

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

КОЛЫЧЕВА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА МЕТОДОМ
АДАПТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мухин Игорь Витальевич

Донецк 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы).....	11
1.1. Патофизиологические механизмы формирования гипертензивно-диабетической коморбидности.....	11
1.2. Клинические взаимоотношения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.....	16
1.3. Тактика и стратегия лечения гипертензивных больных сахарным диабетом.....	17
1.4. Патофизиологическое обоснование использования гипокситерапии у гипертензивных больных СД 2-го типа.....	21
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	26
2.1. Характеристика обследованных больных.....	26
2.2. Методы исследования.....	31
РАЗДЕЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНО-ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	38
3.1. Характеристика гипертензивного синдрома.....	38
3.2. Характеристика диабетического синдрома.....	55
РАЗДЕЛ 4. ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	57
РАЗДЕЛ 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	65
5.1. Непосредственные результаты лечения гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа.....	65

5.2. Отдаленные результаты лечения гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа.....	96
РАЗДЕЛ 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА	131
6.1. Влияние двух терапевтических режимов на эффективность лечения гипертензивных больных СД 2-го типа.....	131
6.2. Влияние двух терапевтических режимов на показатели качества жизни гипертензивных больных СД 2-го типа.....	145
6.3. Влияние двух терапевтических режимов на показатели приверженности к лечению у гипертензивных больных СД 2-го типа.....	147
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	153
ВЫВОДЫ.....	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	172
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	173

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. В 2016 году число больных сахарным диабетом (СД) в мире превысило 422 млн. человек, иными словами СД болеет каждый 11-й человек. В Российской Федерации СД страдают 4,5 млн. человек (около 2,8% населения страны), из которых более 90% имеют СД 2 и 89% избыточную массу тела/ожирение и/или метаболический синдром

Артериальная гипертензия (АГ), коморбидная с патологией внутренних органов, является одним из наиболее распространенных заболеваний современного человека [13; 22; 23]. Наиболее часто АГ сочетается с СД 2-го типа, ишемической болезнью сердца (ИБС), метаболическим синдромом [18; 45; 68; 143].

Если при СД 2 типа развитие АГ в 50-70% случаев предшествует нарушению углеводного обмена, то около 90% больных СД 2-го типа имеют гипертензивный синдром уже после манифестации диабета [15].

Одновременное существование гипертензивно-диабетической синтропии имеет свои особенности и всегда характеризуется взаимнымотягощением и усугублением каждой патологии по отдельности (Галяви Р.А., 2014). Как правило, пациенты с такой сочетанной патологией имеют алиментарно-конституциональное ожирение, гиперурикемию и дислипидемию, что рассматривается с позиции дополнительных факторов, негативно влияющих на процессы с темпы поражения органов-мишеней [41; 88; 139].

К особенностям течения АГ при СД 2-го типа относят более высокие цифры артериального давления (АД) по сравнению с недиабетическими пациентами, превалирование гипертонии в положении лежа, нарушение/извращение физиологической суточной вариабельности давления, более раннее и прогрессирующее поражение органов-мишеней, более высокая частота атеросклероза и более высокий риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта [66; 169].

Мишенью при такой коморбидности являются сосуды, поражение которых (атеросклероз, сосудистое ремоделирование, системный артериальный/артериолярный спазм, увеличение периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), нарушение синтеза вазоактивных веществ сосудистым эндотелием, воспаление) и определяет во многом сроки формирования и тяжесть микро- и макроваскулярных осложнений [103].

Малоизученность патогенеза взаимного усугубления, сложность диагностики и курации, негативный прогноз, недостаточно разработанная патогенетическая терапия, делает такую сочетанную патологию актуальной для современных исследований [9].

Немедикаментозная коррекция многих патогенетических механизмов коморбидности, особенно на ранних этапах развития при превалировании функциональных расстройств над органическими, еще до появления сосудистых осложнений, может весьма успешно осуществляться при помощи интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), обладающей способностью снижения АД, оптимизации органной макро- и микроциркуляции, улучшения диастолических показателей левого желудочка сердца, эукинезии системной гемодинамики [111; 130].

Цель исследования. Изучить общность патогенетических механизмов в формировании синтропической гипертензивно-диабетической патологии, разработать, обосновать и оптимизировать эффективность, качество жизни и комплаентность лечебных мероприятий путем использования в комплексном лечении сеансов гипокситерапии.

Задачи исследования.

1. Оценить клиническое течение гипертензивного и диабетического синдромов у гипертензивных больных СД 2-го типа.
2. Проанализировать роль метаболических, коагуляционных, адгезивно-агрегационных, воспалительных, микроциркуляторных, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, вязкостных, эндотелиальных механизмов в патогенетических построениях у гипертензивных больных СД 2-го типа.

3. Проспективно оценить непосредственные и отдаленные результаты терапии гипертензивных больных СД 2-го типа при стандартном лечении и стандартном в сочетании с гипокситерапией.
4. Выяснить влияние двух терапевтических режимов (с гипокситерапией и без нее) на эффективность лечения гипертензивных пациентов СД 2-го типа.
5. Сравнить влияние двух режимов лечения на показатели качества жизни и комплаентности.

Научная новизна исследования. Детализированы и систематизированы представления о характере клинических проявлений гипертензивного и диабетического синдромов при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (метаболических, коагуляционно-агрегационных, воспалительных, микроциркуляторных, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, вязкостных, эндотелиальных) формирования и взаимного усугубления гипертензивно-диабетической коморбидности. Впервые обоснована целесообразность и доказана эффективность ИНБГТ при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии. Впервые оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения гипертензивных пациентов СД 2-го типа. Впервые проанализирована эффективность и безопасность комплексного лечения с включением сеансов гипокситерапии. Впервые оценена динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне двух режимов лечения. Впервые продемонстрировано благоприятное влияние медикаментозно-гипокситерапевтического лечения на эффективность лечения, годовую выживаемость, качество жизни и комплаентность.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования гипертензивного и диабетического синдромов, выявлены и систематизированы ранее малоизученные механизмы, установлена их общность в патогенетических

построениях при формировании гипертензивно-диабетической коморбидности, оценена их динамика в процессе продолжительного периода лечения с использованием сеансов гипокситерапии, разработаны и проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий и их влияние на выживаемость, качество жизни и комплаентность.

Методы исследования: клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений); биохимические (определение мочевой кислоты, оксида азота (NO), инсулина, С пептида, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови), коагуляционные (определение протромбинового индекса (ПТИ), времени ретракции плазмы (ВРП), толерантности плазмы к гепарину (ТПГ), тромбинового времени (ТВ), времени свертывания крови (ВСК), активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализационного отношения (МНО), фибриногена (Ф), ретракции кровяного сгустка (РКС), плазминогена (ПГ), продуктов деградации фибрина (ПДФ); вязкостные (вязкость крови); адгезивно-агрегационные (степень, время и скорость адгезии/агрегации тромбоцитов, суммарный индекс агрегации); ангиотензин-альдостероновые (ангиотензин-2 и альдостерон крови); адреналовые (адреналин и норадреналин мочи); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбксана А2 (ТхА2), простангландина I2 (Pgl2), циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6 и ИЛ-10), туморонекротического фактора альфа (TNF-альфа); инструментальные (ЭКГ покоя, тест с 6-ти минутной ходьбой, холтеровское кардиомониторирование, вариабельность сердечного ритма (ВСР), суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ); социологические, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту.

1. Клиническое течение сочетанной гипертензивно-диабетической патологии характеризуется гипертензивным, кардиалгическим, вегетативным, аритмическим, гипертрофическим, систоло-диастолическим, дилатационным, спастическим, тревожно-мнительным, цефалгическим, симпато-адреналовым и обморочным синдромами с малосимптомным характером диабетического синдрома.

2. Изменения лабораторных показателей у гипертензивных больных СД 2-го типа характеризуются: умеренной гиперлипидемией и гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, признаками активности системного воспаления, гиперадгезией-агрегацией эритроцитов / тромбоцитов, явлениями макроцитоза и тромбоцитоза, повышением вязкости крови, активацией ангиотензиновой, альдостероновой и адреналовой систем, признаками эндотелиальной дисфункции и гиперурикемией.

3. Непосредственные результаты лечения с использованием ИНБГТ характеризуются: более интенсивным уменьшением цефалгии, кардиалгии, тревожно-мнительного синдрома, неосложненных и осложненных гипертензивных кризов, частоты левосторонней атриодилатации и размеров левого предсердия, более активным понижением показателей дневного и в меньшей степени ночного давления, ОПСС, жажды, ИЛ-6, вязкости крови, размеров эритроцитов и их распределения по ширине, степени и скорости адгезии тромбоцитов, уровня ангиотензина-2, адреналина и норадреналина мочи, увеличением частоты релаксационного типа диастолической дисфункции, Dipper и Non-dipper-типов суточной вариабельности АД, уровня оксида азота.

4. Отдаленные результаты с использованием ИНБГТ характеризуются: уменьшением вегетативных, тревожно-мнительных, дизсомнических, аритмических, ортостатических проявлений, частоты гипертензивных кризов, левосторонней атриодилатации, смешанной экстрасистолии,

синусовой аритмии, гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, ОПСС, гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии, гиперфибриногенемии, гипервязкости крови, макроцитоза и тромбоцитоза, адгезивно-агрегационных параметров, активности симпатической, ангиотензиновой и альдостероновой систем, выраженности эндотелиальной дисфункции, жажды и полиурии, увеличения частоты достижения целевых значений АД.

5. Предложенное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение позволило снизить суточные дозы антигипертензивных средств, число компонентов лекарственной антигипертензивной программы, избрать наиболее оптимальные для данной клинической категории комбинации гипотензивных средств, уменьшить частоту вызовов скорой помощи и частоту экстренных госпитализаций в связи с острыми кардио- и цереброваскулярными событиями, время титрования дозы антигипертензивных средств и годовую кардиальную смертность, повысить эффективность лечебных мероприятий, качество жизни и комплаентность.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Проблемы атеросклерозу як

системної патології» (Харьков, 2014), 76 міжнародному медичному конгресі «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донець, 2014), науково-практичної конференції «Людина та ліки» (Київ, 2014), 79 конгресі молодих учених «Актуальні проблеми теоретичної та практичної медицини» (Донець, 2017), Міжнародній конференції студентів та молодих учених «Донецькі читання 2017» (Донець, 2017), російському національному конгресі кардіологів «Кардіологія 2017: професійне формування, наука та інновації» (Санкт-Петербург, 2017).

Матеріали роботи впроваджені в практику лікувальних закладів – Донецького клінічного територіального медичного об'єднання (відділення невідкладної кардіології) та навчально-науково-лікувального комплексу «Університетська клініка» Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (відділення кардіології).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 22 друковані роботи: 14 статей – 7 з яких, включені в перелік провідних рецензованих наукових журналів та видань, рекомендованих Вищою атестаційною комісією Донецької Народної Республіки, України, Російської Федерації, для опублікування основних результатів дисертацій на соискання учених ступенів кандидата та доктора наук та 8 тезисів в матеріалах конференцій, конгресів, форумів. 1 робота написана без співавторів.

РАЗДЕЛ 1

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы)

1.1. Патофизиологические механизмы формирования гипертензивно-диабетической коморбидности

Основным звеном патогенеза АГ при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия [139; 155].

Выделяют комплекс патогенетических механизмов, лежащих в основе гипертензивного синдрома у больных СД [4; 11; 101; 202]: гиперволемиа, задержка натрия; активация нейрогуморальных систем (симптоадреналовой, ангиотензин-альдостероновой); нарушение функционирования механизмов трансмембранного транспорта ионов; дисфункция эндотелия (нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой релаксации; повышение тромбогенности эндотелиальной выстилки); повышение уровня лептина; повышение активности симпатических центров головного мозга; стимуляция симпатической нервной системы сопровождается увеличением сердечного выброса, ростом ОПСС, что приводит к повышению АД.

Основные эффекты активации ангиотензин-альдостероновой системы в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в периферической и почечно-артериолярной вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов и активности симпатической нервной системы, стимуляции высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также в увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме [13]. В результате наблюдается повышение как систолического, так и диастолического АД, что опосредуется через увеличение объема циркулирующей крови, минутного объема сердца и ОПСС [14].

Последующая структурно-морфологическая перестройка резистивных сосудов, включение других механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к стабилизации АД на высоком уровне [102; 115].

СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [42; 87; 182; 190]. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних этапах атерогенеза и характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов [89; 107]. Причиной дисфункции эндотелия служит снижение NO [212]. Именно NO-продуцирующая функция эндотелия является наиболее ранимой при СД 2-го типа. Метаболические и гемодинамические нарушения, происходящие при СД, подавляют синтез молекулы NO и ускоряют ее распад. NO модулирует ряд физиологических процессов: уменьшает агрегацию тромбоцитов, ингибирует экспрессию молекул адгезии на поверхность эндотелия, подавляет пролиферацию и эмиграцию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, влияет на проницаемость эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных молекул [120; 153; 198].

В характерные для атеросклероза биохимические и морфологические изменения вовлечены главным образом субэндотелиальные клетки сосудистой стенки [210]. В них происходит внутриклеточное накопление липидов с атерогенными свойствами, что стимулирует интенсивную при атеросклерозе пролиферативную активность клеток с активным синтезом коллагена и глюкозамингликанов. Именно эти механизмы вторично приводят к повышению жесткости сосудов и постепенной утрате ими релаксационных возможностей. Формируется густая коллагеновая сеть с осевшими в ней липидными компонентами, в результате чего сосуд становится более подверженным спазму, который является важным патогенетическим механизмом ИБС.

По мере накопления липидов в стенке сосудов нарушается целостность эндотелия, могут возникать изъязвления и разрывы фиброзного покрова атеросклеротической бляшки, приводящие к образованию тромбоцитарных агрегатов, микротромбообразованию в сосудистом русле [86; 93; 105]. Воспаление играет важнейшую роль на разных этапах атерогенеза [49]. Это относится к прикреплению и миграции лейкоцитов сквозь эндотелий, что сопровождается повреждением сосуда. Выброс хемокинов и миграция моноцитов в «критическую» область атеросклеротической бляшки, повышение склонности бляшки к разрушению во время воспаления — очевидные этапы процесса развития атеросклероза. Цитокины могут стимулировать в гладкомышечных клетках экспрессию гена, вызывающего разрушение коллагена и разрыв фиброзной «покрышки» бляшки. Они повышают содержание в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, активируют коагуляцию и ухудшают липидный профиль [42].

В последние годы считается, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза [87]. Влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Отмечаются отклонения в системе гомеостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и депрессией, что может способствовать внутрикоронарному тромбозу, увеличением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической активности, повышением синтеза и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 [29]. Также отмечается уменьшение способности эритроцитов к деформации в кровотоке, их гиперагрегационная активность, нарастание гиперфибриногенемии.

TxA₂, синтезируется главным образом тромбоцитами, является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и оказывает вазоконстрикторное воздействие [114]. Простаглицлин, синтезируемый в основном интимой сосудов (эндотелием), обладает, напротив, выраженной

антиагрегационной активностью и вызывает дилатацию коронарных артерий. Существует мнение, что при нарушении динамического равновесия между тромбоксаном и простаглицлином формируются тромбоцитарные агрегаты, усугубляются расстройства коронарного кровообращения, прогрессирует ИБС и ее осложнения [26].

Атеросклероз при СД имеет ряд особенностей: он дебютирует на 8–10 лет раньше по сравнению с теми, у кого диабет отсутствует; распознается еще на стадии нарушения толерантности к глюкозе; значительно быстрее прогрессирует и протекает в более тяжелой форме; атеросклеротическое поражение носит двусторонний полисегментарный характер, чаще локализуется в сосудах среднего диаметра [118; 190].

В большинстве исследований, посвященных изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2 типа, было обнаружено увеличение уровня Ф плазмы крови. Высокий уровень Ф связан с риском развития макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом [24; 50; 123; 157].

Ранее эндотелиальную дисфункцию рассматривали как один из важнейших факторов, но в настоящее время стало известно, что формирование АГ не только связано с утратой адекватного контроля над состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия [120; 198].

Механизмы эндотелиальной дисфункции у гипертензивных больных СД многообразны, к ним относятся: нарушение биодоступности NO (подавление экспрессии/инактивации эндотелиальной NO – синтетазы и снижение синтеза NO; уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток плотности к образованию NO; повышение деградации NO); повышение активности ангиотензинпревращающего фермента на поверхности эндотелиальных клеток; повышение выработки клетками эндотелия эндотелина -1, а также других вазоконстрикторных субстанций; нарушение целостности эндотелия и появление участков интимы, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что

нейрогормоны, минуя эндотелий и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение [153].

СД, вне зависимости от ИБС и АГ, является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы — диабетической кардиомиопатии, приводящей к нарушению функции левого желудочка и развитию ХСН [207]. В настоящее время известно, что поражение миокарда при СД 2-го типа определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений, свойственных «поздним» осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия). Это поражение получило название диабетической кардиомиопатии [100]. Она не имеет специфических признаков и часто протекает без субъективной симптоматики.

Патофизиологически диабетическая кардиомиопатия представляет собой изменения сосудов сердца в виде микроангиопатии. При этом нарушается микроциркуляция с морфологическими и функциональными изменениями миокарда [100]. Особое значение придают нарушениям биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию декомпенсации миокарда. Таким образом, у больных с диабетической кардиомиопатией создаются все условия для возникновения нарушений ритма и проводимости сердца [15; 174].

Кроме поражения сосудов изменяется также неврогенная регуляция сердца в связи с диабетической вегетативной невропатией. Сердечно-сосудистая система как никакая другая богата симпатической и парасимпатической иннервацией, поэтому ее нарушение даже в начальных стадиях в первую очередь отражается именно на деятельности сердца и системы сосудов [161; 162]. Диабетическая кардиальная нейропатия включает в себя специфическое поражение сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете [16; 22; 27]. Она характеризуется постоянной тахикардией, ортостатической гипотонией, фиксированным сердечным

ритмом [59]. По данным ряда исследователей эволюция автономных дисфункций начинается с симпатической нервной системы, а потом присоединяются признаки поражения парасимпатической нервной системы. При этом отмечается адаптационная рефлекторная реакция сердечно-сосудистой системы на воздействие различных факторов, в том числе на физическую нагрузку, на переход из горизонтального в вертикальное положение [58].

1.2. Клинические взаимоотношения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа

Основной причиной летальных исходов у пациентов с СД 2-го типа (у 65–75% пациентов) являются сердечно-сосудистые заболевания [39; 184; 188]. Кардиоваскулярные болезни не только значительно чаще встречаются [72; 90-91; 138], но и протекают значительно тяжелее у больных с диабетом, по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием, что было многократно показано в клинико-эпидемиологических исследованиях [169; 196; 209]. Так, в мета-анализе 37 исследований, включавших 447064 пациентов, было подсчитано, что риск смерти вследствие ишемической болезни сердца в 3,5 раза выше у мужчин, больных СД, и в 2,06 раза выше у женщин, по сравнению с таковым риском у лиц соответствующего возраста, не болеющих диабетом.

Среди больных АГ распространенность СД в 2-2,5 раза выше, чем среди лиц без повышенного АД [18; 44-45]. Кроме того, риск возникновения СД в течение последующих 5 лет у пациентов с АГ в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [55; 148]. Вероятность развития АГ на фоне диабета увеличивается в зависимости от типа СД, возраста и этнической принадлежности пациента, наличия ожирения и других компонентов метаболического синдрома. В результате более 80% пациентов с СД 2-го

типа страдают от повышенных цифр АД [65-66]. АГ в 3 раза чаще встречается у пациентов с СД, по сравнению с общей популяцией [122].

Целевым уровнем АД при СД должно быть АД не выше 130/80 мм рт. ст. [65]. При превышении показателей АД 140/90 мм рт. ст. следует прибегнуть к назначению медикаментозных антигипертензивных препаратов. Следует отметить, что у пациентов с диабетом пожилого и старческого возраста снижение АД проводят постепенно, не допуская резкого снижения.

СД 2-го типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая зачастую определяет прогноз, в том числе для жизни, у больных данной категории. Сердечно-сосудистые осложнения — причина смерти более 60 % больных СД 2-го типа [103]. Риск развития ИБС при СД 2-го типа в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда — в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [112]. При одинаковой выраженности ИБС у больных с диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, ХСН, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений [103].

Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и СД 2-го типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД и без СД [184].

1.3. Тактика и стратегия лечения гипертензивных больных сахарным диабетом

Согласно современных воззрений на, разработаны следующие принципы лечения гипертензивных больных СД: ограничение употребления

поваренной соли до 3 г/сутки; снижение массы тела; употребление алкоголя не более 30 г/сутки для мужчин и 15 г/сутки для женщин (в пересчете на этиловый спирт); отказ от курения; аэробные физические нагрузки по 30 – 40 мин 3 – 4 раза в неделю [5; 41; 62].

ИАПФ не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают инсулинорезистентность периферических тканей [63-64]. Доказана профилактическая роль ИАПФ в отношении развития СД 2 типа. Больным СД 1 и 2 типов с целью нефропротекции ИАПФ назначают при выявлении МАУ и протеинурии даже при нормальном уровне АД. Терапию ИАПФ следует проводить под контролем уровня АД, креатинина и калия сыворотки (особенно при наличии ХПН). Они не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают периферическую инсулинорезистентность [69; 70; 71].

Сартаны в отношении развития СД 2 типа. Они обладают максимальной способностью уменьшать ГЛЖ по сравнению с другими антигипертензивными средствами. Сартаны – препараты первого ряда (наряду с ИАПФ) в лечении диабетической нефропатии, поскольку обладают специфическим нефропротективным действием, не зависящим от их антигипертензивного эффекта. Эти препараты необходимо назначать даже при нормальном уровне АД на любой стадии нефропатии: МАУ, протеинурии и ХПН. Сартаны лучше переносятся, чем другие антигипертензивные препараты и ИАПФ [78; 88; 99].

