curr Diab Rep.* – 2010. – Vol. 10(4). – P.316–320.
251. Jimeno Mollet, J. Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus / J.Jimeno Mollet, N.Molist Brunet, J.Franch Nadal, V. SerranoBorraz et al.// *Aten Primaria.* – 2005. – Vol.35. – P.30–36.
252. Juutilainen, A. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk/ A.Juutilainen // *Diabet.Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2898–2904.
253. Karasu, C. Glycooxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment / C. Karasu // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2010. –Vol. 4. – P. 240–256.
254. Kaye, J. Homocysteine, folate, MTGFR genotype and vascular morbidity in diabetic subjects / J. Kaye, K. Stanton, W. McCann, S. Vasikaran // *Clin Sci .* – 2002. – Vol.102. – P.263–267.
255. Kearney, P. M. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis / P.M.Kearney, L.Blackwell, R.Collins, A.Keech et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol.371. – P.117–125.
256. Kelly, D.J. Tranilast attenuates diastolic dysfunction and structural injury in experimental diabetic cardiomyopathy / D.J. Kelly, Y. Zhang, K. Connelly A.J.Cox et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2007.– Vol.293.– P.2860–2869.
257. Kempler, P. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study/P.Kempler, S.Tesfaye, N.Chaturvedi, L.K.Stevens et al. // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol.19. – P. 900–909.
258. Kempler, P. Review: Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk / P. Kempler // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* – 2003. – Vol.3. – P. 84–90.

259. Kengne, A.P. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes / A.P. Kengne, A. Patel, M. Marre, F.Travert et al. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* . – 2011. – Vol.18. – P.393–398.
260. Khoharo, H.K. QTc interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / H.K. Khoharo, A.W. Halepoto // *J Pak Med Assoc*. – 2012. – Vol. 62 (4). – P. 328-31.
261. Kim, J.A. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms/J.A.Kim, M.Montagnani, K.K. Koh, M.J. Quon // *Circulation*. – 2006. – Vol.113. – P.1888–1904.
262. Kim R.J. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies / R.J.Kim, R.C. Becker// *Am Heart J*. – 2003. – Vol.146. – P.948-957.
263. Kindermann, M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? / M. Kindermann, J. C.Reil, B.Pieske et al. // *Trends Cardiovasc Med*. – 2008. V. 18. (8). – P. 280—292.
264. Kotb, N. A. Relations among Glycemic Control, Circulating Endothelial Cells, Nitric Oxide, and Flow Mediated Dilation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / N. A. Kotb, R. Gaber, W. Salah, A. Elhendy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2012. – Vol. 120 (8). – P.460-465.
265. Kothari, V. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine / V. Kothari, R.J. Stevens, A.I. Adler, I.M. Stratton et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol.33. – P.1776–1781.
266. Kölling, K. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease / K. Kölling K., G.Ndrepepa, W.Koch, S.Braun et al. // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 15(93). – P.1201-1206.
267. Kurtz, T. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // T. Kurtz, U. Klein // *Hypertens Res*. – 2009. – Vol. 32 (10). – P 826–834.

268. Lau, T. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets T. Lau, P.O. Carlsson, P.S. Leung // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P.240–248.
269. Laukkanen, J.A. Asymptomatic ST-segment depression during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in middle-aged men: a population-based follow-up study / J.A. Laukkanen, T.H.Mäkikallio, R. Rauramaa, S.Kurl // *European heart journal*. – 2009. – Vol. 30(5). – P.558-565.
270. Lemari, C.A. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone / C.A. Lemari, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *J Mol Med*. – 2008. – Vol.86. (6) – P. 673-678.
271. Lentz, S.R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis/ S.R.Lentz // *JThrombHaemost*. – 2005. – Vol.3. – P.1646–1654.
272. Linger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications / T. Linger // *Blood Pressure*. – 2001. – Vol. 10. (1). – P. 12–16.
273. Liu, J.E. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study / J.E. Liu, V. Palmieri, M.J. Roman, J.N. Bella et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol.37. – P.1943–1949.
274. Lorber, D. Importance of cardiovascular disease risk with type 2 diabetes mellitus / D.Lorber // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2014. – Vol.7. – P.169 – 183.
275. Lotta, L.A. Addressing the complexity of cardiovascular disease by design / L.A.Lotta, F.Peyvandi // *Lancet*. – 2011. – Vol.377. – P.356-358.
276. Ma, S. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice / S.Ma, H.Zhang, W.Sun, H.Gong et al. // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2013. – Vol. 45 (5). – P.391-400.
277. MacDonald, M. R. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure/M. R.MacDonald , M.C.Petrie, N.M.Hawkins // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol.29. – P.1224–1240.