Диуретики – неотъемлемая составная часть лечения АГ при СД, учитывая объем зависимый характер АГ и высокую соль-чувствительность больных СД. Монотерапия АГ при СД диуретиками малоэффективна; более эффективны комбинации малых доз тиазидных диуретиков с ИАПФ или БАБ [110; 134; 142]. Тиазидные диуретики в малых дозах (< 12,5 мг/сут) не вызывают значимых метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии), поэтому их применение безопасно у больных СД. У больных с риском развития СД предпочтительна более низкая доза

тиазида ($< 6,25$ мг/сут). Тиазидные диуретики снижают риск фатального и нефатального инфаркта миокарда и инсульта у больных с АГ в целом, в том числе у больных СД 2 типа. Петлевые диуретики показаны при сочетании АГ с отечным синдромом. Данные об их органопротективных свойствах отсутствуют [172; 197].

БАБ – обязательный компонент комплексной терапии больных СД с ИБС, ХСН, в остром постинфарктном периоде, для профилактики повторного инфаркта миокарда, поскольку они достоверно снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности. БАБ способны маскировать развитие гипогликемии и затруднять выход из гипогликемического состояния. Эти препараты следует с осторожностью назначать больным СД с нарушенным распознаванием гипогликемии [6; 9; 117]. Неселективные БАБ, не имеющие сосудорасширяющей активности (пропранолол), повышают риск развития СД 2 типа вследствие усиления периферической инсулинорезистентности и дислипидемии, поэтому их следует избегать в лечении больных СД и групп риска развития СД 2 типа. Селективные β_1 -блокаторы в меньшей степени оказывают негативные метаболические эффекты, а БАБ с сосудорасширяющей активностью (карведилол, небиволол) способны улучшать показатели углеводного и липидного обмена и повышать чувствительность тканей к инсулину [118], в связи с чем они имеют ряд преимуществ при лечении больных СД или групп риска развития СД 2 типа. Селективные β_1 -блокаторы оказывают нефропротективный эффект, замедляя темп снижения СКФ и снижая экскрецию белка с мочой; однако он менее выражен, чем у препаратов группы ИАПФ, сартанов и недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов.

Альфа-адреноблокаторы обладают благоприятным метаболическим профилем действия: снижают гипергликемию, индекс инсулинорезистентности, улучшают показатели липидного обмена. Их следует применять в составе комбинированной терапии АГ у больных СД с сопутствующей дислипидемией, а также доброкачественной гиперплазией

предстательной железы. Их следует с осторожностью назначать больным СД с выраженной автономной нейропатией, проявляющейся ортостатической гипотонией.

БКК в средних терапевтических дозах метаболически нейтральны, т. е. не влияют на углеводный и липидный обмен и не повышают риска развития СД 2 типа. Дигидропиридиновые производные длительного действия безопасны у больных с СД и ИБС, но уступают ИАПФ в профилактике инфаркта миокарда и сердечной недостаточности; поэтому эти препараты следует использовать в комбинированной терапии (с ИАПФ или БАБ) для достижения целевого уровня АД и обеспечения кардиопротективного эффекта [102]. БКК – препараты выбора для профилактики инсультов у пожилых больных с изолированной систолической АГ (особенно у больных СД 2 типа).

Препараты центрального действия первого поколения (клонидин, метилдопа и др.) не рекомендуется применять при СД в связи с высокой частотой развития нежелательных явлений и отсутствием данных по влиянию на осложнения и смертность [78; 88]. Препараты центрального действия из группы агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) не оказывают побочного действия, характерного для препаратов первого поколения, и обладают благоприятным метаболическим профилем: снижают инсулинорезистентность, гипергликемию, нейтральны по отношению к липидному обмену [99]. Монотерапия агонистами имидазолиновых рецепторов эффективна у 40–50 % больных, в связи с чем эти препараты рекомендуется применять в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами.

Алискирен применяется преимущественно в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (ИАПФ или сартанами). Обладает нефропротективными свойствами.

Назначение больным СД комбинированных антигипертензивных лекарственных средств в начале терапии позволяет, во-первых, добиться

большого антигипертензивного эффекта, во-вторых, способствует лучшему выполнению больным врачебных рекомендаций и, что является самым важным, приводит к существенному снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений заболевания. При выборе антигипертензивных средств особое внимание следует уделять рациональному комбинированию и максимальному упрощению схемы их приема за счет использования готовых комбинированных препаратов.

1.4. Патофизиологическое обоснование использования гипокситерапии у гипертензивных больных СД 2-го типа

Гипоксическая терапия сопровождается специфическими приспособительными изменениями в организме человека (повышением неспецифической резистентности, улучшением переносимости тканевой гипоксии, оптимизацией системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции, состояния нейро-эндокринной системы, газотранспортной функции крови) [3; 8; 51].

Механизмы адаптации к гипоксии включают активацию легочной и особенно альвеолярной вентиляции, перестройку легочного и системного кровообращения, ресинтез гемоглобина, активизацию тканевых механизмов утилизации кислорода и антиоксидантных систем [52; 119; 136].

Гетеродимерный белок HIF-1 (hypoxia-inducible factor) следует из цитоплазмы в ядро, где связывается с особыми локусами ДНК в промоторных областях генов, экспрессия которых индуцируется гипоксией [121]. В настоящее время идентифицировано более 100 HIF - активированных генов, продукты которых участвуют в эритропоэзе и обмене железа - эритропоэтин, трансферрин, трансфериновый рецептор, церулоплазмин; в ангиогенезе - трансформирующий фактор роста бета, сосудистый эндотелиальный фактор роста, металлопротеиназа 2 типа, катепсин D; в регуляции сосудистого тонуса - нитрооксидсинтаза-2, ЭТ-1, адреномедулин. Установлено, что в условиях гипоксии фактор транскрипции HIF-1 участвует не только в

активации экспрессии генов, ответственных за гликолиз, но и в угнетении митохондриального биогенеза [122]. HIF-1 одновременно с активацией гликолиза подавляет цикл трикарбоновых кислот в митохондриях с помощью трансактивации гена PDK1. Это ведет к уменьшению образования ацетилкоэнзима А из пирувата. Накопление метаболитов цикла Кребса (пирувата, оксалоацетата, сукцината и фумарата) тормозит активность пролилгидроксилазы и, тем самым, способствует дальнейшей активации HIF-1 [158]. HIF-1 стимулирует экспрессию гена, который кодирует синтез лактатдегидрогеназы. Это способствует снижению утилизации пирувата митохондриями и ведет к торможению «клеточного» дыхания. HIF-1 может изменять активность цитохром С-оксидазы, увеличивая ее при гипоксии и способствует деградации ее в аэробных условиях.

Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе влияет на сосудистую стенку, вызывая расширение периферических сосудов, преимущественно среднего калибра и артериол [19; 25; 136]. Выявлен рост капилляризации тканей и увеличение капиллярной сети (неоангиогенез) у экспериментальных животных и людей при длительном проживании в атмосфере с пониженным парциальным давлением кислорода [111; 137].

Установлено достоверное снижение уровня в сыворотке крови атерогенных фракций липопротеидов при СД 2-го типа под влиянием гипокситерапии [177; 183]. Этот момент является весьма важным как с точки зрения прогрессирования атеросклеротического процесса, так и проведения кардио- и церебропротективных мероприятий у больных СД 2-го типа [185]. Положительные изменения липидного спектра сыворотки крови сохранялись в течение 6 месяцев после 20-ти дневных сеансов. Было установлено, что ежедневное применение в течение двух недель дозированной гипоксии больным с различными клиническими вариантами ИБС на фоне СД 2-го типа способствует существенному росту показателей их физической работоспособности.

Гипокситерапия сопровождается специфическими приспособленными изменениями в организме человека (повышением неспецифической резистентности, переносимости тканевой гипоксии, улучшением регуляции системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции, оптимизацией состояния нейроэндокринной системы, газотранспортной функции крови) [21; 28; 30; 31]. При этом повышается общая резистентность и защитные реакции организма; улучшается нервно-рефлекторная регуляция сосудистого тонуса, что весьма важно для пациентов с СД; активизируется коллатеральное кровообращение; изменяются реологические свойства крови; снижается и стабилизируется как внутричерепное, так и системное артериальное давление; устраняются застойные явления в системе кровообращения головного мозга; облегчается работа сердечной мышцы; интенсифицируется периферическое кровообращение; поддерживается объемный кровоток в конечностях на максимально возможном уровне; повышается эффективность доставки кислорода на периферию в результате адаптивных сдвигов в системе микроциркуляции [36; 38; 46; 47].

Активность компенсаторных механизмов в условиях гипоксии направлена на: активацию легочной и альвеолярной вентиляции (увеличение дыхательного объема, частоты дыхания, легочного и миокардиального неоангиогенеза) уменьшение артериальной гипоксемии; поддержку скорости транспорта кислорода и кислородной емкости для обеспечения адекватного кислородного запроса тканей; оптимизацию функционирования симпатoadреналовой системы; увеличение мощности системы транспорта, захват и утилизации кислорода и субстратов энергообеспечения; изменение метаболизма липидов и липопротеидов [48; 53; 171; 192].

При адаптации к гипоксии происходит снижение синтеза инсулина и уменьшение инсулиновой реакции на введение глюкозы за счет активации синтеза инсулиновых рецепторов и повышение чувствительности тканей к инсулину [185; 199; 203; 204], что очень важно у лиц с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и нарушением

толерантности к углеводам. За счет снижения синтеза ренина достигается некоторое понижение АД.

При адаптации к гипоксии, увеличение васкуляризации обусловлено не только «раскрытием» ранее не функционирующих микрососудов, но и их новообразованием. Формирование новых капилляров и снижение сопротивления сосудистого русла наблюдается уже через две недели прерывистой адаптации к барокамерной гипоксии [56; 178; 193]. При капилляроскопии отмечается уменьшение периваскулярной отечности, увеличение плотности капилляров, уменьшение сладж-феномена, что является весьма важным именно для больных СД, поскольку данный механизм противодействует формированию прежде всего микроваскулярных осложнений [145; 208]. Микроциркуляторные изменения на фоне ИНБГТ являются наиболее устойчивыми и наблюдаются даже через три месяца после окончания гипокситерапии [175].

По мере развития адаптации, в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию долгосрочной [212]. Именно этот механизм лежит в основе отсроченного эффекта гипокситерапии после ее прекращения.

Показано, что периодическая гипоксия способствует превращению латентной формы трансформирующего фактора f_1 в активную. Активация его является условием увеличения концентрации фактора роста эндотелия и, соответственно, восстановления его функции [77] и стимуляции ангиогенеза [80]. Исследованиями последних лет показано, что вазодилатация и увеличение капиллярного кровотока на фоне гипоксии также способствуют физиологическому ангиогенезу [124]. В результате, капиллярная васкуляризация некоторых органов может увеличиться в 4-5 раз [128]. Увеличивается просвет всех звеньев гемомикроциркуляторной системы и, прежде всего, капилляров, посткапилляров (на 120-200%) и венул (на 180-430%).

У больных АГ с гиперкинетическим типом кровообращения на фоне ИНБГТ снижение АД происходит преимущественно за счет уменьшения сердечного выброса, а у больных с гипокинетическим типом - преимущественно за счет снижения ОПСС [130; 141; 149]. У пациентов с аукинетическим типом кровообращения оба механизма представлены примерно в равной степени [191].

В настоящее время остаются нерешенными вопросы общности патогенетических звеньев прогрессирования гипертензивно-метаболической синтропии [23; 176; 186], не разработаны вопросы терапии, первичной и вторичной профилактики макро- и микрососудистых поражений [54; 76; 143]. Поэтому, продолжение научного поиска, посвященного изучению особенностей патогенеза, клинических проявлений, разработке новых видов лечения сочетанной терапевтической патологии является актуальным и обоснованным [144; 146].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Скрининг диабетических пациентов, отбор, их последующее лечение и наблюдение проводились врачом-кардиологом по согласованию с врачом-эндокринологом учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. В процессе скрининга оценивались клинический анализ крови и мочи, параметры углеводного обмена, проводился тест на микроальбуминурию (МАУ), определялся уровень креатинина крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), выполняли сонографическое исследование почек и надпочечников, при помощи доплеровского исследования сосудов почек исключали возможность гемодинамических (атеросклеротических) нарушений кровотока.

Согласно критериям включения/исключения для дальнейшего лечения и динамического наблюдения отобрано 92 пациента (основная группа), которые соответствовали критериям включения, которые после ознакомления с целями, задачами исследования, продолжительностью наблюдения, условиями проведения ИНБГТ, дали добровольное согласие на участие в проекте и подписали информированное согласие. Пациентам была предоставлена полная информация о возможных нежелательных эффектах медикаментозного лечения и гипокситерапии. Вся полученная информация заносилась в индивидуальную регистрационную форму.

Критериями включения явились: АГ 1-2 стадии и 1-2 степени, СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб- или компенсации без инсулина. К среднетяжелой форме СД относили пациентов с возможностью достижения нормогликемии при помощи оральных сахароснижающих препаратов (рекомендации ВОЗ 2009-2013 гг.). В качестве диагностического критерия

СД использовали уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ [213]. Компенсацией углеводного обмена считали состояние, при котором под влиянием сахароснижающей терапии достигнута агликозурия и нормогликемия. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную глюкозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии [150]. Критериями компенсации считали: гликированный гемоглобин менее 7,0%, тощаковая гликемия менее 6,5 ммоль/л, глюкоза крови через 2 часа после еды менее 8,0 ммоль/л, глюкоза крови перед сном менее 7,5 ммоль/л, агликозурия [168; 179; 180].

Критериями исключения (невключения) в исследование были: стероидные формы СД, инсулинотерапия, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, ангиопатия, непереносимость гипоксии, ИБС, АГ 3 степени и 3 стадии, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в две однотипные по полу, возрасту, длительности и тяжести гипертензивного и диабетического синдромов группы наблюдения.

На следующем этапе исследования пациентов госпитализировали в отделение кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького для проведения комплексного лечения. Пациенты 1-ой группы (47 человек) получали стандартную антигипертензивную (ингибитор АПФ/сартан, антагонист кальция, бета-адреноблокатор, диуретик) и оральную противодиабетическую терапию, которую на всех последующих этапах лечения корректировал врач-эндокринолог, а также гиполипидемические средства [160] и дезагреганты. Антигипертензивные препараты назначались исходя из конкретной клинической ситуации, стадии и степени АГ, индивидуальной переносимости лекарственных субстанций.

45 пациентам 2-ой группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, проводили ежедневные 20-ти дневные сеансы ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикаторов «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия [83-84]. Сеансы гипокситерапии проводились на базе отделения кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

После стационарного этапа лечения с подбором и титрацией оптимальной антигипертензивной и противодиабетической терапии, пациентов 1-ой группы наблюдения переводили на амбулаторный этап, на котором они продолжали получать оптимальную медикаментозную терапию. Представители 2-ой группы кроме аналогичной терапии в амбулаторных условиях получали поддерживающие сеансы гипокситерапии.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

Группы больных были статистически однородными по возрасту ($t=1,2$, $p=0,38$), полу ($\chi^2=1,7$, $p=0,17$), длительности гипертензивного и диабетического синдромов ($t=1,4$, $p=0,22$ и $t=0,5$, $p=0,70$ соответственно), стадии и степени АГ ($\chi^2=0,8$, $p=0,11$ и $\chi^2=1,3$, $p=0,55$), стадии ХСН ($\chi^2=0,3$, $p=0,65$). Так же, группы пациентов статистически не различались от группы условно здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,8$, $p=0,56$) и полу ($\chi^2=2,1$, $p=0,11$).

Среди больных значительно чаще имела место 1-я стадия и 1-я степень гипертензии. Соотношение 1 и 2 степени АГ составили 1:4. Средний возраст в дебюте гипертонической болезни равнялся 45 годам, а средняя продолжительность гипертензивного синдрома составила 5 лет. Продолжительность СД, в отличие от гипертензивного синдрома, была меньшей и составила 4 года, а возраст в начале диабета равнялся 48 лет.

Антигипертензивная терапия была назначена на предшествующих этапах лечения в более 80% случаев. Остальные пациенты лечения не получали, хотя знали о существовании у них гипертонической болезни.



Рис. 2.1. Распределение больных и здоровых в группы наблюдения.

Среди пациентов значительно преобладали лица со среднетяжелым вариантом СД (более 90%) при 100% компенсации углеводного обмена, что являлось основным условием включения в данный проект (табл. 2.1).

Среди общих факторов, оказывающих неблагоприятное влияние либо на формирование сочетанной гипертензивно-диабетической патологии, либо усугубляющей ее, наиболее частыми являются: плохая стрессоустойчивость, низкая физическая активность, избыточная масса тела/ожирение. Менее частыми, но также, весьма значимыми являются злоупотребление алкоголем и кухонной солью, а также постоянное психологическое напряжение.

**Общая характеристика больных и особенностей течения
гипертензивного и диабетического синдромов**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Средний возраст больных, (M±m, годы)	51,2±1,5	51,9±1,3
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	25 / 22	24 / 21
Стадия АГ:		
- I	35(74,5%)	34(75,5%)
- II	12(25,5%)	11(24,4%)
Степень АГ:		
- I	32(68,1%)	31(68,9%)
- II	15(31,9%)	14(31,1%)
Возраст в начале АГ, (M±m, годы)	45,1±1,0	45,5±1,3
Длительность АГ, (M±m, годы)	5,3±0,2	5,2±0,4
Предшествующая антигипертензивная терапия	40(85,1%)	39(86,7%)
Возраст в начале СД, (M±m, годы)	48,2±1,2	48,4±1,5
Длительность СД, (M±m, годы)	4,1±0,1	4,2±0,2
Тяжесть СД:		
- легкая	4(8,5%)	3(6,7%)
- средней степени	43(91,4%)	42(93,3%)
Компенсация углеводного обмена	47(100%)	45(100%)

При анализе частоты отягощенной наследственности оказалось, что у почти половины обследованных пациентов отягощение касалось гипертензивного синдрома, а у 1/3 - диабетического.

Наиболее часто продолжительность СД колебалась от 4 до 5 лет (59,6 и 60,0% соответственно). Второе место по частоте занимает длительность СД 2-го типа 2-3 года (19,1 и 17,8% соответственно) и 3-е место – более 5 лет (14,9 и 15,6% соответственно).

Анализ сопутствующей патологии указывает на доминирование ожирения, которое встречалось более чем у 50% больных (табл. 2.2). У 50% мужчин имела место доброкачественная гиперплазия простаты. У более, чем

60% больных анамнестически и при исследовании, выявлен атеросклероз экстракраниальных артерий.

Таблица 2.2

Сопутствующая патология, абс (%)

Сопутствующая патология	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в неактивной фазе	7(14,9%)	7(15,6%)
Ожирение	26(55,3%)	27(60,0%)
Остеоартроз суставов/позвоночника	19(40,4%)	18(40,0%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1-2 стадии	25(53,2%)	24(53,3%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	7(14,9%)	6(13,3%)
Атеросклероз экстракраниальных сосудов (зона бифуркации общей сонной артерии, наружная сонная артерия)	29(61,7%)	28(62,2%)
ХОЗЛ	7(14,9%)	7(15,6%)
Хронический панкреатит, ремиссия	1(2,1%)	1(2,2%)
Среднее количество заболеваний внутренних органов из расчета на одного человека	4,2±0,3	4,4±0,2

2.2. Методы исследования

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (расспрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты

сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи, анализ мочи на МАУ; биохимические (концентрация в крови мочевой кислоты, ее клиренс, исследование сывороточного уровня креатинина на и мочевины, липидограммы, маркеров эндотелиальной дисфункции, имуноферментные (исследование уровня маркеров системного воспаления, активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и активности симпато-адреналовой активности), тромбоагрегационные, спектрофотометрические, инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Vivid 3», «General Electrics», США), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР и АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), тест з 6-ти минутной ходьбой, расчётные, социологические, статистические.

В процессе диагностики СД пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (2013 г.).

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи набора Insulin Elisa KIT № 104-2935 производства компании DRG (США).

Исследование сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) путем проведения твердо фазового имуноферментного анализа на анализаторе RT-2100С (Китай).

Концентрацию туморнекротического фактора альфа (TNF- α) определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колонийстимулирующего фактора – при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Для оценки инсулинорезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment - HOMA). Индекс HOMA определяли по формуле:

глюкоза натощак (мкЕд/мл·инсулин натощак, ммоль/л)/22,5. (2.1)

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.) [61].

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови эндотелина 1 (ЭТ1), тромбксана А2 (ТхА2), простагландина I2 (PgI2), гуанилатмонофосфата (GMP) и оксида азота (NO). Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия).

Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ–56» (Россия).

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови (МКкр) в реакции с фосфорно-вольфрамового реактивом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях МКкр >0,42 ммоль/л для мужчин и >0,36 ммоль/л для женщин.

Для оценивания состояния функции ангиотензин-альдостероновой системы исследовали содержания ангиотензина-2 и альдостерона при помощи наборов “Peninsula Laboratories, LLC” (США) и “Diagnostics Biochem Inc.” (Канада).

Состояние симпатoadреналовой системы изучали при помощи определения содержания в моче адреналина и норадреналина флуориметрическим триоксииндоловым методом.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия) [43]. С целью выявления циркадного варианта колебаний АД, рассчитывали циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% - тип Non-dipper, при значении более 20% - тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker [153; 170].

Параметры вариабельности сердечного ритма (BCP) получали на основании суточного кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия). Мы получали следующие значения: RRNN - среднюю продолжительность интервалов RR; SDNN - стандартное отклонение нормальных интервалов RR; RMSSD - стандартное (среднеквадратичное) отклонение различий последовательных интервалов RR; PNN50 – процент последовательных интервалов RR, различия которых превышает 50 мс; CV – коэффициент вариации; TP – общая мощность спектра в исследуемом диапазоне; LF — мощность спектра на частоте 0,05–0,15 Гц; HF – мощность спектра на частоте 0,15–0,4 Гц; LF/HF – соотношение низко- и высокочастотного компонентов ритма [40].

Тест с 6-ти минутной ходьбой проводили согласно стандартной методике.

Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975 p.).

Сонографическое исследование сердца проводили по стандартной методике из трансторакального доступа [67; 127; 140]. Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка измеряли пиковую скорость раннего (E) и позднего (A) потоков, их соотношение (E/A), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка - DT и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции. При $E/A < 1,0$; $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс считали о наличии релаксационного типа диастолической дисфункции. При значениях E/A 1,0-2,0, $IVRT$ 90-100 мс; $DT > 160$ мс и при проведении пробы Вальсальвы $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс - псевдонормального. При $E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс и $DT < 60$ мс – считали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции.

Для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ-исследования, пользовались индексами Корнела и Соколова.