278. MacDonald, M.R. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme / M.R. MacDonald, M.C. Petrie, F. Varyani, J. Ostergren et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29. – P.1377–1385.
279. Mager, A. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia / A. Mager, A. Battler, Y. Birnbaum, N.Magal et al. // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 89. (8). – P. 919–923.
280. Maisch, B. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? // *Herz.* – 2011. – Vol.36. – P.102-115.
281. Malberg, K. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year/ K. Malberg, L.Ryden, S.Efendic, J.Herlitz et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26(1). – P. 57–65.
282. Malliani, A. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms / A. Malliani, F. Lombardi, M. Pagani // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71(1). – P. 1–5.
283. Malik, M. Heart rate variability and clinical cardiology / M. Malik, A.J. Camm // *Br. Heart. J.* – 1994. – Vol. 71. – P. 3-6.
284. Mancia, G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction / G. Mancia // *Acta Diabetol.* – 2005. – Vol.42. – P.17-25.
285. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K.Narkiewicz, J.Redón et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P. 2159–2219.
286. Manzella, D. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus/ D.Manzella, G.Paolisso // *Clin Sci (Lond).* – 2005. – V. 108. – № 2. – P. 93-99.
287. Maritim, A. C. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants / A. C. Maritim, R. A. Sanders, J. B. Watkins // *J. of Biochemical and Molecular Toxicology.* – 2003. – Vol. 17. – P. 24–38.

288. Marrugat, J. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function / J. Marrugat, P. Solanas, R. D'Agostino, L. Sullivan et al. // *Rev Esp Cardiol.* – 2003. – Vol.56. – P.253–261.
289. Martin, S. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose / S. Martin, H. Kolb, B. Schneider et al.// *Diabetes Technol Ther.* – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 234–241.
290. Marwick, T.H. Diabetic heart disease / T.H. Marwick // *Heart, BMJ.* – 2006. – Vol. 92. – P. 296–300.
291. Maser, R.E. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis /R.E.Maser, B.D.Mitchell, A.I.Vinik, R. Freeman // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol.26. – P. 1895–1901.
292. Matsumoto, T. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin / T.Matsumoto, H. Takashima, N.Ohira, Y.Tarutani et al. // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol 44. – P.451-457.
293. Mayer, E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D.Jacobsen, K. Robinson // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. –P. 517–527.
294. Mazzone, T. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies / T. Mazzone, A.Chait, J.Plutzky // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371(9626). – P.1800–1809.
295. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K.S. McCully // *Amer. J. Pathology.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111-128.
296. McMurray, J. ACE-inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? / J. McMurray// *N Eng J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1615–1616.
297. McMurray, J.J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, A. Auricchio et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol.33. – P.1787–1847.