Для выявления и оценивания выраженности ГЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [37; 75]. При величине индекса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $>125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>110 \text{ г/м}^2$ – для женщин считали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины ЛЖ (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ считали наличие нормальной геометрии (ОТС $< 0,45$). При значениях ОТС $>0,45$ – считали наличие концентрического ремоделирования. В случаях наличия ГЛЖ при ОТС $\geq 0,45$ определяли концентрическую, а при ОТС $< 0,45$ – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср}} \cdot 79,92 / \text{МОК} (\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2) \quad (2.2)$$

де $\text{АД}_{\text{ср}}$ – среднее АД, МОК – минутный объем крови. $\text{АД}_{\text{ср}}$ получали после мониторингирования АД. МОК получали по формуле:

$$\text{МОК} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}, \quad (2.3)$$

де УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

На стационарном этапе лечения проводилась титрация дозировок лекарственных препаратов и подбор оптимальных комбинаций антигипертензивных средств. После выписки из стационара, пациенты продолжали получать оптимизированное лечение, эпизодически осуществляя визиты к врачу. Повторная госпитализация осуществлялась в течение года наблюдения только при возникновении неотложных ситуаций.

Представителям 2-ой группы наблюдения перед началом проведения ИНБГТ выполняли пробу Штанге.

Для определения степени устойчивости организма к гипоксии и выбора режима терапии всем пациентам исходно проводили острую гипоксическую пробу для определения переносимости гипоксии при 13% насыщении кислородом газовой смеси. В случае появления гипергидроза в первые 60-90

секунд дыхания гипоксической смеси, головокружения, «мушек» перед глазами, тахикардия более 100 в минуту, затруднения вдоха или выдоха, снижения/повышения давления более 30 мм рт.ст. от исходного, состояние расценивали как непереносимость гипоксии, а пациента не включали в исследование. Сеансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике.

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным кардиологическим опросником SF-36 [12; 20; 73].

Для оценивания приверженности к лечению (комплаентности) использовали метод Morisky D.E. и Green L.W. (1985 г.) [189].

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований проводили до начала рандомизации в группы наблюдения, через 20 дней и через год от начала наблюдений.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал стойкую нормализацию АД, исчезновение гипертензивных кризов, физиологический биологический ритм вариабельности АД, исчезновение всех жалоб, стойко нормальные показатели углеводного обмена. Под критерием «улучшение» подразумевали снижение АД до оптимальных величин, уменьшение частоты жалоб, снижение частоты гипертензивных кризов на 50%, состояние компенсации/субкомпенсации углеводного обмена, реверсия ГЛЖ. Критерий «без изменений» подразумевал отсутствие изменений в течение гипертензивного и диабетического синдромов. Критерий «ухудшение» характеризовался прогрессированием гипертензивного синдрома, вовлечением в процесс новых органов-мишеней, декомпенсацией состояния углеводного обмена, появление признаков макро- и микроангиопатии, появление и прогрессирование признаков ХСН.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0» [104]. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для

сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей определяли величину χ^2 . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНО-ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

3.1. Характеристика гипертензивного синдрома

Мы проанализировали обстоятельства анамнестической (первичной) диагностики/выявления гипертензивного синдрома у больных СД 2-го типа. Ими оказались: выявление АГ при обращении к врачу по любому поводу (более 30%), выявление АГ при самоизмерении АД в домашних условиях (1/4 всех больных), головная боль (1/4 всех больных) (табл. 3.1). По нашему мнению, рвота имеет центральное происхождение, а возникновение головокружения обусловлено церебральными проявлениями гипертензивного криза и мозговой дисциркуляции.

Таблица 3.1

Анамнестические обстоятельства первичной диагностики (выявления) гипертензивного синдрома у гипертензивных больных СД

Обстоятельства диагностики гипертензивного синдрома	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Возникновение/усиление головной боли	12(25,5%)	11(24,4%)
Измерение АД при обращении к врачу	16(34,0%)	16(35,6%)
Случайное самоизмерение АД	12(25,5%)	12(26,7%)
Рвота	4(8,5%)	3(6,7%)
Возникновение головокружения	3(6,4%)	3(6,7%)

Основные клинические проявления гипертензивного синдрома на момент включения пациентов в исследование изложены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

**Основные клинически проявления гипертензивного синдрома
на момент включения в исследование**

Клинические проявления гипертензивного синдрома	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Головная боль	15(31,9%)	14(31,1%)
Головокружение: -транзиторное -постоянное	5(10,6%) 2(4,3%)	5(11,1%) 1(2,2%)
Ухудшение/снижение зрения	5(10,6%)	5(11,1%)
Кровотечения	1(2,1%)	2(4,4%)
Тошнота	1(2,1%)	-
Сердцебиение	24(51,1%)	24(53,3%)
Прекардиальная боль: -локальная/колющая -разлитая/ноющая -не связанная с физической нагрузкой -без иррадиации -длительная (более 15 минут) -при повышении АД/при гипертензивном кризе	13(24,7%) 12(25,5%) 1(2,1%) 13(24,7%) 12(25,5%) 10(21,3%) 5(10,6%)	13(28,9%) 13(28,9%) - 13(28,9%) 12(26,7%) 9(20,0%) 5(11,1%)
Тревога/страх	20(42,6%)	21(46,7%)
Ощущение перебоев в работе сердца	14(29,8%)	13(28,9%)
Нарушения сна	15(31,9%)	15(33,3%)
Ортостатические обмороки/головокружения	12(25,5%)	11(24,4%)

Доминирующими жалобами явились сердцебиение (50% респондентов), головная боль (более 30%), боль в прекардиальной области, длительная, колющего характера не связанная с физической нагрузкой (более 20%). Около 30% опрошенных, жаловались на перебои в работе сердца, нарушение сна, а более 42% предъявляли жалобы на страх/тревогу, а 30% - на нарушение сна. ¼ часть больных отмечала ортостатические обмороки или головокружения.

При анализе средних значений в случае измерения АД в условиях больницы, оказалось, что они в среднем на 9 мм рт.ст. выше, чем при самоизмерении (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Средние значения АД при ручном измерении/самоизмерении

Средние значения АД	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Измерение врачом	169,9±2,52	171,2±2,54
Самоизмерение АД	160,8±3,30	159,7±2,71

Частота неосложненных гипертензивных кризов была почти в 1,5 раза чаще, чем осложненных. Среди осложненных кризов преобладали носовые кровотечения (12,8 и 11,1% соответственно). Существенно реже на фоне гипертензивного криза возникали пароксизмы фибрилляции предсердий (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Типы гипертензивных кризов у гипертензивных больных СД

Типы гипертензивных кризов	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Неосложненный	11(23,4%)	10(22,2%)
Осложненный:	8(17,0%)	7(15,6%)
-носовое кровотечение	6(12,8%)	5(11,1%)
-пароксизм фибрилляции предсердий	2(4,3%)	2(4,4%)

Исходные средние значения в тесте с 6-ти минутной ходьбой в группах наблюдения составили $350,2 \pm 3,46$ и $354,9 \pm 4,20$ метров соответственно (различия между группами сравнения статистически не достоверны), а в группе контроля у практически здоровых людей $373,3 \pm 3,50$ метров. Полученные результаты соответствуют 2-му функциональному классу ХСН. При этом у больных относительно здоровых имелась лишь тенденция к более высоким значениям теста. Вместе с тем, имеются определенные расхождения между удовлетворительными результатами нагрузочного теста и жалобами больных (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Частота отдельных клинических признаков ХСН у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Одышка при физической нагрузке	6(12,8%)	7(15,6%)
Одышка в покое	2(4,3%)	1(2,2%)
Утомление при физической нагрузке	8(17,0%)	7(15,6%)
Пастозность нижних конечностей	2(4,3%)	2(4,4%)

При анализе частоты сердечных блокад оказалось, что наиболее часто встречалась блокада правой ножки, второе место по частоте занимала внутрижелудочковая блокада (табл. 3.6). Блокада левой ножки и нарушение атриовентрикулярной проводимости были самыми редкими вариантами. По нашему мнению, блокада левой ножки встречалась редко, поскольку у большинства больных в возрасте после 40 лет основной причиной ее появления является ИБС, инфаркт миокарда, кардиосклероз.

**Частота нарушений проводимости миокарда у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Блокада правой ножки пучка Гиса	7(14,8%)	8(17,8%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	1(2,1%)	1(2,2%)
Внутрижелудочковая блокада	4(8,5%)	4(8,9%)
AV блокада I степени	1(2,1%)	1(2,2%)

В данном случае, при включении в наш проект мы проводили тщательный сбор жалоб и обследование, на наличие любой формы ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт миокарда) являлись критерием невключения. Между тем, сложность выявления ИБС при диабете в условиях диабетической сенсорной висцеропатии, в том числе безболевой ишемии миокарда или инфаркт миокарда, действительно имеет место, в связи с чем, мы не можем быть абсолютно уверенными в отсутствии латентной ИБС, тем более без ангиографического исследования коронарных артерий [120]. Поэтому, наличие блокадных признаков мы расценивали как проявления атеросклеротического кардиосклеротического процесса.

По нашим данным, наджелудочковые нарушения ритма присутствовали у более, чем 35% случаев, а желудочковые – несколько реже (табл. 3.7). Пароксизмальная форма ФП зарегистрирована только у 7% больных, что, по нашему мнению, в отличие от данным литературы [66], свидетельствует о меньшей частоте ФП, обусловленную тем, что в нашем исследовании включали пациентов со стабильным течением диабета и при отсутствии декомпенсации углеводного обмена.

**Частота нарушений возбудимости миокарда у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Наджелудочковая экстрасистолия	17(36,2%)	17(37,8%)
Желудочковая экстрасистолия	13(27,7%)	14(31,1%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий	4(8,5%)	3(6,7%)
Синусовая тахикардия	25(53,2%)	26(57,8%)
Синусовая брадикардия	2(4,3%)	2(4,4%)
Синусовая аритмия	10(21,3%)	11(24,4%)

Весьма важным моментом, выявленным в процессе исследования, оказалось наличие синусовой тахикардии у каждого второго пациента, а у каждого 4-го – присутствие синусовой аритмии.

Как оказалось, у гипертензивных больных СД 2-го типа частота суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений значительно (в разы) превышает частоту сердечных блокад. По нашим данным, частота наджелудочковой экстрасистолии превысила 30%, а желудочковая встречалась у каждого 4-го пациента. Пароксизмы ФП встречались существенно реже (у 8,5 и 6,7% соответственно) и наиболее частой причиной их появления являлись гипертензивные кризы. Напротив, частота синусовой тахикардии была установлена более чем у 50% больных, а синусовая аритмия – более, чем у 20%. Последнее свидетельствует как о преобладании

активности симпатической составляющей в регуляции сердечного ритма, так и, вероятно, является частным отражением дисфункции синусового узла.

Относительно частоты желудочковых нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования, то в среднем у 20% был установлен 1 класс по Lown-Wolf в модификации Ryan M., в среднем у 16% 2-ой, и в среднем к 10,5% - 3-й. Класс 4А встречался только у 2% больных (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Частота классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у гипертензивных больных СД 2-го типа

Классы	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
1	9(19,1%)	10(22,2%)
2	7(14,9%)	8(17,8%)
3	5(10,6%)	5(11,1%)
4А	1(2,1%)	1(2,2%)

По результатам ЭКГ-исследования признаки гипертрофии левого предсердия встречались очень часто (у 61,7 и 66,7% больных соответственно) (табл. 3.9). По-нашему мнению, столь высокая частота гипертрофии левого предсердия обусловлено компенсаторными механизмами, противостоящими перегрузке давлением и/или объемом и играющие первостепенное значение именно в начальных стадиях формирования гипертензивного синдрома. Частота ГЛЖ составила 61 и 62% соответственно и является частным отражением глобального процесса миокардиального ремоделирования, возникшее под воздействием ряда факторов: перегрузка давлением/объемом, ишемическая микрососудистая конформация, формирование диабетической кардиомиопатии [100; 120]. Вместе с тем, частота ГЛЖ была даже чуть меньше, чем одноименного предсердия, что косвенно указывает на своеобразную этапность развития во времени глобального процесса структурного ремоделирования.

Таблица 3.9

**Частота гипертрофии отделов сердца у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Гипертрофия отделов сердца	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Гипертрофия левого предсердия	29(61,7%)	30(66,7%)
Гипертрофия правого предсердия	3(6,4%)	2(4,4%)
Гипертрофия левого желудочка	29(61,7%)	28(62,2%)
Гипертрофия правого желудочка	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия левого и правого предсердия	13(27,6%)	12(26,7%)
Гипертрофия левого и правого желудочка	2(4,2%)	2(4,4%)

Анализ структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ показал наличие левоатриальной дилатации, признаков ГЛЖ (утолщение МЖП и ЗСЛЖ), являющихся показателями левожелудочкового гипертрофического процесса (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Структурно-функциональные показатели сердца у гипертензивных
больных СД 2-го типа и у здоровых**

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	2-я (n=45)	
ЛПр, см	4,63±0,04	4,68±0,05	3,29±0,03*
МЖПд, см	1,30±0,02	1,29±0,03	0,88±0,01*

Продолжение табл. 3.10

ЗСЛЖд, см	1,13±0,05	1,15±0,04	0,86±0,02*
ППр, см	3,88±0,04	3,87±0,03	3,72±0,04
Диаметр НПВ, см	2,36±0,01	2,34±0,02	2,31±0,17
ΔS ЛШ, %	36,0±1,18	36,1±1,12	36,9±2,14
КСО, мл	42,39±1,22	42,05±1,19	41,12±2,21
КДО, мл	121,8±1,50	122,1±1,06	120,2±2,15
УО, мл	80,4±1,14	80,9±1,16	81,5±2,18
ФВ, %	63,9±2,24	64,2±2,36	64,9±2,22
Систолическое давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	22,4±0,02	21,9±0,05	20,3±0,04

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Правые отделы сердца и величина систолического давления в легочной артерии по данным сонографии не изменены. Параметры, отражающие сократительную (контрактельную) функцию левого желудочка статистически не отличаются от группы условно здоровых людей.

При детальном анализе структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ, оказалось, что преимущественно преобладали кардиосклеротические, гипертрофические и дилатационные явления (табл. 3.11). Отражением процессов диффузного кардиосклероза являются: утолщение митрального клапана (76,6 и 77,8% соответственно), утолщение аортального клапана (14,9 и 15,6% соответственно), атеросклероз аорты (25,5 и 28,9% соответственно). К гипертрофическим процессам относится: гипертрофия левого предсердия

(14,9 и 17,8% соответственно), МЖП (46,8 и 51,1% соответственно), ЗСЛЖ (55,3 и 55,6% соответственно), ГЛЖ (70,2 и 71,1% соответственно).

Таблица 3.11

**Частота структурных изменений сердца у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Утолщение митрального клапана	36(76,6%)	35(77,8%)
Утолщение аортального клапана	7(14,9%)	7(15,6%)
Атеросклероз аорты	12(25,5%)	13(28,9%)
Митральная регургитация	16(34,0%)	16(35,6%)
Трикуспидальная регургитация	3(6,4%)	2(4,4%)
Дилатация левого предсердия	38(80,9%)	39(86,7%)
Гипертрофия левого предсердия	7(14,9%)	8(17,8%)
Гипертрофия МЖП	22(46,8%)	23(51,1%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	26(55,3%)	25(55,6%)
Аортальная регургитация	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия правого желудочка	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия левого желудочка	33(70,2%)	32(71,1%)
Легочная регургитация	3(6,4%)	3(6,7%)
Дилатация левого желудочка	5(10,7%)	6(13,3%)
Дилатация правого желудочка	1(2,1%)	1(2,2%)
Дилатация правого предсердия	4(8,5%)	4(8,9%)
Диастолическая дисфункция	39(82,9%)	38(84,4%)

Дилатационные процессы нашли свое отражение в дилатации левого предсердия (80,9 и 86,7% соответственно), левого желудочка (10,7 и 13,3% соответственно). Кроме того, были установлены относительной клапанной регургитации: митральной (34,0 и 35,6% соответственно), трикуспидальной (6,4 и 4,4% соответственно) и аортальной (2,1 и 2,2% соответственно). Установлена высокая частота диастолической дисфункции (82,9 и 84,4% соответственно).

При анализе частоты толщины стенки левого желудочка при его гипертрофии оказалось, что у большинства больных имела место минимальная (42,4 и 43,8% соответственно) с толщиной стенки 1,2-1,4 см и умеренная гипертрофия (39,4 и 37,5% соответственно) с толщиной стенки 1,4-1,6 см (табл. 3.12).

Таблица 3.12

**Частота ГЛЖ в зависимости от толщины миокардиальной стенки
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Степень ГЛЖ	Толщина стенки (см)	Группы больных	
		1-я (n=33)	2-я (n=32)
Минимальная	1,2-1,4	14(42,4%)	14(43,8%)
Умеренная	1,4-1,6	13(39,4%)	12(37,5%)
Выраженная	1,6-2,0	6(18,2%)	6(18,7%)

Примечание. В таблице представлен % от числа больных с ГЛЖ в каждой из групп.

Частота геометрических вариантов левого желудочка выглядит следующим образом. Концентрическая гипертрофия встречалась у 61,7 и 62,2% больных. Концентрическое ремоделирование было идентифицировано у 12,8 и 15,6% соответственно. Эксцентрическая гипертрофия имела место у 4,3 и 2,2% соответственно (табл. 3.13).

Таблица 3.13

Частота геометрических вариантов левого желудочка у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Концентрическое ремоделирование	6(12,8%)	7(15,6%)
Концентрическая гипертрофия	29(61,7%)	28(62,2%)
Эксцентрическая гипертрофия	2(4,3%)	1(2,2%)
Нормальная геометрия	10(21,3%)	9(20,0%)

Анализ параметров, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, продемонстрировал статистически значимое уменьшение IVRT и E/A на фоне увеличения DT по отношению к здоровым людям (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Показатели диастолической функции левого желудочка у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	2-я (n=45)	
IVRT, мс	99,5±3,3*	100,8±3,8*	72,0±3,7
E/A, ум. од	0,88±0,03*	0,89±0,05*	1,19±0,04
DT, мс	248,0±3,04*	245,0±3,24*	187,5±14,58

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

При типировании вариантов диастолической дисфункции установлено существенное преобладание релаксационного варианта (61,5 и 60,5% соответственно) (табл. 3.15). Второе место занял псевдонормальный вариант (28,2 и 26,3% соответственно) и третий – рестриктивный (10,3 и 13,2% соответственно).

Частота вариантов диастолической дисфункции у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=39)	2-я (n=38)
Релаксационный	24(61,5%)	23(60,5%)
Псевдонормальный	11(28,2%)	10(26,3%)
Рестриктивный	4(10,3%)	5(13,2%)

Примечание. В таблице приведен процент по отношению к числу больных с диастолической дисфункцией в каждой из групп.

К настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных изучению показателей сосудистой жесткости у больных СД 2 типа. Полученные результаты продемонстрировали снижение податливости артерий у пациентов с диабетом, отрицательную корреляцию между их податливостью и уровнем свободных жирных кислот и инсулина. Кроме того, податливость артерий коррелирует с возрастом пациента и площадью под кривой уровня глюкозы. Выделяют ряд отличительных признаков АГ у больных СД 2 типа [18; 44; 174]: часто выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений; более характерны повышенные цифры АД в ночное время (табл. 3.16). Как следует из результатов суточного мониторинга АД, у гипертензивных больных СД 2-го типа имеет место умеренная систолодиастолическая, преимущественно ночная гипертензия с низкими значениями пульсового давления. При этом средние значения систолического и диастолического не только выше ночью, но и в это время суток отмечается более низкие значения пульсового АД по сравнению с дневными значениями, при этом по результатам анализа индекса времени,

более 70% дневного и ночного времени, цифры АД превышали значение 140 мм рт. ст., т.е. были отличными от нормативных значений.

Таблица 3.16

Основные показатели суточной вариабельности артериального давления у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Среднесуточное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	177,8±2,1	175,2±1,9
Среднесуточное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	110,2±2,8	113,1±2,0
Среднесуточное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	66,8±2,0	67,1±1,9
Среднедневное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	160,1±1,9	162,7±2,0
Среднедневное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	100,1±1,3	101,2±1,9
Среднедневное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	61,2±0,9	60,9±1,4
Средненочное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	169,1±2,8	170,1±2,5
Средненочное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	86,4±1,3	85,0±1,6
Средненочное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	83,2±1,1	84,5±0,8
Среднесуточный систолический индекс времени	79,4±0,6	80,4±0,7
Среднесуточный диастолический индекс времени	71,0±1,2	60,0±1,2
Среднедневной систолический индекс времени	75,2±2,0	74,9±2,9
Среднедневной диастолический индекс времени	73,3±1,6	74,2±1,4
Средненочной систолический индекс времени	78,9±2,2	79,8±2,7
Среднедневной диастолический индекс времени	84,2±2,9	84,7±2,1

Очень важным, у обследованной категории больных, является не только присутствие, но и весьма высокий процент больных, относящихся к категории Night-peaker (табл. 3.17). Присутствие его у 45% пациентов указывает как на преобладание ночной систолодиастолической гипертензии, так и на наличие своеобразного гипертензивного «пика» именно ночью. Именно такой вариант суточной variability у гипертензивных больных СД 2-го типа во многом увеличивает риски, связанные с сосудистыми катастрофами [163], нарушениями сердечного ритма, в т.ч. фатальными, возникновением ночных эпизодов нарушения коронарного кровотока и участком гибернации миокарда даже в случаях отсутствия гемодинамически значимых нарушений венечного кровотока, обусловленные атеросклерозом. Только 1/6 часть пациентов имела физиологический вариант суточного профиля АД – Dipper.

Таблица 3.17

**Типы суточной variability АД у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Dipper	5(10,6%)	6(13,3%)
Non-dipper	17(36,2%)	16(35,6%)
Over-dipper	3(6,4%)	2(4,4%)
Night-peaker	22(46,8%)	21(46,7%)

Результаты, полученные нами при исследовании параметров ВСР при суточном кардиомониторировании продемонстрировали одновременное существование выраженной симпатической гиперактивности на фоне относительного понижения активности вагуса и общей активности спектра (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Показатели ВСР у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	2-я (n=45)	
RR, мс	759,2±8,15*	760,4±7,20*	728,4±8,60
SDNN, мс	61,5±1,24*	62,1±1,04*	47,7±3,30
SDANN, мс	83,7±2,54*	83,1±3,18*	69,4±4,90
RMSSD, мс	30,9±2,30*	31,7±2,47*	16,0±2,38
pNN50, %	9,1±1,17*	9,4±1,34*	5,2±0,04
tr.ind	25,8±2,08	25,2±2,51*	10,4±1,15
ИБ	104,5±8,54*	105,6±6,01	164,5±7,33
AMo, %	33,1±1,07*	32,0±1,10*	41,0±1,34
VLF, мс ²	1677,1±90,20*	1680,4±92,04*	1940,7±91,61
LF, мс ²	818,8±13,50*	815,7±12,34*	1149,7±11,09
HF, мс ²	541,4±7,70*	540,6±6,10*	360,1±8,05
LF/HF	1,52±0,04*	1,54±0,08*	4,1±0,03
LFn, %	58,8±2,16*	58,2±1,10*	86,5±1,19
HF _n , %	41,2±1,13*	40,7±2,04*	22,4±1,05

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Весьма важным является анализ величины ОПСС, который отражает состояние периферической артериальной гемодинамики. Как оказалось, величина данного показателя у больных более, чем в 2 раза превосходила группу условно здоровых людей, что свидетельствует о продолжительном и стойком артериальном/артериолярном спазме (табл. 3.19). Наличие периферического спазма артерий во многом является отражением симпатической гиперактивности [181; 205], с одной стороны, являющейся следствием автономной сосудистой нефропатии, а другой, принимающей непосредственное участие в формировании/прогрессировании гипертензивного синдрома.

Таблица 3.19

ОПСС у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатель	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	2-я (n=45)	
ОПСС	1632,4±11,8*	1639,7 ±13,5*	891,4±9,4

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

По нашим данным (табл. 3.20) у 3/4 гипертензивных больных СД 2-го типа выявлена изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ и только у 9% систолодиастолическая. У 2% установлены признаки изолированной систолической ХСН. Полученные результаты свидетельствуют о своеобразном стадийном процессе формирования ХСН у диабетической категории больных [207]. Диастолическая дисфункция, которая является доминирующей у обследованной категории больных и представляет собой с патогенетической точки зрения начальный этап формирования сердечной недостаточности [74; 151].

Таблица 3.20

**Частота типов дисфункции левого желудочка у гипертензивных
больных СД 2-го типа**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Изолированная систолическая	1(2,1%)	1(2,2%)
Изолированная диастолическая	40(85,1%)	39(86,7%)
Смешанная систоло-диастолическая	5(10,6%)	4(8,9%)

3.2. Характеристика диабетического синдрома

При анализе анамнестических данных первичной диагностики СД 2-го типа у обследованного контингента больных, оказалось, что у 40% заболевание было впервые установлено при профилактическом осмотре или случайном исследовании гликемии натощак (у 31%) (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Анамнестические обстоятельства первичной диагностики (выявления) диабетического синдрома у гипертензивных больных СД

Обстоятельства диагностики диабетического синдрома	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Появление жажды	3(6,4%)	4(8,9%)
Появление полиурии	5(10,6%)	4(8,9%)
Появление никтурии	4(8,5%)	4(8,9%)
Появление кожного зуда	3(6,4%)	2(4,4%)
Появление гнойничковой сыпи на коже	1(2,1%)	-
Выявление СД при профилактическом осмотре	19(40,4%)	19(42,2%)
Выявление СД при случайном исследовании гликемии	15(31,9%)	14(31,1%)

В таблице 3.22 отображены основные клинические проявления диабетического синдрома на момент включения в исследование. Оказалось, что наиболее частыми из представленных проявлений был гиперкератоз. Остальные симптомы (жажда, полиурия, никтурия, полифагия и инфекция кожи) были еще более редкими.

**Основные клинические проявления диабетического синдрома
на момент включения в исследование**

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Жажда	2(4,3%)	3(6,7%)
Полиурия	4(8,5%)	3(6,7%)
Никтурия	2(4,3%)	2(4,4%)
Инфекция кожи/слизистых	1(2,1%)	-
Гиперкератоз	7(14,8%)	7(15,6%)
Полифагия	2(4,3%)	2(4,4%)

Таким образом, гипертензивный синдром при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии характеризуется головной болью, локальной, преимущественно колющей болью в прекардиальной области, не связанной с физической нагрузкой, ощущениями перебоев работе сердца, сердцебиением, тревогой, нарушениями сна, ортостатическими синкопами, наличием преимущественно неосложненных гипертензивных кризов, незначительными проявлениями ХСН, синусовой тахикардией и синусовой аритмией, блокадой правой ножки пучка Гиса, преобладанием 1-3 классов желудочковых нарушений по Lown-Wolf в модификации Ryan M., признаками гипертрофии левых отделов сердца, явлениями левосторонней атриодилатации, умеренно выраженной концентрической гипертрофией ЛЖ и его релаксационной диастолической дисфункцией, умеренно выраженной АГ с Night-peaker и Non-dipper типами суточной вариабельности АД, признаками активации симпатической составляющей ВСР, явлениями периферического артериального спазма, наличием изолированной диастолической ХСН, малосимптомным характером течения диабетического синдрома, выявляемого по результатам профосмотра или случайного исследования тощаковой гликемии.

РАЗДЕЛ 4

ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

С целью определения ведущих патогенетических механизмов при сочетанной кардио-диабетической патологии, мы изучили различные лабораторные параметры, позволившие оценить их роль в процессах прогрессирования коморбидной патологии [76].

Как следует из результатов изучения липидных параметров, величина ОХ у больных, хотя статистически и превосходила аналогичные результаты у здоровых, но имело не существенное увеличение, например, наблюдаемое у пациентов ИБС без СД (табл. 4.1.). Вместе с тем, у исследуемого контингента больных наблюдалось существенное увеличение ТГ, а также, высокие значения атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении уровня альфа-холестерина.

Таблица 4.1

**Липидограмма крови у гипертензивных больных СД 2-го типа
и у здоровых, ($M \pm m$, ммоль/л)**

Липиды крови	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	2-я (n=45)	
ОХ (ммоль/л)	5,8±0,03*	5,6±0,04*	4,5±0,04
ТГ (ммоль/л)	4,1±0,08*	4,2±0,06*	0,9±0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,79±0,07*	0,78±0,07*	1,44±0,02
ХС ЛПНП (ммоль/л)	6,10±0,19*	6,18±0,10*	1,52±0,05
ХС ЛПДНП (ммоль/л)	0,70±0,03*	0,71±0,04*	0,23±0,03

Примечание. * – различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Как известно, при СД 2-го типа увеличение ОХ зачастую не является критичным, что обусловлено, в отличие от пациентов без СД, иными типами дислипидемии с преобладанием IIb, III, IV типов [42]. Наиболее часто на практике встречается изолированная гипертриглицеридемия или гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Как видно из результатов типирования, у гипертензивных пациентов СД 2-го типа преобладал тип IIb и III, что свидетельствует о преобладании так называемой смешанной гиперлипидемии (табл. 4.2).

Таблица 4.2

**Типы гиперлипидемии у гипертензивных больных СД 2-го типа
и у здоровых, ($M \pm m$, ммоль/л)**

Типы гиперлипидемии	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
IIa	3(6,4%)	3(6,7%)
IIb	18(38,3%)	18(40,0%)
III	20(42,6%)	19(42,2%)
IV	1(2,1%)	1(2,2%)
V	5(10,6%)	4(8,9%)

Частота целевых значений липидограммы при исходном исследовании (до лечения) составила 14,9 и 13,3% соответственно, что было существенно меньше в сравнении с условно здоровыми людьми аналогичного пола и возраста (73,3%).

При изучении состояния углеводного обмена установлена гиперинсулинемия (табл. 4.3). Тощаковая гликемия была статистически больше, чем контрольная. Уровень HbA1C пропорционален уровню гликемии. Индекс НОМА у больных оказался статистически выше уровня в контроле.

Таблица 4.3

Показатели углеводного обмена у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых, ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Инсулин, мкОд/мл	30,19±1,22*	31,03±1,54*	11,18±1,20
С-пептид, нг/мл	3,20±0,03*	3,29±0,04*	1,85±0,07
Глюкоза, ммоль/л	6,42±0,01*	6,41±0,02*	4,46±0,03
НвА1С, %	6,74±0,12	6,66±0,10	5,48±0,07
Индекс НОМА	3,08±0,08	3,02±0,0*	2,60±0,05

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Превышение уровня ИЛ-6 в нашем исследовании, по отношению к группе контроля, тем более, в условиях избыточной массы тела/ожирения, что обусловлено как существованием низкоинтенсивного системного воспалительного процесса, так и его возрастающей ролью с позиции формирования аутоиммунных реакций при СД 2-го типа (хронический аутоиммунный тиреоидит, артрит, иридоциклит) (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Уровень провоспалительных цитокинов в крови у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых, ($M \pm m$)

Цитокины	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
ИЛ-6, пг/мл	4,05±0,07*	4,11±0,04*	2,10±0,05
TNF-альфа, пг/мл	6,24±0,06*	6,19±0,07*	3,27±0,07
ИЛ-10, пг/мл	10,56±0,98*	10,30±0,70*	5,24±0,06

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Согласно полученным данным, практически двукратное превышение значений ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- α свидетельствует о высокой активности системной воспалительной реакции [49].

При анализе коагуляционных параметров крови установлено статистически значимое увеличение уровня протромбинового индекса (ПТИ), увеличение времени свертывания крови (ВСК), фибриногена (Ф) и продуктов деградации фибрина (АДФ) (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Коагуляционные показатели у гипертензивных больных
СД 2-го типа и у здоровых**

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
ПТИ (М \pm m)	88,7 \pm 0,17*	87,9 \pm 1,13*	77,6 \pm 1,15
ВРП (М \pm m, сек)	83,2 \pm 2,17	84,3 \pm 2,56	82,8 \pm 2,28
ТПГ (М \pm m, сек)	310,9 \pm 6,55	313,7 \pm 6,30	325,8 \pm 6,50
ТВ (М \pm m, сек)	12,3 \pm 1,82	13,2 \pm 1,90	12,1 \pm 1,41
ВСК (М \pm m, сек)	5,4 \pm 0,06*	5,6 \pm 0,08*	6,5 \pm 0,06
АЧТВ (М \pm m, сек)	40,2 \pm 2,18	40,5 \pm 2,24	38,1 \pm 2,04
МНО (М \pm m, у.о.)	1,2 \pm 0,03	1,3 \pm 0,05	1,3 \pm 0,06
Ф (М \pm m, г/л)	6,8 \pm 0,10*	6,9 \pm 0,18*	4,7 \pm 0,07
РКС (М \pm m, %)	52,2 \pm 1,90	52,7 \pm 1,34	52,0 \pm 1,12
ПГ (М \pm m, мг/л)	0,09 \pm 0,006	0,08 \pm 0,008	0,08 \pm 0,005
ПДФ (М \pm m, мг/л)	0,16 \pm 0,002*	0,15 \pm 0,003*	0,08 \pm 0,004

Примечания:

1. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны;
2. Аббревиатуры: ПТИ – протромбиновый индекс, ВРП – время ретракции плазмы, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ТВ – тромбиновое время, ВСК – время свертывания крови, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, МНО – международное нормализационное отношения, Ф – фибриноген, РКЗ – ретракция кровяного сгустка, ПГ – плазминоген, ПДФ – продукты деградации фибрина.

При увеличении длительности СД нарастает концентрация фибриногена, происходит укорочение времени тромбообразования, снижается фибринолитическая активность, увеличивается вязкость крови и

ухудшается ее текучесть (табл. 4.6). У значительной части больных 2 типа также отмечается гиперфибриногенемия, при этом имеет место положительная корреляция между концентрацией фибриногена в крови и степенью гликемии.

Таблица 4.6

Вязкость крови у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых (M±m)

Показатель вязкости	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Вязкость крови, ед. вязкости	19,7±0,08*	19,2±0,11*	12,1±0,06

Примечание. * – различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Помимо коагуляционных и вязкостных показателей, мы изучили состояние процессов адгезии-агрегации форменных элементов крови (табл. 4.7). Оказалось, что у больных в отличие от здоровых, установлены лабораторные признаки гиперадгезии, которые проявляются в виде увеличения степени адгезии и скорости тромбоцитов при уменьшении времени адгезии кровяных пластинок. Результаты исследования параметров агрегации показали статистически значимое превышение степени и скорости агрегации у больных по сравнению со здоровыми, уменьшение времени агрегации тромбоцитов, что привело к статистически достоверному увеличению суммарного индекса агрегации.

Таблица 4.7

Адгезивно-агрегационные параметры у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых, (M±m)

Параметры адгезии/агрегации	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Параметры адгезии тромбоцитов			
Степень адгезии тромбоцитов, (%)	28,7±0,58*	27,4±0,32*	18,5±1,150

Продолж.табл. 4.7

Время адгезии тромбоцитов, (мин)	3,3±0,02*	3,2±0,03*	4,6±0,04
Скорость адгезии тромбоцитов, (%/мин)	0,055±0,002*	0,052±0,004*	0,022±0,003
Параметры агрегации тромбоцитов			
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	68,7±0,12*	68,1±0,16*	52,3±1,14
Время агрегации тромбоцитов, (мин)	2,8±0,03*	2,9±0,02*	4,9±0,03
Скорость агрегации тромбоцитов, (%/мин)	0,031±0,004*	0,030±0,003*	0,019±0,004
Суммарный индекс агрегации тромбоцитов	4,8±0,01*	4,9±0,02*	3,4±0,05

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Как оказалось, по результатам исследования, у гипертензивных пациентов СД 2-го типа установлено статистически значимое превышение концентрации в крови ангиотензина-2 и альдостерона (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Активность ангиотензин-альдостероновой системы у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых (M±m)

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Ангиотензин-2, пмоль/л	94,2±3,4*	95,7±3,0*	61,2±3,1
Альдостерон, пмоль/л	201,2±4,1*	198,9±3,2*	170,6±3,4

Примечание. * – различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Для оценки роли функции надпочечников в патогенезе гипертензивного синдрома у больных СД 2-го типа, нами изучена суточная почечная экскреция катехоламинов. У больных, в отличие от здоровых, отмечается статистически значимое увеличение концентрации в моче адреналина и норадреналина, что является косвенным признаком

симпатоадреналовой активности, играющей важную роль в происхождении и развитии гипертензивного синдрома (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Суточная почечная экскреция катехоламинов у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых

Катехоламины мочи	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Адреналин мочи, мкг/сутки	19,2±1,9*	19,8±1,4*	12,2±1,5
Норадреналин мочи, мкг/сутки	38,4±1,3*	38,2±1,6*	30,9±1,2

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Как следует из таблицы 4.10, у гипертензивных пациентов СД 2-го типа установлены отклонения концентрации в крови вазоконстрикторов и вазодилататоров от нормальных значений.

Таблица 4.10

Концентрация вазоконстрикторных и вазодилататорных веществ в сыворотке крови у гипертензивных пациентов СД 2-го типа и у здоровых (M±m)

Вазоактивные вещества	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Вазоконстрикторы			
ЭТ1, пг/мл	6,9±0,03*	6,8±0,04*	4,4±0,05
ТхА2, нг/мл	19,0±1,12*	19,4±1,08*	7,1±0,07
Вазодилататоры			
PgI2, нг/мл	35,1±1,02*	35,6±1,15*	77,2±1,13
NO, мкмоль/л	2,7±0,04*	2,6±0,03*	5,8±0,04
ГМФ, пмоль/мл	8,6±0,09	8,5±0,05	10,2±0,04

Примечание. * - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Так, если концентрация ЭТ-1 и ТхА2 статистически значимо превосходили аналогичные показатели к группе здоровых, то концентрация Pgl2, оксида азота, напротив, были статистически достоверно ниже группы сравнения. Концентрация ГМФ лишь имела тенденцию к снижению. Таким образом, нами установлены лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся активацией синтеза вазоконстрикторных субстанций и абсолютным/относительным угнетением вазодилататорных.

По нашим данным, у гипертензивных больных СД 2-го типа установлены признаки гиперурикемии на фоне статистически значимого снижения клиренса уратов (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Концентрация мочевой кислоты крови и величина ее клиренса у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых, ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	569,2 \pm 1,37*	560,1 \pm 1,42*	388,1 \pm 1,45
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	7,8 \pm 1,80*	7,6 \pm 0,50*	11,8 \pm 0,98

Примечание. * – различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

РАЗДЕЛ 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

5.1. Непосредственные результаты лечения гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа

При оценке клинических проявлений гипертензивного синдрома через 20 дней от начала лечения оказалось, что головная боль к концу 2-го этапа терапии сохранялась у 19,1 и 11,1% больных соответственно (табл. 5.1). Вместе с тем, различия между группами сравнения по частоте данного симптома составили 8,0%, что указывало на наличие статистически достоверного различия полученных показателей. Частота транзиторного головокружения уменьшилась в 1-ой группе на 4,2%, во 2-ой – на 6,7%. Наиболее частой причиной преходящих головокружений является сосудистый церебральный спазм и/или явления преходящей вертебро-базиллярной недостаточности, обусловленной патологией шейного отдела позвоночника. Несмотря на отсутствие достоверного различия данного признака, имелась тенденция к более низкой частоте симптома во 2-ой группе (на 2,0%). Частота постоянного головокружения чаще всего при гипертонической болезни обусловлена хронической вертебро-базиллярной недостаточностью (дефицитом вертебрального артериального кровотока или нарушениями венозного оттока). В ходе 20-ти дневного наблюдения мы не установили статистически значимых различий этого симптома, хотя тенденция уменьшения его частоты имело место у представителей 1-ой группы (на 2,2% по отношению к исходным значениям).

Таблица 5.1

**Динамика клинических проявлений гипертензивного синдрома у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Клинические проявления гипертензивного синдрома	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Головная боль	I	15(31,9%)	14(31,1%)
	II	9(19,1%) ¹	5(11,1%) ¹²
Транзиторное головокружение	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	3(6,4%) ¹	2(4,4%) ¹
Постоянное головокружение	I	2(4,3%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Ухудшение/снижение зрения	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	5(10,6%)	4(8,9%)
Сердцебиение	I	24(51,1%)	24(53,3%)
	II	18(38,3%) ¹	22(48,9%) ¹²
Прекардиальная боль: -локальная/колющая -разлитая/ноющая -не связанная с физической нагрузкой -без иррадиации -длительная (более 15 минут) -при повышении АД/при гипертензивном кризе	I	12(25,5%)	13(28,9%)
	II	10(21,3%) ¹	8(17,8%) ¹²
	I	1(2,1%)	-
	II	1(2,1%)	-
	I	13(24,7%)	13(28,9%)
	II	10(21,3%) ¹	7(15,6%) ¹²
	I	12(25,5%)	12(26,7%)
	II	8(17,0%) ¹	7(15,6%) ¹
	I	10(21,3%)	9(20,0%)
	II	8(17,0%) ¹	5(11,1%) ¹²
	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	3(6,4%) ¹	1(2,2%) ¹²
Тревога/страх	I	20(42,6%)	21(46,7%)
	II	15(31,9%)	11(24,4%) ¹²
Ощущение перебоев в работе сердца	I	14(29,8%)	13(28,9%)
	II	11(23,4%)	10(22,2%) ¹
Нарушения сна	I	15(31,9%)	15(33,3%)
	II	13(27,6%)	9(20,0%) ¹²
Ортостатические обмороки/головокружения	I	12(25,5%)	11(24,4%)
	II	9(19,1%)	9(20,0%) ¹

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. 1 – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; 2 – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Нарушение зрения в 1-ой группе на фоне лечения не претерпело изменений, в то время как во 2-ой – имело тенденцию к снижению (на 1,7% по сравнению в 1-ой группой и на 2,2% по сравнению с исходными значениями в этой же группе).

Важным симптомом у гипертензивных пациентов является сердцебиение. На фоне стандартного лечения частота данного признака статистически значимо снизилась по сравнению с исходными значениями (на 12,8%). При комбинированном медикаментозно-гипокситерапевтическом лечении частота сердцебиения имела лишь тенденцию к уменьшению (на 4,4%). Следует напомнить, что, несмотря на то, что обе группы больных получали одинаковую ритмозамедляющую терапию (БАБ и/или верапамил/дилтиазем), у представителей 2-ой группы частота сердцебиения отмечалась пациентами значимо чаще, чем у лиц на фоне стандартной медикаментозной терапии без ИНБГТ. Частой жалобой явилась боль в прекардиальной области. Как оказалось, приблизительно у $\frac{1}{4}$ больных она носила локальный/колющий/кардиалгический характер, но в процессе наблюдения более отчетливо с наличием статистически достоверных различий редуцировала во 2-ой групп на 3,5% по отношению к 1-ой и на 11,1% - по отношению к исходной величине. Разлитая/ноющая боль наблюдалась только во 2-ой группе и ее частота в процессе лечения не изменилась. У $\frac{1}{4}$ больных боль не имела связи с физической нагрузкой, и частота ее редуцировалась в 1-ой группе на 3,4%, во 2-ой – на 13,3%. Различия между группами на 2-м этапе оказались статистически достоверны и составили 5,7%. Частота боли без иррадиации так же наблюдалась у $\frac{1}{4}$ больных и на фоне лечения в 1-ой группе частота ее снизилась на 8,5% по сравнению с исходными значениями, а во 2-ой – на 11,1%. Сравнение результатов лечения на 2-м этапе не выявило статистически достоверных различий. Имела место только тенденция более низкой частоты этого признака во 2-ой группе (на 1,4%) по сравнению с 1-ой группой. Частота длительной боли в прекардиальной области составила в группах наблюдения

ко 2-му этапу 17,0 и 11,1% соответственно с наличием статистически достоверных различий между группами. Различия же до и после лечения в каждой из групп составили 4,3 и 8,9% соответственно. Различия между группами на 2-м этапе составили 5,9% в пользу более низкой частоты симптома у представителей 2-ой группы. Учитывая включение больных в проект и регулярный прием гипотензивных средств, частота боли в прекардиальной области на высоте АД снизилось в 1-ой группе на 4,2, а во 2-ой – на 8,9%. Различия на 2-м этапе лечения между группами были статистически значимыми с разницей в 4,2% в сторону более эффективного снижения этого симптома во 2-ой группе наблюдения.