298. Miller-Kasprzak, E. Insulin Resistance and Oxidative Stress Influence Colony-Forming Unit-Endothelial Cells Capacity in Obese Patients / E. Miller-Kasprzak, P. Bogdański, P.-M. Danuta, P. P. Jagodziński // *Obesity*. – 2010. – Vol. 10. – P. 16–8.
299. Moat, S.J. Treatment of coronary heart disease with folic acid: Is there a future? / S.J. Moat, S.N. Doshi, D. Lang, I.F.W. McDowell et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol.287. – P. 1-7.
300. Mochizuki, S. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S.Mochizuki, B. Dahlöf B., M.Shimizu M., K. Ikewaki K, et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol.369. – P.1431-1439.
301. Mogensen, C.E. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension / C.E. Mogensen // *J Hypertens Suppl*. – 2003. – Vol.2. – P.25–30.
302. Moller, J.E. Relation of early changes of Q-T dispersion to changes in left ventricular systolic and diastolic function after a first acute myocardial infarction / J.E. Moller, M. Husic, E. Sondergaard, S. Poulsen // *Scand. Cardiovasc. J*. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 259-261.
303. Mozaffarian, D. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: a report From the American Heart Association / D.Mozaffarian, E.J.Benjamin, A.S.Go, D.K.Arnett et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol.131 (4). – P.29–322.
304. Nagueh, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, P. N. Marino et al. // *Eur J Echocardiog*. – 2009. – Vol.10. – P.165–193.
305. Nakai, K. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD / K. Nakai, C. Itoh, W. Habano, D. Gurwitz // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2001. – Vol. 1. – P. 353–361.
306. Nichols, G.A. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor / G.A., Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey, J.B. Brown // *Diabetes. Care*. – 2001. – Vol.24. – P. 1614–1619.
307. Ostergren, J. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes / J. Ostergren, N.R. Poulter, P.S. Sever, B.Dahlof et al. // *J Hypertens*. – 2008. – Vol.26. – P.2103–2111.

308. Ostgren, C. J. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community/ C.J.Ostgren, J.Merlo, L.Rastam, U.Lindblad et al. // *Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6. – P. 367–374.
309. Paneni, F. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66 (Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes / F. Paneni, P. Mocharla, A. Akhmedov , S. Costantino et al. // *Circulation Research.* – 2012. – Vol.111. – P.278–289.
310. Paulus, W.J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology/ W.J.Paulus, C.Tschoëpe, J.E. Sanderson, C. Rusconi et al. / *European Heart Journal.* – 2007. – Vol.28. – P.2539–2550.
311. Pencina, M.J. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study / M.J.Pencina, R.B. Sr.D'Agostino, M.G.Larson, J.M. Massaro // *Circulation.* – 2009. – Vol.119. – P. 3078–3084.
312. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol.33. – P.1635–1701.
313. Peterson, L. R. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter / L. R. Peterson, C. R. McKenzie, J. E. Schaffer // *Cardiovasc. Transl. Res.* – 2012. – Vol. 5(4). – P.436—445.
314. Phillips, R.A. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects / R.A.Phillips, L.R.Krakoff, A. Dunaif, D.T. Finggood et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol.83. – P. 4284–4288.
315. Piarulli, F. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update / F. Piarulli, G. Sartore, A. Lapolla // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol. 50(2). –P.101–110.
316. Picca, M. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / M. Picca, F. Agozzino, G. Pelosi // *Ital Heart J.* – 2003. – Vol. 4(1). – P.48-52.

317. Pinter, A. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, and M. Kollai // *Autonomic Neuroscience*. – 2012. – Vol. 169(2). – P.107–112.
318. Pitocco, D. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes /D.Pitocco, F. Zaccardi, E. Di Stasio, F. Romitelli et al. // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol.7 (1). – P.15–25.
319. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol.358. – P.1033–1041.
320. Protosaltis, I.D. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models / I.D. Protosaltis, P.A. Konstantinopoulos, A.V. Kamaratos, A.I. Melidonis // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27. – P.277–278.
321. Qureshi, I. Homocysteine-induced vascular dysregulation is mediated by the NMDA receptor // I.Qureshi, H.Chen, A.T.Brown, R. Fitzgerald et al. / *Vasc Med*. – 2005. – Vol.10 (3). – P.215–23.
322. Radermecker, R.P. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA–Diabetes trials / R.P.Radermecker, J.C. Philips, B.Jandrain, N. Paquot et al. // *Rev Med Liege*. – 2008. – Vol. 63(7–8). – P.511–518.
323. Ramachandran, S. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study / S. Ramachandran, J.M.French, M.P. Vanderpump, P. Croft et al. // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320. – P.676–677.
324. Raposeiras-Roubin, S. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE / S. Raposeiras-Roubin, B.K. Rodino-Janeiro, L.Grigorian-Shamagian, M. MoureGonzalez et al. // *Eur J Heart Fail*. –2010. – Vol.12 (10). – P.1092-1100.
325. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol.37. – P.1595-1607.