Тревога/страх у больных ГБ и СД является весьма частым спутником, что связывают с воздействием на нервную систему как гипертензивных, так и метаболических факторов. В целом на фоне лечения наблюдалась редукция данного проявления на 10,7% в 1-ой группе и на 22,5% - во 2-ой. По результатам лечения между группами установлены статистически значимые различия на 7,5%, за счет большего эффекта комбинированного медикаментозно-гипокситерапевтического лечения.

В ходе лечения отмечена реверсивная динамика ощущения перебоев в работе сердца. Так в 1-ой группе уменьшение частоты этого признака составило 6,4%, а во 2-ой – 6,7%. Между группами наблюдения не было установлено статистически достоверных различий, однако имела место тенденция более активного уменьшения частоты симптома во 2-ой группе (на 1,2% по сравнению с 1-ой).

Нарушения сна имели место в 1/3 случаев. На фоне лечения в 1-ой группе наметилась тенденция снижения частоты этого симптома (на 4,3%). Вместе с тем, более интенсивная редукция наблюдалась во 2-ой группе (на 13,3% по сравнению с исходными данными и на 7,6% по сравнению с аналогичным показателем в 1-ой группе).

Частота ортостатических обмороков/кратковременных вестибулярных нарушений/головокружения сократилась в 1-ой группе на 6,4%, а во 2-ой – на

4,4%. По результатам лечения на 2-м этапе статистически значимых различий не установлено.

При анализе влияния двух терапевтических режимов на частоту и варианты гипертензивных кризов в группах наблюдения, оказалось, что частота неосложненных кризов снизилась на 6,4 и 11,1% соответственно с наличием статистически достоверных различий по результатам лечения (табл. 5.2).

Таблица 5.2

**Динамика типов гипертензивных кризов у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Типы гипертензивных кризов	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Неосложненный	I	11(23,4%)	10(22,2%)
	II	8(17,0%) ¹	5(11,1%) ¹²
Осложненный:	I	8(17,0%)	7(15,6%)
	II	7(15,6%)	4(8,9%) ²
-носовое кровотечение	I	6(12,8%)	5(11,1%)
	II	5(10,6%)	2(4,4%) ¹²
-пароксизм фибрилляции предсердий	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Как оказалось, во 2-ой группе частота неосложненных кризов была на 5,9% меньше, чем в 1-ой. Частота осложненных кризов так же снизилась, хотя и столь интенсивно, как неосложненных (в 1-ой группе на 1,4, а во 2-ой – на 6,7%) с наличием статистически достоверных различий. В основном, снижение частоты таких кризов происходило за счет носовых кровотечений, частота которых снизилась на 2,2 и 6,7% соответственно. Достоверные различия между группами на 2-м этапе лечения составили 6,2%. Относительно пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, то ее частота в 1-ой группе осталась без изменений, а во 2-ой имела место

тенденция к снижению на 2,2% относительно исходных значений и на 2,1% относительно 1-ой группы.

В таблице 5.3 представлена динамика отдельных симптомов ХСН на фоне лечения.

Таблица 5.3

Динамика отдельных клинических признаков ХСН у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Одышка при физической нагрузке	I	6(12,8%)	7(15,6%)
	II	5(10,6%)	5(11,1%) ¹
Одышка в покое	I	2(4,3%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Утомление при физической нагрузке	I	8(17,0%)	7(15,6%)
	II	7(14,9%)	6(13,3%)
Пастозность нижних конечностей	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны.

В 1-ой группе наблюдения на фоне лечения имела место тенденция к снижению частоты одышки при физической нагрузке и в покое (на 2,2 и 2,2% соответственно), утомления при физической нагрузке (на 2,1%), пастозности нижних конечностей (на 2,2%). Во 2-ой группе статистически значимые различия получены только для симптома одышки при физической нагрузке с различиями в 4,5% между этапами лечения, но не с 1-ой группой. Для остальных симптомов имело место тенденция снижения: утомление при физической нагрузке на 2,3%; пастозность конечностей на 2,2% в сравнении с исходными значениями. Частота одышки в покое осталась без изменений по сравнению с исходным значением.

Таблица 5.4 содержит данные об изменениях проводимости на фоне лечения. Как следует из этой таблицы, в 1-ой группе установлена только тенденция к увеличению на 2,2% частоты АВ блокады, что по-нашему мнению, является одним из проявлений воздействия насыщающей дозы БАБ на этапе титрования доз препаратов. Во 2-ой группе имела место тенденция уменьшения блокады правой ножки пучка Гиса при неизменной частоте других признаков.

Таблица 5.4

Динамика нарушений проводимости миокарда у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Блокада правой ножки пучка Гиса	I	7(14,8%)	8(17,8%)
	II	7(14,8%)	7(15,6%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Внутрижелудочковая блокада	I	4(8,5%)	4(8,9%)
	II	4(8,5%)	4(8,9%)
АВ блокада I степени	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)

Примечание. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней.

Как выяснилось, для гипертензивных пациентов СД 2-го типа весьма актуальной проблемой является нарушения сердечного ритма, которые встречаются в 1/3 случаев. В 1-ой группе наблюдения на фоне лечения отмечена статистически значимая редукция частота наджелудочковой экстрасистолии на 8,6%, тогда как во 2-ой – на 8,9%. При этом, значимых различий по результатам лечения между группами не установлено.

Гипокситерапия, как компонент комплексной терапии оказывала чуть большую тенденцию по уменьшению частоты желудочковой экстрасистолии – 2,2% против 4,4% (табл. 5.5).

**Динамика нарушений возбудимости миокарда у гипертензивных
больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Наджелудочковая экстрасистолия	I	17(36,2%)	17(37,8%)
	II	13(27,6%) ¹	13(28,9%) ¹
Желудочковая экстрасистолия	I	13(27,7%)	14(31,1%)
	II	12(25,5%)	12(26,7%) ¹
Пароксизмы фибрилляции предсердий	I	4(8,5%)	3(6,7%)
	II	3(6,4%)	2(4,4%)
Синусовая тахикардия	I	25(53,2%)	26(57,8%)
	II	19(40,4%) ¹	23(51,1%) ¹²
Синусовая брадикардия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)
Синусовая аритмия	I	10(21,3%)	11(24,4%)
	II	8(17,0%) ¹	8(17,8%) ¹

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Оба терапевтических подхода были статистически однотипными по эффективности воздействия на пароксизмы фибрилляции предсердий. Относительно синусовой тахикардии, то лечение в 1-ой группе оказалось более эффективным с разницей до и после лечения 12,8% против 6,7% в группе сравнения с наличием статистически достоверных различий по результатам лечения (10,7%). Оба способа лечения практически идентично влияли на частоту синусовой аритмии. Снижение частоты при этом составило в 1-ой группе 4,3%, а во 2-ой – 6,6% соответственно.

Таблица 5.6 посвящена динамике желудочковых нарушений ритма на фоне двух режимов лечения.

Таблица 5.6

**Динамика классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в
модификации Ryan M. у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Классы	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
1	I	9(19,1%)	10(22,2%)
	II	7(14,9%) ¹	6(13,3%) ¹
2	I	7(14,9%)	8(17,8%)
	II	6(12,8%)	5(11,1%) ¹
3	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	4(8,5%)	4(8,9%)
4А	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны.

Статистически значимых различий между группами установлено не было с тенденцией преобладания во 2-ой группе. Вместе с тем, наиболее хорошо поддавались лечению классы 1 и 2, где редукция составила 4,2 и 8,9% соответственно. У больных со 2-м классом различия до и после лечения в группах больных составили 2,1 и 6,7% соответственно. У больных с классом 3 отмечалась однотипная тенденция уменьшения частоты. Для класса 4А, как в 1-ой, так и во 2-ой группе характерно отсутствие динамики.

При анализе частоты ЭКГ признаков гипертрофии отдельных отделов сердца под влиянием 20-ти дневного лечения, оказалось, что во 2-ой группе интенсивность уменьшения данного признака статистически больше, чем в 1-ой (табл. 5.7). Если в 1-ой группе различия до и после лечения составили 2,1%, то во 2-ой – 8,9%, а по результатам лечения на 2-м этапе обследования между группами установлены статистически значимые различия.

Таблица 5.7

**Динамика ЭКГ признаков гипертрофии отделов сердца у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Гипертрофия отделов сердца	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Гипертрофия левого предсердия	I	29(61,7%)	30(66,7%)
	II	28(59,6%)	26(57,8%) ¹²
Гипертрофия правого предсердия	I	3(6,4%)	2(4,4%)
	II	3(6,4%)	2(4,4%)
Гипертрофия левого желудочка	I	29(61,7%)	28(62,2%)
	II	29(61,7%)	28(62,2%)
Гипертрофия правого желудочка	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия левого и правого предсердия	I	13(27,6%)	12(26,7%)
	II	13(27,6%)	11(24,4%) ²
Гипертрофия левого и правого желудочка	I	2(4,2%)	2(4,4%)
	II	2(4,2%)	2(4,4%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Таблица 5.8 содержит динамику параметров структурно-функциональных показателей сердца на фоне двух режимов лечения. Следует отметить статистически значимое уменьшение размеров левого предсердия во 2-ой группе при отсутствии динамики в группе сравнения.

Таблица 5.8

**Динамика структурно-функциональных показателей сердца у
гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	2-я (n=45)	
ЛПр, см	I	4,63±0,04	4,68±0,05	3,29±0,03
	II	4,60±0,01	4,22±0,02 ¹²	

Продолж.табл. 5.8

МЖПд, см	I	1,30±0,02	1,29±0,03	0,88±0,01
	II	1,30±0,04	1,30±0,06	
ЗСЛЖд, см	I	1,13±0,05	1,15±0,04	0,86±0,02
	II	1,14±0,02	1,14±0,05	
ППр, см	I	3,88±0,04	3,87±0,03	3,72±0,04
	II	3,81±0,02	3,80±0,05	
Диаметр НПВ, см	I	2,36±0,01	2,34±0,02	2,31±0,17
	II	2,34±0,02	2,32±0,03	
ΔS ЛШ, %	I	36,0±1,18	36,1±1,12	36,9±2,14
	II	36,2±1,05	36,2±1,49	
КСО, мл	I	42,39±1,22	42,05±1,19	41,12±2,21
	II	42,35±1,50	42,10±1,36	
КДО, мл	I	121,8±1,50	122,1±1,06	120,2±2,15
	II	121,5±1,85	121,8±1,20	
УО, мл	I	80,4±1,14	80,9±1,16	81,5±2,18
	II	80,6±1,62	80,4±1,30	
ФВ, %	I	63,9±2,24	64,2±2,36	64,9±2,22
	II	63,8±2,40	64,0±2,06	
Систолическое давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	I	22,4±0,02	21,9±0,05	20,3±0,04
	II	22,0±0,06	21,7±0,03	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Следует отметить, что представленные результаты указывают наличие левостороннего гипертрофического процесса, который характеризуется не только диффузным утолщением стенки левого желудочка, но и характеризуется увеличением толщины ЗСЛЖ, МЖП (табл. 5.9).

Таблица 5.9

**Динамика структурных изменений сердца у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Утолщение митрального клапана	I	36(76,6%)	35(77,8%)
	II	36(76,6%)	35(77,8%)

Продолж.табл. 5.9

Утолщение аортального клапана	I	7(14,9%)	7(15,6%)
	II	7(14,9%)	7(15,6%)
Атеросклероз аорты	I	12(25,5%)	13(28,9%)
	II	12(25,5%)	13(28,9%)
Митральная регургитация	I	16(34,0%)	16(35,6%)
	II	15(31,9%)	14(31,1%) ¹
Трикуспидальная регургитация	I	3(6,4%)	2(4,4%)
	II	3(6,4%)	2(4,4%)
Дилатация левого предсердия	I	38(80,9%)	39(86,7%)
	II	37(78,7%)	35(77,8%) ¹²
Гипертрофия МЖП	I	22(46,8%)	23(51,1%)
	II	22(46,8%)	23(51,1%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	26(55,3%)	25(55,6%)
	II	26(55,3%)	25(55,6%)
Аортальная регургитация	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия правого желудочка	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Гипертрофия левого желудочка	I	33(70,2%)	32(71,1%)
	II	33(70,2%)	32(71,1%)
Легочная регургитация	I	3(6,4%)	3(6,7%)
	II	3(6,4%)	3(6,7%)
Дилатация левого желудочка	I	5(10,7%)	6(13,3%)
	II	5(10,7%)	6(13,3%)
Дилатация правого желудочка	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Дилатация правого предсердия	I	4(8,5%)	4(8,9%)
	II	4(8,5%)	3(6,7%)
Диастолическая дисфункция	I	39(82,9%)	38(84,4%)
	II	39(82,9%)	38(84,4%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Как свидетельствует таблица 5.10, в процессе 20-ти дневного лечения у больных не было установлено изменений на фоне терапии.

Таблица 5.10

**Динамика частоты геометрических вариантов левого желудочка у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Концентрическое ремоделирование	I	6(12,8%)	7(15,6%)
	II	6(12,8%)	7(15,6%)
Концентрическая гипертрофия	I	29(61,7%)	28(62,2%)
	II	29(61,7%)	28(62,2%)
Эксцентрическая гипертрофия	I	2(4,3%)	1(2,2%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)
Нормальная геометрия	I	10(21,3%)	9(20,0%)
	II	10(21,3%)	9(20,0%)

Примечание. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней.

При оценке параметров, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка во 2-ой группе, была установлена тенденция снижения IVRT, E/A и DT во 2-ой группе наблюдения, при этом изменения в процессе лечения E/A и DT имели статистически достоверные отличия от исходных величин (табл. 5.11). Значимые изменений параметров диастолической функции в 1-ой группе не установлены.

Таблица 5.11

**Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	2-я (n=45)	
IVRT, мс	I	99,5±3,3	100,8±3,8	72,0±3,7
	II	96,6±2,5	91,9±3,0 ¹	

Продолж.табл. 5.11

Е/А, ум. од	I	0,88±0,03	0,89±0,05	1,19±0,04
	II	0,91±0,01	0,95±0,02 ¹²	
DT, мс	I	248,0±3,04	245,0±3,24	187,5±14,58
	II	240,1±2,31	235,5±2,81 ¹²	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

В процессе лечения отмечено изменение частоты вариантов диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 5.12).

Таблица 5.12

**Динамика частоты вариантов диастолической дисфункции у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Варианты	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=38)
Релаксационный	I	24(61,5%)	23(60,5%)
	II	25(64,1%)	27(71,0%) ¹²
Псевдонормальный	I	11(28,2%)	10(26,3%)
	II	10(25,6%)	6(15,8%) ¹²
Рестриктивный	I	4(10,3%)	5(13,2%)
	II	4(10,3%)	5(13,2%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Если в 1-ой группе имела место тенденция увеличения частоты релаксационного типа за счет реклассификации псевдонормального, то во 2-ой группе установлены статистически значимые изменения. Он касались, с одной стороны, статистически значимого увеличения частоты релаксационного типа диастолической дисфункции (на 10,5% по сравнению с исходным и на 6,9% по сравнению с 1-ой группой) и относительного уменьшения частоты псевдонормального (на 10,5% по сравнению с исходными значениями и на 9,8% по сравнению с 1-ой группой) за счет реклассификации его в релаксационный. Частота рестриктивного варианта диастолической дисфункции при этом не изменялась ни в одной из групп.

Для больных СД имеют важное значение не только абсолютные значения системного АД, однако, и его суточная вариабельность (табл. 5.13).

Таблица 5.13

**Динамика основных показателей суточной вариабельности
артериального давления у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Среднесуточное систолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	177,8 \pm 2,1	175,2 \pm 1,9
	II	170,2 \pm 2,0 ¹	166,4 \pm 1,5 ¹²
Среднесуточное диастолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	110,2 \pm 2,8	113,1 \pm 2,0
	II	108,6 \pm 2,2	102,2 \pm 1,7 ¹²
Среднедневное систолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	160,1 \pm 1,9	162,7 \pm 2,0
	II	158,3 \pm 1,4	153,3 \pm 1,8 ¹
Среднедневное диастолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	100,1 \pm 1,3	101,2 \pm 1,9
	II	99,4 \pm 1,2	98,1 \pm 1,8
Средненочное систолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	169,1 \pm 2,8	170,1 \pm 2,5
	II	165,5 \pm 2,3	160,1 \pm 2,1 ¹
Средненочное диастолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	86,4 \pm 1,3	85,0 \pm 1,6
	II	86,9 \pm 1,1	87,7 \pm 1,2
Среднесуточный систолический индекс времени	I	79,4 \pm 0,6	80,4 \pm 0,7
	II	79,0 \pm 0,9	78,6 \pm 0,3
Среднесуточный диастолический индекс времени	I	71,0 \pm 1,2	60,0 \pm 1,2
	II	70,5 \pm 1,8	59,5 \pm 1,5
Среднедневной систолический индекс времени	I	75,2 \pm 2,0	74,9 \pm 2,9
	II	74,1 \pm 2,7	72,5 \pm 2,3
Среднедневной диастолический индекс времени	I	73,3 \pm 1,6	74,2 \pm 1,4
	II	73,0 \pm 1,5	72,4 \pm 1,9
Средненочной систолический индекс времени	I	78,9 \pm 2,2	79,8 \pm 2,7
	II	78,1 \pm 2,7	77,2 \pm 2,4
Среднедневной диастолический индекс времени	I	84,2 \pm 2,9	84,7 \pm 2,1
	II	84,0 \pm 2,3	83,3 \pm 1,8

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Лечение считается более эффективным не только по отношению к частоте достижения целевых цифр АД, но и в его позитивном влиянии на суточный ритм. Снижение среднесуточного систолического АД наблюдалось в обеих группах, но в 1-ой регресс до и после лечения составил 7,6 мм рт.ст, а во 2-ой – 8,8 мм рт.ст. При этом по результатам лечения между группами больных установлена статистически достоверная разница 3,8 мм рт.ст. Различия среднесуточного диастолического АД составили в группах 1,6 и 10,9 мм рт.ст. соответственно. Только во 2-ой группе установлены статистически достоверные различия, как между этапами лечения, так и между группами наблюдения. Различия составили 6,4 мм рт.ст. Оказалось, что дневное давление на фоне лечения было ниже, чем ночное. Это является важным моментом и связано не только с частотой и тяжестью гипертензивных кризов, но и нарушениям сердечного ритма и преобладанием инсультов в ночное и предутреннее время.

Анализ влияния двух режимов терапии на суточную вариабельность АД представлен в таблице. 5.14.

Таблица 5.14

**Динамика типов суточной вариабельности АД у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Dipper	I	5(10,6%)	6(13,3%)
	II	5(10,6%)	8(17,8%) ¹²
Non-dipper	I	17(36,2%)	16(35,6%)
	II	20(42,6%) ¹	21(46,7%) ¹
Over-dipper	I	3(6,4%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	3(6,7%)
Night-peaker	I	22(46,8%)	21(46,7%)
	II	20(42,6%) ¹	13(28,9%) ¹²

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Как видно из таблицы, в 1-ой группе частота Dipper-типа оставалась не измененной, в то время, как частота Non-dipper выросла на 6,4% за счет перераспределения больных и уменьшения Night-peaker (на 4,2%) и Over-dipper (на 2,1%).

Только для категории Non-dipper в этой группе наблюдения были получены статистически достоверно различимые междуэтапные значения. Во 2-ой группе количество больных на фоне лечения с типом Dipper увеличилось на 4,5%, а с типом Non-dipper – на 11,1% по сравнению с исходными значениями. Такая трансформация обусловлена частичным «оттоком» пациентов из категории Night-peaker с разницей до и после лечения 17,8%. Имела место тенденция к увеличению на 2,3% частоты типа Over-dipper, что, по нашему мнению, обусловлено потенцированием гипокситерапией антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов.

Как было представлено ранее, включение гипокситерапии в комплексное лечение гипертензивных больных СД приводит к отсутствию должного ритмозамедляющего эффекта БАБ, недигидропиридиновых антагонистов кальция по сравнению с группой сравнений (1-я группа). Подтверждением этого процесса является исследование ВСР, проведенное на 2-м этапе (табл. 5.15).

Таблица 5.15

Динамика показателей ВСР у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	2-я (n=45)	
RR, мс	I	759,2±8,15	760,4±7,20	728,4±8,60
	II	750,3±8,22	789,6±7,45 ¹²	
SDNN, мс	I	61,5±1,24	62,1±1,04	47,7±3,30
	II	61,0±1,50	60,4±1,20	
SDANN, мс	I	83,7±2,54	83,1±3,18	69,4±4,90
	II	82,4±2,28	82,9±3,15	
RMSSD, мс	I	30,9±2,30	31,7±2,47	16,0±2,38
	II	30,1±2,86	31,2±2,54	

Продолж.табл.5.15

pNN50, %	I	9,1±1,17	9,4±1,34	5,2±0,04
	II	9,0±1,13	9,0±1,19	
tr.ind	I	25,8±2,08	25,2±2,51	10,4±1,15
	II	24,5±2,61	24,4±2,47	
ИБ	I	104,5±8,54	105,6±6,01	164,5±7,33
	II	102,7±8,18	101,2±7,24	
AMo,%	I	33,1±1,07	32,0±1,10	41,0±1,34
	II	33,7±1,30	33,4±1,74	
VLF,мс ²	I	1677,1±90,2	1680,4±92,04	1940,7±91,61
	II	1685,6±91,50	1688,4±90,84	
LF,мс ²	I	818,8±13,50	815,7±12,34	1149,7±11,09
	II	829,4±12,94	832,3±12,42	
HF,мс ²	I	541,4±7,70	540,6±6,10	360,1±8,05
	II	539,5±7,75	538,6±6,84	
LF/HF	I	1,52±0,04	1,54±0,08	4,1±0,03
	II	1,50±0,06	1,55±0,02	
LFn,%	I	58,8±2,16	58,2±1,10	86,5±1,19
	II	60,5±2,56	59,9±1,42	
HFn,%	I	41,2±1,13	40,7±2,04	22,4±1,05
	II	39,0±1,06	39,2±2,12	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

ОПСС является весьма важным параметром периферической гемодинамики, в особенности у гипертензивных пациентов и больных СД. С одной стороны, исходно выявлены признаки выраженного артериального/артериолярного спазма. С другой стороны, в условиях прогрессирующего атероматозного процесса, создаются дополнительные условия для формирования марко- микроангиопатии. Кроме того, назначение большинства БАБ, как известно, вызывает/усиливает изначально существующий спазм артерий, ухудшая микроциркуляцию и метаболизм висцеральных и периферических органов. Как свидетельствуют результаты величины ОПСС, при традиционном лечении сохранялись признаки

периферического спазма с тенденцией к его увеличению, что может являться отражением негативного влияния неселективных БАБ на состояние периферического кровообращения. Во 2-ой группе больных отмечен статистически значимый регресс (табл. 5.16).