326. Redon, J. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) / Redon J., Mancina G, Sleight P, Schumacher H. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol.59. – P.74–83.
327. Reiner, Z. Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z.Reiner, A.L.Catapano, G.D.Backer, J. Graham // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol.32. – P.1769-1818.
328. Romulus, Timar QTc interval and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus / Romulus Timar, Simona Popescu, Mihaela Simu, Laura Diaconu et al. // *European Scientific Journal.* – 2013. – Vol.9 (12). – P.70-77.
329. Rosenquist, T.H. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine-induced developmental abnormalities / T.H. Rosenquist, A.M. Schneider, D.T. Monogham // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13, №12. – P. 1523–1531.
330. Rubler, S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S.Rubler, J.Dlugash, Y.Z.Yuceoglu, T.Kuvral et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1972. – Vol.30. - P. 595–602.
331. Ruigomez, A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor / A. Ruigomez, L. A.Rodrigues // *Eur J Epidemiol.* – 1998. – Vol. 14 (15). – P.439–445.
332. Rutter, M.K. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study / M.K. Rutter, H.Parise, E.J.Benjamin, D.Levy et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P.448–454.
333. Sacre, J.W. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes / J.W.Sacre, B.Franjic, C.L. Jellis, C.Jenkins et al. // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2010. – Vol.3. – P. 1207–1215.
334. Sanchez-Barriga, J.J. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes / J.J. Sanchez-Barriga, A. Rangel, R.Castaneda, D.Flores et al. // *Arch. Med. Res.* – 2001. – Vol.32 (1). –P. 44-47.

335. Schachinger, V. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. / V. Schachinger, B. Assmus, M.B. Britten et al. // JACC. – 2004. – Vol.106. – P.3009-3017.
336. Schnabel, R. Glutathione Peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction / R.Schnabel, K.J.Lackner, H.J.Tupprecht, H.J. Rupprecht et al. // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P.1631–7163.
337. Schoenenberger, A.W. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II) / A.W.Schoenenberger, P. Jamshidi, R. Kobza et al.// Clin Cardiol. – 2010. – Vol.33. – P.289–295.
338. Seferovic, P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P.M.Seferovic,W.J.Paulus//EurHeartJ.– 2015. – Vol.36. – P.1718–1727.
339. Shah, R.R. Drug-induced QT dispersion: Does it predict the risk of torsade de pointes? / R.R. Shah // J. Electrocardiol. – 2005. – Vol. 38(1). – P.10-18.
340. Sharma, P. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies / P.Sharma, R.Senthilkumar, V.Brahmachari, E. Sundaramoorthy et al. // Lipids in Health and Disease. – 2006. – Vol. 5. – P. 1-19.
341. Shehadeh, A. Cardiac consequences of diabetes mellitus / A. Shehadeh, T.J. Regan // Clin Cardiol. – 1995. – Vol.18. – P.301–305.
342. Shi, Y. Reactive oxygen-derived free radicals are key to the endothelial dysfunction of diabetes / Y. Shi, P. M. Vanhoutte // J. Diabetes. – 2009. – Vol. 1 (3). – P.151–162.
343. Shimano, M. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / M. Shimano,Y. Inden,Y.Tsuji, H.Kamiya et al. // Europace. – 2008. – Vol. 10. – P. 961–966.
344. Shiigai, T. Late escape from the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in nondiabetic renal disease / T. Shiigai, M.Shichiri // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P.477–483.