Таблица 5.16

Динамика ОПСС у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатель	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	2-я (n=45)	
ОПСС	I	1632,4±11,8	1639,7 ±13,5	891,4±9,4
	II	1640,2±10,1	1605,8±10,9 ¹²	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Так, величина ОПСС во 2-ой группе после лечения на 33,9 меньше, чем до лечения и на 34,4% – чем величина аналогичного показателя после лечения в 1-ой группе наблюдения.

В таблице 5.17 представлена динамика диабетического синдрома на фоне 20-ти дневных терапевтических режимов (только медикаментозного и медикаментозного с гипокситерапией).

Таблица 5.17

Динамика клинических проявлений диабетического синдрома

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Жажда	I	2(4,3%)	3(6,7%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%) ¹
Полиурия	I	4(8,5%)	3(6,7%)
	II	3(6,4%)	3(6,7%)
Никтурия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
Инфекция кожи/слизистых	I	1(2,1%)	-
	II	1(2,1%)	-

Продолж.табл. 5.17

Гиперкератоз	I	7(14,8%)	7(15,6%)
	II	7(14,8%)	7(15,6%)
Полифагия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. χ^2 – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны.

Традиционное медикаментозное лечение способствовало тенденции к уменьшению частоты таких симптомов СД как полиурия (на 2,1%), никтурия (на 2,2%), полифагия (на 2,2%). У больных 2-ой группы на фоне лечения так же наблюдалась тенденция к снижению частоты симптомов никтурии (на 2,2%), полифагии (на 2,2%), но в большей степени жажды (на 4,5%).

Липидные нарушения как при ГБ, как и у при СД 2-го типа определяют темпы и тяжесть сосудистых поражений, в связи с чем представляются важным фактором, проведение коррекции которого позволит уменьшить риск и тяжесть сосудистого поражения и улучшить прогноз [42]. Это в полной мере касается атеросклеротического поражения артерий сердца, почек, нижних конечностей, а также во многом определяет сроки наступления микрососудистых повреждений. Как видно из таблицы 5.18, в обеих группах больных наблюдалась тенденция к снижению большинства показателей, характеризующих атерогенные процессы. К ним относится снижение ОХ, причем в одинаковой степени в обеих группах.

Таблица 5.18

Динамика показателей липидограммы крови у гипертензивных больных СД 2-го типа

Липиды крови	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
ОХ (ммоль/л)	I	5,8±0,03	5,6±0,04
	II	5,5±0,02	5,5±0,03
ТГ (ммоль/л)	I	4,1±0,08	4,2±0,06
	II	4,1±0,03	4,2±0,05

ХС ЛПВП (ммоль/л)	I	0,79±0,07	0,78±0,07
	II	0,78±0,04	0,77±0,08
ХС ЛПНП (ммоль/л)	I	6,10±0,19	6,18±0,10
	II	6,09±0,06	6,16±0,09
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	I	0,70±0,03	0,71±0,04
	II	0,69±0,07	0,68±0,06

Примечание. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней.

Динамики ТГ и альфа-холестерина крови практически не происходило. Имела место тенденция к снижению ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП более выраженная во 2-ой группе наблюдения. Полученные данные свидетельствуют в пользу отсутствия значимой динамики показателей, характеризующих состояние липидного обмена. По нашему мнению, это объясняется столь непродолжительным приемом как липидснижающей терапии, так и ИНБГТ. Хорошо известно, что, например, липидснижающий эффект статинов развивается постепенно в течение 2-4 месяцев [182]. У производных фиброевой кислоты этот период еще более продолжительный. В этой связи представляется важным оценить перечисленные липидные параметры в более отдаленный период времени. Подтверждением сказанного является частота достижения оптимальных параметров липидограммы (рис. 5.1), свидетельствующие о незначительных изменениях данного параметра по сравнению с исходными данными.

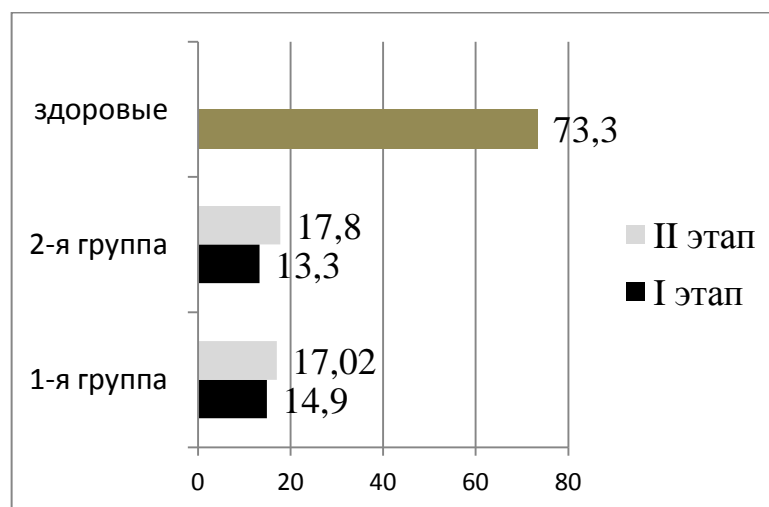


Рис. 5.1. Динамика частоты достижения целевых значений показателей липидограммы у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых.

Состояние углеводного обмена в динамике лечения показала в 1-ой группе тенденцию к снижению явлений инсулинорезистентности, что проявлялось в виде уменьшения уровня инсулина, С-пептида, концентрации глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и индекса НОМА (табл. 5.19).

Таблица 5.19

**Динамика показателей углеводного обмена у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Инсулин, мкОд/мл	I	30,19±1,22	31,03±1,54
	II	28,85±0,45	27,15±0,94 ¹
С-пептид, нг/мл	I	3,20±0,03	3,29±0,04
	II	3,13±0,04	3,02±0,02
Глюкоза, ммоль/л	I	6,42±0,01	6,41±0,02
	II	6,40±0,02	6,21±0,03
HbA1C, %	I	6,74±0,12	6,66±0,10
	II	6,69±0,18	6,60±0,05
Индекс НОМА	I	3,08±0,08	3,02±0,01
	II	2,96±0,09	2,95±0,04

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны.

Во 2-ой группе наблюдалась схожая динамика изменений показателей, но более интенсивно. Только для концентрации инсулина в крови во 2-ой группе была получено статистически значимое отличие между 1 и 2 этапами лечения. Различия концентрации инсулина до и после лечения в 1-ой группе составили, 1,34, С-пептида – 0,17, глюкозы – 0,02, гликированного гемоглобина – 0,05, индекса НОМА – 0,12. Во 2-ой группе аналогичные различия составили для инсулина – 3,88, С-пептида – 0,27, глюкозы – 0,2, гликированного гемоглобина – 0,06, индекса НОМА – 0,07. Следует напомнить, что состояние углеводного обмена так же зависит от времени.

Анализ влияния двух режимов лечения на параметры активности системного воспалительного процесса продемонстрировал, что стандартная

терапия способствовала статистически достоверному снижению активности ИЛ-6, в то время как величины туморнекротического фактора альфа имели тенденцию к снижению (разница до и после лечения 0,09) (табл. 5.20). Аналогичная тенденция имела место при динамическом исследовании уровня ИЛ-10, а различия до и после лечения составили 0,4. Во 2-ой группе при комбинированном медикаментозно-гипокситерапевтическом лечении получены статистически значимые различия для ИЛ-6, причем они касались не только отличий между этапами обследования, но и 1-ой группы.

Таблица 5.20

Динамика провоспалительных цитокинов в крови у гипертензивных больных СД 2-го типа

Цитокины	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
ИЛ-6, пг/мл	I	4,05±0,07	4,11±0,04
	II	3,88±0,02 ¹	3,71±0,03 ¹²
TNF-альфа, пг/мл	I	6,24±0,06	6,19±0,07
	II	6,15±0,11	6,12±0,06
ИЛ-10, пг/мл	I	10,56±0,98	10,30±0,70
	II	10,16±0,09	10,05±0,08

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Так, различия ИЛ-6 до и после лечения составили 0,4, а в сравнении с аналогичным результатом в 1-ой группе – 0,17. Величина туморнекротического фактора так же, как и в 1-ой группе имела тенденцию к уменьшению, однако более интенсивную. Уровень ИЛ-10 имел так же тенденцию к уменьшению на 0,25 по сравнению с исходными значения, однако на 2-м этапе обследования его концентрация в крови оказалась на 0,11 пг/мл меньше, чем аналогичный показатель в 1-ой группе.

Анализ коагуляционных параметров в динамике лечения показал

отсутствие в 1-ой группе наблюдения статистически значимых отличий до и после лечения (табл. 5.21).

Таблица 5.21

**Динамика коагуляционных показателей у гипертензивных больных
СД 2-го типа и у здоровых**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	1-я (n=45)	
ПТИ (М±m)	I	88,7±0,17	87,9±1,13	77,6±1,15
	II	88,6±0,19	87,1±0,42	
ВРП (М±m, сек)	I	83,2±2,17	84,3±2,56	82,8±2,28
	II	83,0±2,08	84,2±2,26	
ТПГ (М±m, сек)	I	310,9±6,55	313,7±6,30	325,8±6,50
	II	311,5±6,82	312,8±5,50	
ТВ (М±m, сек)	I	12,3±1,82	13,2±1,90	12,1±1,41
	II	12,4±1,40	13,0±1,92	
ВСК (М±m, сек)	I	5,4±0,06	5,6±0,08	6,5±0,06
	II	5,5±0,03	6,0±0,02 ¹²	
АЧТВ (М±m, сек)	I	40,2±2,18	40,5±2,24	38,1±2,04
	II	40,0±2,28	40,3±2,40	
МНО (М±m, у.о.)	I	1,2±0,03	1,3±0,05	1,3±0,06
	II	1,3±0,02	1,2±0,06	
Ф (М±m, г/л)	I	6,8±0,10	6,9±0,18	4,7±0,07
	II	6,9±0,09	5,9±0,07 ¹²	
РКС (М±m, %)	I	52,2±1,90	52,7±1,34	52,0±1,12
	II	52,0±1,50	52,3±1,25	
ПГ (М±m, мг/л)	I	0,09±0,006	0,08±0,008	0,08±0,005
	II	0,08±0,004	0,07±0,004	
ПДФ (М±m, мг/л)	I	0,16±0,002	0,15±0,003	0,08±0,004
	II	0,17±0,001	0,12±0,002 ²	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны;

² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Аббревиатуры: ПТИ – протромбиновый индекс, ВРП – время ретракции плазмы, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ТВ – тромбиновое время, ВСК – время свертывания крови, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, МНО – международное нормализационное отношения, Ф – фибриноген, РКС – ретракция кровяного сгустка, ПГ – плазминоген, ПДФ – продукты деградации фибрина.

Напротив, во 2-ой группе были получены статистически значимые отличия между 1-м и 2-м этапами для показателя ВСК. Также, наблюдалось статистически значимое уменьшение концентрации фибриногена.

Величина показателя вязкости крови (табл. 5.22) на фоне стандартного медикаментозного лечения имели слабо выраженную тенденцию к уменьшению, тогда как на фоне гипокситерапии статистически значимо различались не только в рамках одной группы, но и в сравнении с 1-ой группой.

Таблица 5.22

Вязкость крови у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатель вязкости	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Вязкость крови, ед. вязкости	I	19,7±0,08	19,2±0,11	12,1±0,06
	II	19,8±0,03	18,0±0,04 ¹²	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Учитывая выше изложенное, мы оценили морфологические параметры эритроцитов (табл. 5.23).

Таблица 5.23

**Динамика морфологических изменений эритроцитов
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Морфологически параметры эритроцитов	Этапы обсле- дования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Средний объем эритроцитов, fL	I	98,7±1,08 ³	98,3±1,40 ³	88,7±1,32
	II	96,5±1,94 ³	94,6±1,38 ¹²³	
Распределение эритро- цитов по ширине, %	I	17,8±0,90 ³	17,5±0,31 ³	12,8±0,26
	II	17,0±0,24 ³	14,2±0,18 ¹²	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Исходные значения у больных статистически достоверно отличались от группы контроля и свидетельствовали об увеличении размеров эритроцитов. Если в 1-ой группе на фоне стандартного лечения имела место тенденция к уменьшению размеров этих клеток, то во 2-ой группе были получены статистически значимые различия между двумя этапами обследования. Но все равно, полученные показатели на 2-м этапе во 2-ой группе статистически значимо отличались от группы здоровых людей. Распределение эритроцитов у гипертензивных больных СД 2-го типа по ширине статистически значимо превосходили аналогичные значения в контроле и на фоне лечения в 1-ой группе практически не изменяли, в то время, как во 2-ой группе были получены статистически значимые различия в сторону уменьшения величины показателя, причем на 2-м этапе лечения были получены различия и с 1-ой группой. При этом величина распределения эритроцитов по ширине на 2-м этапе статистически уже не различалась с группой здоровых лиц.

При анализе изменений тромбоцитов, оказалось, что их количество и суммарный объем статистически значимо превосходит аналогичные значения у здоровых (табл. 5.24), что является подтверждением высокого тромботического риска у больных СД [85].

Таблица 5.24

**Динамика морфологических изменений тромбоцитов
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Морфологически параметры тромбоцитов	Этапы обслед ования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=47)	1-я (n=45)	
Содержание тромбоцитов, г/л	I II	$345,2 \pm 1,50^2$ $340,5 \pm 1,81^2$	$349,4 \pm 1,85^2$ $341,5 \pm 1,33^{12}$	$298,4 \pm 1,06$
Суммарный объем тромбоцитов, 10^{-2} /л	I II	$0,42 \pm 0,02^2$ $0,40 \pm 0,03^2$	$0,43 \pm 0,05^2$ $0,40 \pm 0,01^2$	$0,31 \pm 0,02$
Распределение тромбо- цитов по ширине, %	I II	$18,6 \pm 0,63^2$ $17,8 \pm 0,29^2$	$18,7 \pm 0,66^3$ $17,6 \pm 0,84^2$	$15,6 \pm 1,19$

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Вместе с тем, если стандартное лечение приводило лишь к незначительному, незначимому снижению морфологических характеристик тромбоцитов, то включение в программу гипокситерапии позволило незначительно, хотя и статистически значимо, снизить только показатель содержания тромбоцитов.

Далее мы проанализировали функциональные параметры адгезии-агрегации тромбоцитов (табл. 5.25).

Таблица 5.25

Динамика адгезивно-агрегационных параметров у гипертензивных больных СД 2-го типа

Параметры адгезии/агрегации	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Степень адгезии тромбоцитов, (%)	I	28,7±0,58	27,4±0,32
	II	29,2±0,13	24,6±0,18 ¹
Время адгезии тромбоцитов, (мин)	I	3,3±0,02	3,2±0,03
	II	3,4±0,03	3,6±0,02 ¹
Скорость адгезии тромбоцитов, (%/мин)	I	0,055±0,002	0,052±0,004
	II	0,058±0,004	0,045±0,006 ¹²
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	I	68,7±0,12	68,1±0,16
	II	68,9±0,08	66,5±0,08 ¹²
Время агрегации тромбоцитов, (мин)	I	2,8±0,03	2,9±0,02
	II	2,8±0,02	3,5±0,05 ¹
Скорость агрегации тромбоцитов, (%/мин)	I	0,031±0,004	0,030±0,003
	II	0,030±0,002	0,027±0,001
Суммарный индекс агрегации тромбоцитов	I	4,8±0,01	4,9±0,02
	II	4,7±0,02	4,1±0,03 ¹²

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Как оказалось, параметры адгезии-агрегации тромбоцитов в 1-ой группе наблюдения не изменялись, а некоторые даже имели тенденцию к увеличению, например, время и скорость адгезии. Напротив, во 2-ой группе между значениями на этапах исследования было получено статистически

достоверное снижение степени адгезии, скорость адгезии, степени агрегации и скорости агрегации тромбоцитов. Степень адгезии и время во 2-ой группе уменьшились, но она на 2-м этапе исследования по-прежнему не отличалась значения в 1-ой группе. Напротив, скорость адгезии во 2-ой группе на 2-м этапе обследования имела статистически достоверные отличия не только от исходного значения, но и от аналогичного значения в 1-ой группе. Время адгезии на фоне комбинированного лечения во 2-ой группе увеличивалось, как по отношению к первоначальному значению, так и по отношению к величине показателя в 1-ой группе на 2-м этапе исследования. Важным, консолидирующим параметром является суммарный индекс агрегации, который в 1-ой группе имел тенденцию к снижению, а во 2-ой в ходе лечения статистически достоверно снизился на 0,8 по отношению к исходной величине и на 0,6 – по отношению к аналогичному значению в 1-ой группе.

Анализируя влияние двух лечебных режимов на параметры активности ангиотензин-альдостероновой системы, можно констатировать, что медикаментозная терапия в 1-ой группе инициировала уменьшение сывороточной концентрации ангиотензина-2 и альдостерона – важных факторов формирования гипертензивного синдрома, задержки жидкости в организме, формирования и прогрессирования сердечной недостаточности и миокардиального фиброза (табл. 5.26).

Таблица 5.26

Динамика активности ангиотензин-альдостероновой системы у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Ангиотензин-2, пмоль/л	I	94,2±3,4	95,7±3,0
	II	92,2±1,2	83,2±1,5 ¹²
Альдостерон, пмоль/л	I	201,2±4,1	198,9±3,2
	II	198,5±0,9	193,3±1,6

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Гипокситерапия как один из компонентов лечения больных 2-ой группы способствовала статистически достоверному уменьшению синтеза ангиотензина-2, причем как в сравнении с группой 1, так и с исходными значениями. Уровень альдостерона при использовании гипокситерапии также, как и в 1-ой группе уменьшался, но более интенсивно.

При использовании метода гипокситерапии было установлено уменьшение концентрации, как адреналина, так и норадреналина, причем статистически значимые отличия в сторону уменьшения получены как в сравнении с исходными значениями, так и с аналогичными показателями при традиционной медикаментозной терапии (табл. 5.27).

Таблица 5.27

**Динамика суточной почечной экскреции катехоламинов у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Катехоламины мочи	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Адреналин мочи, мкг/сутки	I	19,2±1,9	19,8±1,4
	II	19,0±1,0	17,8±1,1 ¹²
Норадреналин мочи, мкг/сутки	I	38,4±1,3	38,2±1,6
	II	37,6±0,9	36,0±0,7 ¹²

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Перейдя к следующему важному патогенетическому механизму формирования гипертензивного синдрома и формирования макро- и микроангиопатических осложнений [103], можно констатировать позитивное влияние гипокситерапии и на функцию сосудистого эндотелия. С одной стороны, мы наблюдали снижение концентрации в крови ЭТ-1 – мощного фактора сосудистого спазма, а с другой, восстановление образования оксида азота – естественного сосудистого вазодилататора (табл. 5.28).

Таблица 5.28

Динамика концентрации вазоактивных веществ в сыворотке крови у гипертензивных пациентов СД 2-го типа

Вазоактивные вещества	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
ЭТ1, пг/мл	I	6,9±0,03	6,8±0,04
	II	6,7±0,01	6,1±0,03 ¹²
ТхА2, нг/мл	I	19,0±1,12	19,4±1,08
	II	18,8±0,70	18,1±0,98
Pgl2, нг/мл	I	35,1±1,02	35,6±1,15
	II	36,5±0,88	37,9±0,70
NO, мкмоль/л	I	2,7±0,04	2,6±0,03
	II	2,8±0,02	3,4±0,02 ¹²
ГМФ, пмоль/мл	I	8,6±0,09	8,5±0,05
	II	8,7±0,03	8,8±0,01

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Кроме того, во 2-ой группе проявилась тенденция снижения концентрации тромбоксана А2 на фоне повышения гуанилатмонофосфата. В 1-ой группе лечение способствовало только тенденции к снижению ЭТ1, ТхА2 и повышению оксида азота и ГМФ.

Как вытекает из таблицы 5.29, динамика концентрации мочевой кислоты в обеих группах имела лишь тенденцию к ее уменьшению.

Таблица 5.29

Динамика концентрации мочевой кислоты крови и величина ее клиренса у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели пуринового обмена	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=47)	1-я (n=45)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	569,2±1,37	560,1±1,42
	II	561,8±1,02	559,9±0,78
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	7,8±1,80	7,6±0,50
	II	7,8±0,23	7,7±0,12

Примечание. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней.

Мы проанализировали основные нежелательные эффекты лечения, которые наблюдались у пациентов на протяжении первых 20-ти дней лечения, когда осуществлялся подбор дозировок и кратности приема, выпаялась титрация лекарственных средств. Как оказалось, артериальная гипотензия имела место в 2 раза чаще во 2-ой группе, и этот феномен поясняется активностью синтеза/высвобождения сосудистым эндотелием оксидаза азота, оказывающего мощное вазодилатирующее воздействие и на фоне приема базисной антигипертензивной терапии, приводящей к избыточному снижению АД (табл. 5.30). Сухой кашель был обусловлен известным эффектом ИАПФ, а пациенты с непереносимостью данного класса препаратов, были переведены на прием сартанов. Транзиторная тахикардия в первые дни использования ИНБГТ имела место у 22% больных 2-ой группы и даже на фоне приема БАБ и/или недигидропиридиновых ритмозамедляющих антагонистов кальция проявляясь за счет первичной реакции организма на гипоксию. В последующем, после формирования адаптации к гипоксии, тахикардальный синдром постепенно нивелировался.

Частота нежелательных эффектов лечения

Показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Транзиторная гипотензия	2(4,3%)	4(8,9%) ¹
Появление сухого кашля	1(2,1%)	1(2,2%)
Транзиторная тахикардия	1(2,1%)	10(22,2%) ¹
Транзиторная гиперазотемия	1(2,1%)	1(2,2%)

Примечание. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

5.2. Отдаленные результаты лечения гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа

Клинические проявления гипертензивного синдрома изменялись в течение всего периода наблюдения (табл. 5.31). Расчеты на 3-м этапе обследования проводились относительно числа выживших через год наблюдения в каждой группе, т.е. 39 и 42. Как оказалось, частота головной боли в 1-ой группе уменьшилась на 14,0% по отношению к исходным значениям и на 1,2% по отношению ко 2-му этапу исследования. Во 2-ой группе аналогичные изменения составили 20,0 и 1,6% соответственно. Различия между группами по частоте данного симптома составили на 3-м этапе 8,4%. Между группами на 3-м этапе, а также, между 2-м и 3-м этапами обследования во 2-ой группе установлены статистически достоверные различия, свидетельствующие о меньшей численности больных во 2-й группе, которые предъявляли жалобы на головную боль.

Таблица 5.31

**Динамика клинических проявлений гипертензивного синдрома у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Клинические проявления гипертензивного синдрома	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Головная боль	I	15(31,9%)	14(31,1%)
	II	9(19,1%) ¹	5(11,1%) ¹²
	III	7(17,9%) ³⁴	4(9,5%) ²³⁴
Транзиторное головокружение	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	3(6,4%) ¹	2(4,4%) ¹
	III	3(7,7%) ³	2(4,8%) ³
Постоянное головокружение	I	2(4,3%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
	III	1(2,6%)	1(2,4%)
Ухудшение/снижение зрения	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	5(10,6%)	4(8,9%)
	III	4(10,3%)	3(7,1%) ³
Сердцебиение	I	24(51,1%)	24(53,3%)
	II	18(38,3%) ¹	22(48,9%) ¹²
	III	13(33,3%) ³⁴	10(23,8%) ²³⁴
Тревога/страх	I	20(42,6%)	21(46,7%)
	II	15(31,9%)	11(24,4%) ¹²
	III	11(28,2%) ³⁴	7(16,7%) ²³⁴
Ощущение перебоев в работе сердца	I	14(29,8%)	13(28,9%)
	II	11(23,4%)	10(22,2%) ¹
	III	10(25,6%) ³	8(19,0%) ²³⁴
Нарушения сна	I	15(31,9%)	15(33,3%)
	II	13(27,6%)	9(20,0%) ¹²
	III	12(30,8%) ³	7(16,7%) ²³⁴
Ортостатические обмороки	I	12(25,5%)	11(24,4%)
	II	9(19,1%)	9(20,0%) ¹
	III	8(20,5%) ³	6(14,3%) ²³⁴

Примечания: 1. — этапы обследования: I — до лечения, II — через 20 дней, III — через год; 2. — на I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно); 3. — на III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно); 4. ¹ — различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² — различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ — различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ — различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Частота как транзиторного, так и постоянного головокружения в обеих группах больных на фоне лечения не изменилась. Во 2-ой группе была тенденция уменьшения частоты снижения зрения на 3,2% по сравнению с 1-ой группой на 3-м этапе обследования. Сердцебиение в группах больных на 3-м этапе наблюдалось на 17,8 и 29,5% соответственно меньше, чем на 1-м в сравнении со 2-ым. Различия между 2-м и 3-м этапами для этого же симптома составила 5,0 и 25,1% соответственно. Во 2-ой группе получены статистические различия по результатам лечения на 3-м этапе как по отношению к 1-ой группе, так и 2-му этапу во 2-ой группе. Следует отметить, что если во 2-ой группе на 2-м этапе частота сердцебиения превосходила 1-ю группу, то через год соотношение кардинально изменилось в пользу более низкой частоты этого симптома во 2-ой группе.

В последующем, после формирования долгосрочной адаптации к гипоксии, поддерживаемой повторными курсами ИНБГТ, тахикардальный синдром не только нивелировался, но и существенно уменьшился по сравнению с группой сравнения. Частота тревоги/ страха за год существенно снизилась. Так, в 1-ой группе на 14,4% по сравнению с исходными данными, а во 2-ой – 30% соответственно. Ощущение перебоев в работе сердца уменьшилось в группах больных по сравнению с исходными значениями на 4,2 и 9,9% соответственно. Величина этого показателя во 2-ой группе статистически различалась как с аналогичным показателем в 1-ой группе, так и с показателем этого признака в этой же группе на 1-м и 2-м этапе. Частота нарушений сна в 1-ой группе уменьшилась незначительно – на так же уменьшилась в группах больных на 5,0%, тогда как во 2-ой – на 16,6%. При этом для величины данного показателя во 2-ой группе на 3-м этапе были получены статистически значимые различия как 1 этапом обследования, так и с аналогичным значением в 1-ой группе на 3-м этапе. Частота ортостатических обмороков сократилась в группах наблюдения на 3-м этапе по сравнению с 1-м на 5,0 и 10,1% соответственно. Для данного признака/симптома во 2-ой группе были получены статистически

достоверные различия как с аналогичным показателем в 1-ой группе, так и с показателями в этой же группе, но с 1-м и 2-м этапами.

В таблице 5.32 приведены результаты динамического изменения частоты и типов гипертензивных кризов на 3-х этапах лечения.

Таблица 5.32

**Динамика типов гипертензивных кризов у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Типы гипертензивных кризов	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Неосложненный	I	11(23,4%)	10(22,2%)
	II	8(17,0%) ¹	5(11,1%) ¹²
	III	6(15,4%) ³⁴	2(4,7%) ²³⁴
Осложненный: -носовое кровотечение -пароксизм фибрилляции предсердий	I	8(17,0%)	7(15,6%)
	II	7(15,6%)	4(8,9%)
	III	5(12,8%) ³⁴	2(4,8%) ²³⁴
	I	6(12,8%)	5(11,1%)
	II	5(10,6%)	2(4,4%) ¹²
	III	3(7,7%) ³⁴	-
	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	2(4,4%)
	III	2(4,3%)	2(4,8%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Как оказалось, включение в лечебную программу гипокситерапии способствовало постепенному и статистически значимому снижению частоты неосложненных кризов на 17,5% по сравнению с исходными данными и на 10,7% по сравнению с аналогичной величиной в 1-ой группе на 3-м этапе.

Частота осложненных кризов так же литически уменьшалась, однако не столь интенсивно, чем неосложненных. Как оказалось, регресс частоты этого криза в 1-ой группе за год наблюдения составил 4,2, тогда как во 2-ой – 10,8% соответственно (различия статистически достоверны как по результатам лечения, так и между группами сравнения). Частота носовых кровотечений в 1-ой группе в течение года снизилась на 5,1%, тогда как во 2-ой – на 11,1%. К 3-му этапу обследования во 2-ой группе пациентов с носовыми кровотечениями не было. Лечение не оказывало влияния на частоту пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

Изучение динамики нарушений ритма сердца под влиянием двух режимов лечения показало, что в 1-ой группе частота наджелудочковой экстрасистолии снизилась на 10,6% по сравнению с исходными данными (табл. 5.33).

Таблица 5.33

**Динамика нарушений сердечного ритма
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Наджелудочковая экстрасистолия	I	17(36,2%)	17(37,8%)
	II	13(27,6%) ¹	13(28,9%) ¹
	III	10(25,6%) ³⁴	5(11,9%) ²³⁴
Желудочковая экстрасистолия	I	13(27,7%)	14(31,1%)
	II	12(25,5%)	12(26,7%) ¹
	III	14(35,8%) ³	11(26,2%) ²
Пароксизмы фибрилляции предсердий	I	4(8,5%)	3(6,7%)
	II	3(6,4%)	2(4,4%)
	III	3(7,7%)	2(4,8%)

Продолж.табл. 5.34

Синусовая тахикардия	I	25(53,2%)	26(57,8%)
	II	19(40,4%) ¹	23(51,1%) ¹²
	III	12(30,7%) ³⁴	9(21,4%) ²³⁴
Синусовая брадикардия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)
	III	2(5,1%)	3(7,1%)
Синусовая аритмия	I	10(21,3%)	11(24,4%)
	II	8(17,0%) ¹	8(17,8%) ¹
	III	7(17,9%) ³	6(14,3%) ³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

При этом были получены статистически достоверные различия как по сравнению с результатами лечения на 1-м, так и 2-м этапах. Регрессирование частоты данной аритмии у представителей 2-ой группы происходило более интенсивно. Различия в этой группе между частотой наджелудочковой аритмии на 1-м этапе составили 25,9%, а в сравнении со 2-м – на 17,0%. Так же, были получены статистически достоверные различия между группами на 3-м этапе лечения с разницей в 13,7%. Воздействие терапии на частоту желудочковой экстрасистол по сравнению с наджелудочковой оказалось менее эффективным. Так, в 1-ой группе наблюдения различия между 1-м и 3-м этапами лечения составили 8,1%, а между 2-м и 3-м – 10,3%. Если между 1-м и 2-м этапами обследования наблюдалась тенденция снижения частоты этой аритмии, то между 2-м и 3-м, напротив, увеличение. Напротив, во 2-ой группе больных на протяжении всего исследования наблюдалось постепенное уменьшение частоты наджелудочковой экстрасистол. Причем, если между 1-м и 2-м были получены статистически значимые

различия с разницей в 4,4%, то в последующем регрессирование замедлилось, а различия между 1-м и 3-м этапами составили всего 0,05%. Проводимое лечение не оказывало влияния на частоту фибрилляции предсердий ни в одной из групп. Как медикаментозное, так и комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение оказывало значимое воздействие на частоту синусовой тахикардии. Если в 1-ой группе различия данного признака между 1-м и 3-м этапами составили 12,8%, то во 2-ой группе – 36,4%. При этом различия частоты между группами на 3-м этапе были высоко достоверными, а в процентном выражении они разнились 9,3%. Как было показано нами ранее, достижение длительной/устойчивой адаптации к состоянию гипоксии проявляется трансформацией от тахикардии к нормокардии, а у ряда пациентов – в брадикардию. Именно эта закономерность и демонстрируется полученными результатами. К тому же, частота больных с брадикардией во 2-ой группе имела тенденцию к увеличению на 2,7% по сравнению с исходными данными, хотя статистически достоверной разницы между группами по результатам лечения не получено. Влияние лечения на частоту синусовой аритмии в группах наблюдения было однонаправленным, хотя и более выраженным во 2-ой группе. Так, если в 1-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами обследования составили 3,4%, то во 2-ой группе – 10,1% (различия на 3-м этапе составили 6,7%).

В таблице 5.34 представлена динамика желудочковых нарушений ритма на фоне двух режимов лечения. Как оказалось, уменьшение частоты желудочковой экстрасистолии 1 класса происходило активно в обеих группах с разницей с исходными значениями в 3,7 и 17,4% соответственно. Как следует из табличных данных, гипокситерапия как компонент комплексного лечения способствовала потенцированию эффектов базисного медикаментозного лечения. Интенсивность уменьшения желудочковой экстрасистолии по отношению к 2 классу было менее выраженным.

Таблица 5.34

**Динамика классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в
модификации Ryan M. у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Классы	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
1	I	9(19,1%)	10(22,2%)
	II	7(14,9%) ¹	6(13,3%) ¹
	III	6(15,4%) ³	2(4,8%) ²³⁴
2	I	7(14,9%)	8(17,8%)
	II	6(12,8%)	5(11,1%) ¹
	III	5(12,8%) ³	4(9,5%) ³
3	I	5(10,6%)	5(11,1%)
	II	4(10,6%)	4(8,9%)
	III	4(10,3%) ³	3(7,1%) ³
4А	I	1(2,1%)	1(2,2%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
	III	1(2,6%)	1(2,4%)

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Так, в 1-ой группе тенденционная разница между 1-м и 3-м этапами составила 2,1, а во 2-ой группе – 8,3%. Еще менее эффективно лечение влияло на частоту класса 3 с разницей между 1-м и 3-м этапами 0,3 и 4,0% соответственно. При этом лечение не оказывало влияния на частоту 4А класса. Таким образом, гипокситерапия потенцирует антиаритмические эффекты медикаментозной терапии, однако ее воздействие ограничивается желудочковой экстрасистолией невысоких градаций.

Таблица 5.35 содержит показатели структурно-функционального состояния сердца в динамике продолжительного наблюдения.

Таблица 5.35

Динамика структурно-функциональных показателей сердца у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
ЛПр, см	I	4,63±0,04	4,68±0,05
	II	4,60±0,01	4,22±0,02 ¹²
	III	4,56±0,02	4,06±0,03 ²³⁴
МЖПд, см	I	1,30±0,02	1,29±0,03
	II	1,30±0,04	1,30±0,06
	III	1,31±0,05	1,29±0,01
ЗСЛЖд, см	I	1,13±0,05	1,15±0,04
	II	1,14±0,02	1,14±0,05
	III	1,16±0,04	1,13±0,02
ППр, см	I	3,88±0,04	3,87±0,03
	II	3,81±0,02	3,80±0,05
	III	3,78±0,05	3,65±0,01
Диаметр НПВ, см	I	2,36±0,01	2,34±0,02
	II	2,34±0,02	2,32±0,03
	III	2,32±0,01	2,31±0,04
ΔS ЛШ, %	I	36,0±1,18	36,1±1,12
	II	36,2±1,05	36,2±1,49
	III	36,4±1,52	36,5±1,20
КСО, мл	I	42,39±1,22	42,05±1,19
	II	42,35±1,50	42,10±1,36
	III	42,36±1,34	42,05±1,80
КДО, мл	I	121,8±1,50	122,1±1,06
	II	121,5±1,85	121,8±1,20
	III	121,2±1,44	121,0±1,56
УО, мл	I	80,4±1,14	80,9±1,16
	II	80,6±1,62	80,4±1,30
	III	80,2±1,29	80,0±1,08
ФВ, %	I	63,9±2,24	64,2±2,36
	II	63,8±2,40	64,0±2,06
	III	67,9±1,15	64,6±1,29 ²

Систолическое давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	I	22,4±0,02	21,9±0,05
	II	22,0±0,06	21,7±0,03
	III	22,8±0,04	22,1±0,02

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Изменения в процессе лечения касались, прежде всего, размеров левого предсердий. Если в 1-ой группе имела место тенденция его уменьшения при сравнении результатов лечения на 1-м и 3-м этапах на 0,07, то во 2-ой группе процесс регрессирования левосторонней атриодилатации происходил гораздо более активно с разницей в 0,62%.

Имела место тенденция уменьшения размеров и правого предсердий, более выраженная во 2-ой группе. При этом толщина МЖП, ЗСЛЖ, давление крови в легочной артерии, объемные показатели гемодинамики и параметры систолической функции левого желудочка не претерпели значимых изменений.

Как следует из таблицы 5.36, в течение года существенно увеличилась частота утолщения митрального клапана, достигнув 100% отметки в 1-ой группе и 97,6% – во 2-ой. Имела место аналогичная негативная тенденция при исследовании аортального клапана (23,1 и 21,4% соответственно). У 38,5% больных 1-ой групп и 35,7% – 2-ой получены эхокардиографические признаки атеросклероза аорты. Проявления клапанной патологии, обусловленной кардиосклеротическими и атеросклеротическими процессами, негативно сказалось и на частоте митральной регургитации,

которая была зафиксирована у 38,5% представителей 1-ой и у 26,2% представителей 2-ой группы.

Таблица 5.36

**Динамика структурных изменений сердца у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Утолщение митрального клапана	I	36(76,6%)	35(77,8%)
	II	36(76,6%)	35(77,8%)
	III	39(100,0%) ³⁴	41(97,6%) ³⁴²
Утолщение аортального клапана	I	7(14,9%)	7(15,6%)
	II	7(14,9%)	7(15,6%)
	III	9(23,1%) ³⁴	9(21,4%) ³
Атеросклероз аорты	I	12(25,5%)	13(28,9%)
	II	12(25,5%)	13(28,9%)
	III	15(38,5%) ³⁴	15(35,7%) ³⁴
Митральная регургитация	I	16(34,0%)	16(35,6%)
	II	15(31,9%)	14(31,1%) ¹
	III	15(38,5%)	11(26,2%) ³⁴²
Дилатация левого предсердия	I	38(80,9%)	39(86,7%)
	II	37(78,7%)	35(77,8%) ¹²
	III	36(92,3%) ³	32(76,2%) ³⁴²
Гипертрофия МЖП	I	22(46,8%)	23(51,1%)
	II	22(46,8%)	23(51,1%)
	III	24(61,5%) ³	23(54,8%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	26(55,3%)	25(55,6%)
	II	26(55,3%)	25(55,6%)
	III	28(71,8%) ³	25(59,5%) ²
Гипертрофия левого желудочка	I	33(70,2%)	32(71,1%)
	II	33(70,2%)	32(71,1%)
	III	37(94,9%) ³⁴	33(78,6%) ²
Дилатация левого желудочка	I	5(10,7%)	6(13,3%)
	II	5(10,7%)	6(13,3%)
	III	8(20,5%) ³⁴	6(14,3%) ²

Диастолическая дисфункция	I	39(82,9%)	38(84,4%)
	II	39(82,9%)	38(84,4%)
	III	39(100,0%)	31(73,8%) ²³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

В 1-ой группе получены результаты, указывающие на увеличение частоты дилатации левого предсердия (относительно 1-го этапа на 11,4%). Во 2-ой группе частота, напротив, снижалась на 10,5% относительно исходного этапа обследования. Следует подчеркнуть увеличение частоты гипертрофического процесса, который наблюдался в 1-ой группе. Так, различия частоты гипертрофии МЖП между 1-й и 3-м этапами составили 14,7%, тогда как во 2-ой – всего 3,7%. Разница показателей гипертрофии ЗСЛЖ между 1-м и 3-м этапами составила для представителей групп больных 16,5 и 3,9% соответственно. Как вытекает из табличных результатов, если в 1-ой группе наблюдалось прогрессирование гипертрофического процесса, то во 2-ой – тенденция к его торможению. Частота ГЛЖ в группах больных так же были разными. Так, если в 1-ой группе на финальном этапе исследования частота составила 94,9%, то во 2-ой – 78,6%. Различия между 1-м и 3-м этапами в группах больных составили 24,7 % и 7,5% соответственно. В 1-ой группе частота дилатации левого желудочка на 3-м этапе обследования оказалась статистически достоверно выше, чем исходные значения. Напротив, во 2-ой группе частота данного признака оставалась без динамики. Результатом и, одновременно, одним из

проявлений процессов миокардиального ремоделирования является нарушения диастолических параметров левого желудочка, которые на являются следствием избыточного фиброзирование мышцы, утраты эластичности и увеличения жесткости [152]. На ранних этапах формирования ХСН данная стадия во многих случаях является малосимптомной, часто ее можно обнаружить исключительно при ЭхоКГ-исследовании. Однако, в последующем, по мере присоединения систолических нарушений, появляются симптомы классической сердечной недостаточности. К концу периода годичного наблюдения 100% больных 1-ой группы имели диастолические нарушения. Во 2-ой группе частота данного признака равнялась 73,8%. По нашему мнению, динамика диастолической дисфункции в 1-ой группе является отображением прогрессирующего кардиосклеротического и атеросклеротического процесса.

Проанализированные результаты подтверждаются данными, с приведенными в таблице 5.37.

Таблица 5.37

Динамика частоты вариантов диастолической дисфункции у гипертензивных больных СД 2-го типа

Варианты	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я	2-я
Релаксационный	I	24(61,5%)	23(60,5%)
	II	25(64,1%)	27(71,0%) ¹²
	III	28(87,5%) ³⁴	27(87,1%) ³
Псевдонормальный	I	11(28,2%)	10(26,3%)
	II	10(25,6%)	6(15,8%) ¹²
	III	9(23,1%) ³	2(6,5%) ²³⁴
Рестриктивный	I	4(10,3%)	5(13,2%)
	II	4(10,3%)	5(13,2%)
	III	4(10,3%)	2(6,5%) ²³⁴

Примечания: 1. – Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год; 2. – На каждом этапе обследования представлен % по отношению к общему числу больных с диастолической дисфункцией; 3. – ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Оказалось, что в 1-ой группе больных наблюдается увеличение релаксационных нарушений.

Различия между 1-м и 3-м этапами в группах наблюдения составили 26,0% и 26,6% соответственно, что обусловлено перераспределением пациентов из категории псевдонормального, а во 2-ой группе и рестриктивного типов. Именно по этой причине частота псевдонормального типа снизилась между 1-м и 3-м этапами в группах больных на 5,1 и 19,8% соответственно, а различия между группами оказались высоко достоверными и составили 16,6%. Только во 2-ой группе на 6,7% уменьшилась частота рестриктивного типа, в то время как в 1-ой – осталась без изменений.

Относительно процессов миокардиального ремоделирования, целесообразно остановиться на геометрических вариантах левого желудочка и проследить историю их развития (табл. 5.38).

В процессе динамического наблюдения отмечено статистически значимое увеличение частоты концентрического ремоделирования во 2-й группе больных на 3,4% по отношению к исходным значениям и снижение концентрической гипертрофии на 12,2%. В 1-ой группе на 4,3% уменьшилась частота эксцентрической гипертрофии при неизменном значении во 2-ой группе. Важным является динамика нормальной геометрии. Так, если в 1-ой группе частота на 3-м этапе в сравнении с 1-м на половину снизилась, то во 2-ой группе за аналогичный промежуток времени, напротив, увеличилась на 8,6%.

Таблица 5.38

Динамика частоты геометрических вариантов левого желудочка у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Концентрическое ремоделирование	I	6(12,8%)	7(15,6%)
	II	6(12,8%)	7(15,6%)
	III	5(12,8%)	8(19,0%) ¹²³

Продолж.табл.5.38

Концентрическая гипертрофия	I	29(61,7%)	28(62,2%)
	II	29(61,7%)	28(62,2%)
	III	29(74,4%)	21(50,0%) ¹²³
Эксцентрическая гипертрофия	I	2(4,3%)	1(2,2%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%)
	III	-	1(2,4%)
Нормальная геометрия	I	10(21,3%)	9(20,0%)
	II	10(21,3%)	9(20,0%)
	III	5(12,8%) ²³	12(28,6%) ¹²³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Представленные результаты свидетельствуют о частичной обратимости миокардиального ремоделирования. Причем, во 2-ой группе наблюдался частичный регресс концентрической гипертрофии и увеличение за счет этого численно пациентов с нормальной геометрией.

Динамика суточных колебаний АД на этапах обследования приведена в таблице 5.39.