345. Simson, M.B. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction / M.B. Simson // *Circulation* 1981. – Vol. 64. – P.235-242.
346. Song, Y. Effect of Homocysteine-Lowering -Treatment With Folic Acid and B Vitamins on Risk of Type 2 Diabetes in Women / Y. Song, N.R. Cook, C.M. Albert, M. Van Denburgh et al. // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1921–1928.
347. Stein, J. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease / J.Stein, P. Mc Bride // *Arch Intern Med*. – 1998. – Vol.158. – P.1301–1306.
348. Stephens, J.W. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? / J.W. Stephens., G. Ambler, P.Vallance, D.J.Betteridge et al. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2004. - Vol.11. – P.521–528.
349. Stern, M. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and or cardiovascular disease? / M. Stern, K.Williams, C.Gonzalez-Villalpando, K.J. Hunt et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27(11). – P.2676–2681.
350. Stevens, R.J. TheUKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56) / R.J.Stevens, V. Kothari, A.I. Adler , I.M. Stratton // *Clin Sci (Lond)*. – 2001. – Vol.101. – P.671– 679.
351. Storey, A.M. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes / A.M. Storey, C.J. Perry, J.R. Petrie // *The British J. of Diabetes and Vascular disease*. – 2001. – Vol. 1, Issue 1. – P. 22–27.
352. Sugimoto, K. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis / K. Sugimoto, N.R Qi, L.Kazdova, M.Pravenec et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47(5). – P. 1003-1009.
353. Szabó, G. V. Methylentetrahydrofolate Reductase and Nitric Oxide Synthase Polymorphism in Patients with Atherosclerosis and Diabetes / G. V. Szabó, A. Kunstár, G. Acsády // *Pathol. Oncol. Res*. – 2009. – Vol. 15. – Vol.4. – P. 631–637.
354. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. – 1996. – Vol.93. – P. 1043–1065.

355. Tawakol, A. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans / A. Tawakol, M.Forgione, M.Stuehlinger, N.M. Alpert et al. // JACC. – 2002. – Vol.40 (6). – P.1051–1058.
356. Tesfaye, S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments / S.Tesfaye, A.J.M.Boulton, P.J.Dyck, R.Freeman et al. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(10). – P. 2285–2293.
357. The ACCORD study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362. – P.1575–1585.
358. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus.// J Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P.21-28.
359. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P.617–621.
360. Thrainsdottir, I.S. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study / I.S. Thrainsdottir, T.Aspelund, G. Thorgeirsson, V.Gudnason et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol.28. – P.612–616.
361. Thrainsdottir, I.S. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study / I.S. Thrainsdottir, T. Aspelund, V. Gudnason, K.Malmberg et al.//European journal of heart failure. – 2007. – Vol. 9 (10). – P.1051–1057.
362. Tilg, H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H.Tilg, A.R. Moschen // Mol. Med. – 2008. – Vol.14. – P. 222–231.
363. Toffoli, G. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients / G.Toffoli, A. Russo, F. Innocenti // Int J Cancer. – 2003. – Vol. 103 (3). – P. 294-199.
364. Tomiyama, H. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethyl-arginine levels / H. Tomiyama, J. Yamatada, Y. Koji // Am J Hypertens. – 2007. – Vol.20. – P.1305–1311.

365. Ubink–Veltman, L.J. Prevalens, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective populacion–based study in the Netterlands (ZODIAC–1) / L.J.Ubink–Veltman, H.J. Bilo, K.H.Groenier, S.T Houweling et al.// Eur J Epidemiol. – 2003. – Vol.18 (8). – P.793–800.
366. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. // Br. Med. J. – 1998. – Vol.317. – P.703- 713.
367. Valensi, P. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia / P.Valensi, R.N.Sachs, B. Harfouche, B. Lormeau et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol.24. – P. 339–343.
368. Vanhecke, T.E. Myocardial Ischemia in Patients with Diastolic Dysfunction and Heart Failure / T.E. Vanhecke, R.Kim, S.Z.Raheem, P.A. McCullough // Curr Cardiol Rep. – 2010. – Vol.12. – P. 216–222.
369. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // Circ. J. – 2009. – Vol. 73 (4). – P. 595–601.
370. Veglio, M. QT interval, Cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes / M. Veglio, A.Chinaglia, P.Cavallo-Perin. // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27 (2). – P. 175-181.
371. Vinik, A.I. Diabetic autonomic neuropathy/A.I.Vinik, R.E.Maser, B.D.Mitchell, R.Freeman // Diabetes Care. – 2003. – Vol.26. – P. 1553–1579.
372. Vinik, A.I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I.Vinik, D. Ziegler // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 387–397.
373. Vinic, A.I. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? / A.I. Vinic, R.E.Maser, D. Zigler // Diabet. Med. – 2011. – T. 28, Vol.6. – P. 643–651.
374. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C.Vlachopoulos, K.Aznaouridis, C. Stefanadis // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol.55. – P.1318–1327.
375. Wackers, F.J. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study / F.J.Wackers, L.H. Young, S.E.Inzucchi, D.A. Chyun et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1954–1961.

376. Wakasaki, H. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy / H. Wakasaki, D. Koya, F.J.Schoen, M.R Jirousek et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1997. – Vol.94. – P. 9320-9325.
377. Wei, Y. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species / Y. Wei, K. Chen, A. T. Whaley-Connell, C.S. Stump et al. // *Am J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 2008. – Vol. 294(3). – P. 673–680.
378. Wierzbicki, A.S. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence / A.S. Wierzbicki // *Diab Vasc Dis Res.* – 2007. – Vol. 4(2). – .143-150.
379. Wilken, D. E. L. Homocysteine and vascular disease / D.E. L. Wilken// *Med. J. Australia.* – 1998. – Vol. 168. – P.431-432.
380. Wolf, M. M. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M.M. Wolf, G. A. Varigos, D. Hunt, J.G. Sloman // *Med. J. Aust.* – 1978. – Vol. 2. – P. 52–53.
381. Wood, S. Heart Failure Is Killing Your Diabetes Patients, Experts Warn at EASD. Proceedings of EASD. – 2013. – Access mode: <http://www.medscape.com/viewarticle/811716>.
382. Xiang, L. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes / L. Xiang, Ren Hui, Xu Zhangrong, Van-jun Liu // *Experimental Diabetes Research.* – 2012. – P. 1-6.
383. Xing, G. Angiotensin-converting enzyme gene and exercise-induced silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus // G. Xing, X.Zeng, Y.Wang, L.Zhao – 2005. – Vol. 22. – № 2. – P. 206-208.
384. Young, M.E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes Part II. Potential mechanisms / M.E. Young, P. McNulty, H. Taegtmeier // *Circulation* 2002. – Vol. 105. – P.1861–1870.
385. Zannad, F. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations — challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy / F.Zannad, J.Dallongeville, R.J.Macfadyen, M. Ruilope et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012 – Vol. 19(6). – P.1454–1464.

386. Zhou, J. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice / J. Zhou, G.H. Werstuck, S.Lhotak, Y.Y. Shi et al. // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22, № 7. – P.2569-2578.
387. Ziegler, D. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCAN Multicenter Study Group / D.Ziegler, F.A. Gries, H.Muhlen, W. Rathmann et al. // *Diabetes Metab.* – 1993. – Vol. 19. – P. 143–151.
388. Ziegler, D. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study / D.Ziegler, C.P. Zentai, S.Perz, W. Rathmann et al. *Diabetes Care.* – 2008. – Vol.31. – P.556–561.
389. Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P.Zimmet, J. Shaw, G.Alberti // *Diabetic medicine.* – 2003. – Vol. 20(9). – P.693–702.
390. Zintzaras, E. The relationship between C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis / E. Zintzaras, D.Z. Chatzoulis, C.H. Karabatsas, I. Stefanidis // *J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 50. (6). – P. 267–275.
391. Zipes, D.P. Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe, A.E. Buxton et al.// *Circulation.* – 2006. – Vol.114. – P.385–484.