Таблица 5.39

**Динамика основных показателей суточной вариабельности
артериального давления у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Среднесуточное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	I	177,8±2,1	175,2±1,9
	II	170,2±2,0 ¹	166,4±1,5 ¹²
	III	141,2±1,8 ³⁴	130,5±2,2 ²³⁴
Среднесуточное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	I	110,2±2,8	113,1±2,0
	II	108,6±2,2	102,2±1,7 ¹²
	III	100,2±2,0 ³	92,2±1,5 ²³⁴

Продолж.табл.5.39

Среднедневное систолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	160,1 \pm 1,9	162,7 \pm 2,0
	II	158,3 \pm 1,4	153,3 \pm 1,8 ¹
	III	143,2 \pm 1,3 ³⁴	125,8 \pm 1,7 ²³⁴
Среднедневное диастолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	100,1 \pm 1,3	101,2 \pm 1,9
	II	99,4 \pm 1,2	98,1 \pm 1,8
	III	92,2 \pm 2,0 ³	88,6 \pm 1,6 ³⁴
Средненочное систолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	169,1 \pm 2,8	170,1 \pm 2,5
	II	165,5 \pm 2,3	160,1 \pm 2,1 ¹
	III	148,9 \pm 0,7 ³⁴	138,2 \pm 2,2 ²³⁴
Средненочное диастолическое АД, $M \pm m$, мм рт. ст.	I	86,4 \pm 1,3	85,0 \pm 1,6
	II	86,9 \pm 1,1	87,7 \pm 1,2
	III	87,2 \pm 1,5	81,5 \pm 1,8 ²³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Как оказалось, в процессе годичного лечения среднесуточное систолическое АД снизилось в группах наблюдения по отношению к исходным значениям на 36,6 и 44,7 мм рт.ст. соответственно. Различия по результатам лечения между группами оказались статистически значимыми и составили 10,7 мм рт.ст. Среднесуточное диастолическое АД изменялось в меньшей степени. Его величина снизилась по сравнению с инициальным измерением на 10 и 20,9 мм рт.ст. соответственно. Различия между группами составили 8,0 мм рт.ст. Среднедневное систолическое более активно, чем другие параметры изменения АД отреагировало на лечение. По нашему мнению, это обусловлено особенностями суточной вариабельности АД с преобладанием ночной гипертензии. Регресс в группах по сравнению с исходными значениями составил 16,9 и 36,9 мм рт.ст. соответственно.

Различия на 3-м этапе между группами составили 17,4 мм рт.ст. Среднедневное диастолическое АД так же было в большей степени подвергнуто позитивным изменениям, поскольку в группах больных наблюдался довольно значимый регресс по сравнению с первоначальными цифрами на 7,9 и 12,6 мм рт.ст. соответственно.

Средненочное систолическое в меньшей степени «реагировало» на лечение. Так, если в 1-ой группе регресс по сравнению с начальными цифрами до лечения составил 20,2, то во 2-ой – 31,9 мм рт.ст. Различия между группами на 3-м этапе составили 10,2 мм рт.ст. Динамика средненочного диастолического в 1-ой группе отсутствовала. Во 2-ой группе различия оказались достоверно ниже, как по сравнению с исходными, так и по сравнению с аналогичным значением в 1-ой группе. Различия до и после лечения составили 0,8 и 3,5 мм рт.ст. Только в 1-ой группе частота увеличилась, а во 2-ой статистически достоверно снизилась. Представленные данные подтверждают преимущественно ночной характер АГ. В 1-ой группе не были достигнуты оптимальные цифры АД, хотя тенденция снижения АД прослеживалась отчетливо. Лечение у представителей 2-ой группы позволило оптимизировать в большей степени дневные показатели АД и достичь их целевых значений с учетом наличия СД.

Суточный ритм АД так же подвергся изменениям. Как оказалось, в обеих группах больных наблюдалось увеличение численности пациентов с Dipper-типом (табл. 5.40).

Таблица 5.40

**Динамика типов суточной вариабельности АД у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Dipper	I	5(10,6%)	6(13,3%)
	II	5(10,6%)	8(17,8%) ¹
	III	8(20,5%) ³	13(30,9%) ²³⁴

Non-dipper	I	17(36,2%)	16(35,6%)
	II	20(42,6%) ¹	21(46,7%) ¹
	III	22(56,4%) ³	25(59,5%) ²³⁴
Over-dipper	I	3(6,4%)	2(4,4%)
	II	2(4,3%)	3(6,7%)
	III	-	1(2,4%)
Night-peaker	I	22(46,8%)	21(46,7%)
	II	20(42,6%) ¹	13(28,9%) ¹
	III	9(23,1%) ³⁴	3(7,1%) ²³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Но если в 1-ой группе это были тенденционные проявления с разницей между 1-м и 3-м этапами в 9,9%, то во 2-ой между указанными этапами получены статистически значимые различия с разницей 17,6%. По величине данного показателя между группами на 3-м этапе получены статистически значимые различия – 10,4%.

Интенсивность роста численности Non-dipper пациентов было выше. Так, если в 1-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами равнялись 20,2%, то во 2-ой за годичный промежуток времени – 23,9%. Увеличение данных типов вариабельности АД происходило за счет уменьшения главным образом прогностически неблагоприятного Night-peaker-типа, в 1-ой группе за весь период наблюдения на 23,7, а во 2-ой – 39,6% соответственно. Различия между группами по величине Night-peaker типа вариабельности высоко достоверно и составляет 16,0%. Частота Over-dipper за год наблюдения

редуцировалась до полного исчезновения в 1-ой группе и минимизировалась до 2,4% во 2-ой.

Гипокситерапия, основной антигипертензивный эффект которой базируется на восстановлении/активации синтеза вазодилатора оксида азота, благоприятно влияла на величину ОПСС (табл. 5.41). Различия в каждой из групп между 1-м и 3-м этапами составили 10,1 и 68,3 соответственно.

Таблица 5.41

Динамика ОПСС у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатель	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=39)	2-я (n=42)	
ОПСС	I	1632,4±11,8	1639,7 ±13,5	891,4±9,4
	II	1640,2±10,1	1605,8±10,9 ¹²	
	III	1622,3±9,4	1571,4±8,8 ²³⁴	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Различия между группами наблюдения составили 50,9. Если в 1-ой группе такая динамика представлена лишь тенденцией к уменьшению, то во 2-ой статистически значимым регрессом, свидетельствующим об уменьшении периферического сосудистого спазма как применительно к артериям среднего, так и мелкого калибра.

Изучение липидных параметров сыворотки крови продемонстрировало статистически значимое снижение уровня ОХ в 1-ой группе больных между

1-м и 3-м этапами наблюдения (различия составили 1,0) (табл. 5.42). Аналогичная тенденция имела место и во 2-ой группе с разницей между аналогичными этапами 1,0. Вместе с тем, в обеих группах целевые значения ОХ достигнуты не были. Значения лишь приблизились к целевым в этой группе на 3-м этапе исследования. Уровень ТГ редуцировал более интенсивно.

Таблица 5.42

**Динамика некоторых показателей липидограммы крови у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Липиды крови	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
ОХ (ммоль/л)	I	5,8±0,03	5,6±0,04
	II	5,5±0,02	5,5±0,03
	III	4,8±0,01 ²	4,6±0,02 ²
ТГ (ммоль/л)	I	4,1±0,08	4,2±0,06
	II	4,1±0,03	4,2±0,05
	III	3,7±0,04	2,2±0,02 ¹²³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Так, если в 1-ой группе имело место тенденция к снижению (разница между 1-м и 3-м этапами 0,4), то во 2-ой различия в результате лечения приобрели уже характер статистически достоверных, а разница между аналогичными этапами составила 2,0. Вместе с тем, исходная гипертриглицеридемия на фоне двух режимов лечения имела лишь тенденцию, приближающую ее уровень к аналогичному у здоровых людей.

Частота достижения оптимальных (целевых) значений липидограммы у больных составила 46,15 и 57,14 с тенденцией преобладания у представителей 2-ой группы (рис. 5.2). Относительно здоровых людей, то различия между больными и здоровыми через год наблюдения составили 27,1 и 16,1% соответственно.

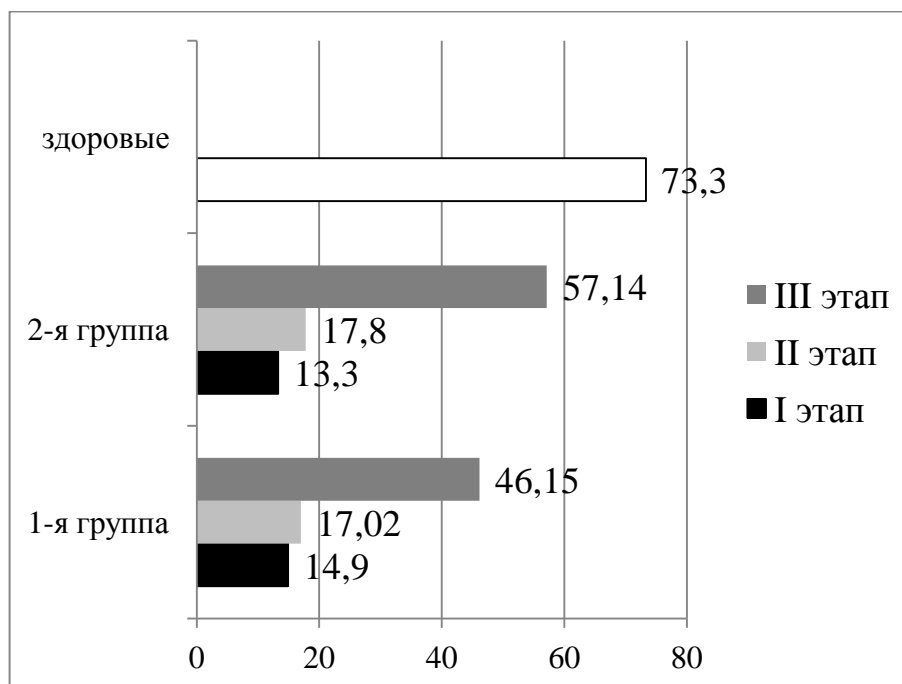


Рис. 5.2. Динамика частоты достижения целевых значений показателей липидограммы у гипертензивных больных СД 2-го типа и у здоровых.

Динамика показателей углеводного обмена продемонстрировала тенденцию снижения уровня инсулина, глюкозы, НвА1С и С-пептида в 1-ой группе. Величина индекса НОМА на 3-м этапе имела статистически достоверные отличия от стартовых значений. Во 2-ой группе наблюдения концентрация инсулина статистически достоверно снизилась как по отношению к исходным величинам, так и в сравнении с аналогичным значением в 1-ой группе на 3-м этапе исследования. Аналогичная тенденция проявлялась для С-пептида, уровня глюкозы крови натощак, в меньшей степени – для индекса НОМА (табл. 5.43).

Таблица 5.43

**Динамика показателей углеводного обмена у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Инсулин, мкЕд/мл	I	30,19±1,22	31,03±1,54
	II	28,85±0,45	27,15±0,94 ¹
	III	27,11±0,11	25,54±0,08 ²³
С-пептид, нг/мл	I	3,20±0,03	3,29±0,04
	II	3,13±0,04	3,02±0,02
	III	3,01±0,02	2,89±0,03 ²³⁴
Глюкоза, ммоль/л	I	6,42±0,01	6,41±0,02
	II	6,40±0,02	6,21±0,03
	III	6,21±0,03	5,75±0,04 ²³⁴
HbA1C, %	I	6,74±0,12	6,66±0,10
	II	6,69±0,18	6,60±0,05
	III	6,27±0,08	6,03±0,04 ³⁴
Индекс НОМА	I	3,08±0,08	3,02±0,01
	II	2,96±0,09	2,95±0,04
	III	2,88±0,06 ³	2,71±0,01 ³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Изменений величин ПТИ, АЧТВ, и МНО в обеих группах наблюдения не происходило (табл. 5.44).

Таблица 5.44

**Динамика некоторых коагуляционных показателей
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
ПТИ (М±m)	I	88,7±0,17	87,9±1,13
	II	88,6±0,19	87,1±0,42
	III	88,2±0,13	87,0±0,09

АЧТВ (М±m, сек)	I	40,2±2,18	40,5±2,24
	II	40,0±2,28	40,3±2,40
	III	40,9±1,56	40,1±1,25
МНО (М±m, у.о.)	I	1,2±0,03	1,3±0,05
	II	1,3±0,02	1,2±0,06
	III	1,3±0,01	1,3±0,04
Ф (М±m, г/л)	I	6,8±0,10	6,9±0,18
	II	6,9±0,09	5,9±0,07 ¹²
	III	6,0±0,03	5,2±0,06 ²³
ПДФ (М±m, мг/л)	I	0,16±0,002	0,15±0,003
	II	0,17±0,001	0,12±0,002 ²
	III	0,14±0,003	0,09±0,001 ²³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны.
5. Аббревиатуры: ПТИ – протромбиновый индекс, ВРП – время ретракции плазмы, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ТВ – тромбиновое время, ВСК – время свертывания крови, АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время, МНО – международное нормализационное отношения, Ф – фибриноген, РКС – ретракция кровяного сгустка, ПГ – плазминоген, ПДФ – продукты деградации фибрина.

Мы отметили тенденцию к снижению концентрации фибриногена и ПДФ между 1-м и 3-м этапами обследования в 1-ой группе и статистически значимое во 2-ой. Полученные результаты во 2-ой, по нашему мнению, отражают меньший риск тромботических осложнений.

Вязкостные параметры в 1-ой группе на фоне традиционного лечения имели статистически достоверные различия между 2-м и 3-м этапами обследования (табл. 5.45).

Динамика вязкости крови у гипертензивных больных СД 2-го типа

Показатель вязкости	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=39)	2-я (n=42)	
Вязкость крови, ед. вязкости	I	19,7±0,08	19,2±0,11	12,1±0,06
	II	19,8±0,03	18,0±0,04 ¹²	
	III	17,6±0,04 ³	15,3±0,03 ²³⁴	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Во 2-ой группе данный показатель так же уменьшился как по сравнению с начальным уровнем, так и 2-м этапом исследования. Интенсивность его снижения во 2-ой группе была более выраженной и на финальном этапе исследования статистически достоверные различия между группами равнялись 2,3 ед. вязкости. Вместе с тем, полученные результаты через год наблюдения, так и не достигли аналогичных значений в контрольной группе. Сохраняющиеся, хотя и в меньшей степени, чем изначально, признаки гипервязкости крови являются важным и в полной мере нескорректированным фактором риска артериальных тромбозов.

Изучение морфологических изменений эритроцитов в динамика годичного наблюдения показало тенденцию к уменьшению размеров клеток в 1-ой группе и снижение распределение их по ширине (табл. 5.46).

Во 2-ой группе установлено статистически значимое отличие в сторону уменьшения, как размеров эритроцитов, так и их распределения по ширине, как при сравнении 1-2 этап, так и 2-2 и 1-3. По нашему мнению, результатом

такого эффекта, отличимого от группы сравнения, является достижение длительной адаптации к гипоксии, поддерживаемой повторными курсами ИНБГТ.

Таблица 5.46

**Динамика морфологических изменений эритроцитов
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Морфологически параметры эритроцитов	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Средний объем эритроцитов, fL	I	98,7±1,08	98,3±1,40
	II	96,5±1,94	94,6±1,38 ¹²
	III	93,1±0,24	90,1±0,54 ³⁴
Распределение эритроцитов по ширине, %	I	17,8±0,90	17,5±0,31
	II	17,0±0,24	14,2±0,18 ¹²
	III	16,1±0,87	13,7±0,55 ³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

В таблице 5.47 приведены результаты изучения морфологических особенностей тромбоцитов на фоне продолжительного периода наблюдения при использовании двух режимов лечения.

Таблица 5.47

**Динамика морфологических изменений тромбоцитов
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Морфологически параметры тромбоцитов	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Содержание тромбоцитов, г/л	I	345,2±1,50	349,4±1,85 ²
	II	340,5±1,81	341,5±1,33 ¹²
	III	335,1±0,33	330,6±0,28 ²³⁴

Продолж.табл.5.47

Суммарный объем тромбоцитов, $10^{-2}/л$	I	$0,42 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,05$
	II	$0,40 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,01$
	III	$0,37 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02^{23}$
Распределение тромбоцитов по ширине, %	I	$18,6 \pm 0,63$	$18,7 \pm 0,66$
	II	$17,8 \pm 0,29$	$17,6 \pm 0,84$
	III	$17,0 \pm 0,17$	$16,5 \pm 0,13$

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Как следует из таблицы, в 1-ой группе содержание тромбоцитов, их суммарный объем и распределение клеток по ширине уменьшалось этап за этапом, но при этом мы не получили статистически достоверных отличий. Напротив, во 2-ой группе статистически достоверные различия были получены для показателя содержания тромбоцитов как по сравнению с 1-м и 2-м этапами, так и по сравнению с 1-ой группой. Лечение во 2-ой группе больных в меньшей степени повлияло на суммарный объем тромбоцитов.

Относительно влияния на распределение тромбоцитов по ширине, то во 2-ой группе, так же, как и в 1-ой имела место тенденция снижения величины данного показателя, хотя финальные значения и оказались несколько ниже (на 0,5%), чем при стандартном лечении.

Исследование адгезивных параметров (табл. 5.48) показало, что в 1-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами исследования для показателя степени адгезии тромбоцитов составляет 2,1. Напротив, во 2-ой группе аналогичная величина равняется 5,6%. По результатам лечения различия данного показателя между группами составили 4,8%, что статистически

различает полученные показатели в сторону значимого уменьшения у представителей 2-ой группы.

Таблица 5.48

Динамика адгезивно-агрегационных параметров у гипертензивных больных СД 2-го типа

Параметры адгезии/агрегации	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Степень адгезии тромбоцитов, (%)	I	28,7±0,58	27,4±0,32
	II	29,2±0,13	24,6±0,18 ¹
	III	26,6±0,18	21,8±0,08 ²³⁴
Время адгезии тромбоцитов, (мин)	I	3,3±0,02	3,2±0,03
	II	3,4±0,03	3,6±0,02 ¹
	III	3,7±0,01	4,3±0,04 ²⁴
Скорость адгезии тромбоцитов, (%/мин)	I	0,055±0,002	0,052±0,004
	II	0,058±0,004	0,045±0,006 ¹²
	III	0,062±0,003	0,069±0,007 ²³
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	I	68,7±0,12	68,1±0,16
	II	68,9±0,08	66,5±0,08 ¹²
	III	67,7±0,06	62,8±0,05 ²³⁴
Время агрегации тромбоцитов, (мин)	I	2,8±0,03	2,9±0,02
	II	2,8±0,02	3,5±0,05 ¹
	III	3,0±0,01	3,9±0,02 ²
Скорость агрегации тромбоцитов, (%/мин)	I	0,031±0,004	0,030±0,003
	II	0,030±0,002	0,027±0,001
	III	0,025±0,001	0,020±0,006 ³
Суммарный индекс агрегации тромбоцитов	I	4,8±0,01	4,9±0,02
	II	4,7±0,02	4,1±0,03 ¹²
	III	4,4±0,03	3,9±0,02 ²³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Величина времени адгезии тромбоцитов в 1-ой группы на протяжении года наблюдения постепенно увеличивалась, однако статистически не значимо по отношению к исходным параметрам. Во 2-ой группе имело место более интенсивное увеличение, что позволило получить статистически достоверную разницу между группами больных. Различия между группами на финальном этапе обследования равнялась 0,6 минут. Скорость адгезии тромбоцитов в 1-ой группе больных имела тенденцию к увеличению, однако без статистической разницы между этапами исследования. В группах наблюдения снизилась на 0,011 и 0,021 соответственно. На 3-м этапе обследования между полученными результатами выявлена статистически достоверная разница (0,013). Только во 2-ой группе различия между 1-м и 2-м, между 2-м и 3-м, а также между 1-м и 3-м этапами лечения оказались статистически достоверными. При снижении скорости адгезии тромбоцитов, наблюдали уменьшение степени их агрегации, что является важным, поскольку снижает темпы и, соответственно, риски тромботических событий. Как вытекает из табличных данных, в 1-ой группе наблюдения агрегационная степень снижалась, причем совершенно не существенно, как по сравнению с результатами на 1-м, так и 2-м этапах.

Во 2-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами составили 5,3%, а при сравнении результатов между группами различия составили 4,9%, что является статистически достоверным отличием величины двух показателей.

Время агрегации тромбоцитов в 1-ой группе увеличилось за год на 0,2, тогда как во 2-ой группе – на 1,0 минуту, что демонстрирует наличие значимых различий по результатам лечения. Несмотря на то, что скорость агрегации тромбоцитов снижалась на 0,006 и 0,01 соответственно, статистической разницы на 3-м этапе между группами наблюдения установлено не было. Во 2-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами лечения все же получены были. Подводя итог анализа данной таблицы, целесообразно обратить внимание на суммарный индекс агрегации тромбоцитов. Как демонстрируют табличные данные, в 1-ой группе различия

между 1-м и 3-м этапами составили 0,4, а во 2-ой группе – 1,0. При этом между аналогичными показателями на финальном этапе обследования по величине суммарного индекса агрегации получены статистически достоверные отличия, свидетельствующие о меньшей вероятности тромботических явлений на фоне комбинированного лечения.

Динамика показателей активности ангиотензиновой и альдостероновой систем приведена в таблице 5.49.

Таблица 5.49

**Динамика активности ангиотензин-альдостероновой системы у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Ангиотензин-2, пмоль/л	I	94,2±3,4	95,7±3,0
	II	92,2±1,2	83,2±1,5 ¹²
	III	88,6±0,5 ³⁴	81,2±0,8 ²³
Альдостерон, пмоль/л	I	201,2±4,1	198,9±3,2
	II	198,5±0,9	193,3±1,6
	III	190,6±0,3 ³⁴	180,2±0,6 ²³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Результаты исследования показали, что оба способа лечения способствуют уменьшению активности как ангиотензина 2, так и альдостерона, причем различия в группах наблюдения между 1-м и финальным этапом исследования составили 5,6 и 14,5 пмоль/л соответственно. На конечном этапе исследования разница между значениями

составила 7,4 пмоль/л. Результаты показали наличие статистически достоверной разницы, как между группами, так и между 1-м и 3-м этапами обследования. Ингибирование активности ангиотензина-2 было более активным во 2-ой группе наблюдения. Концентрация альдостерона в крови снижалась так же литически. В 1-ой группе разница между 1-м и 3-м этапами обследования составила 10,6 пмоль/л, а во 2-ой группе за аналогичный период времени – 18,7 пмоль/л. Различия на 3-м этапе составили 10,4 пмоль/л.

При анализе активности симпатoadреналовой системы оказалось, что традиционное медикаментозное лечения является мало активным, поскольку содержание адреналина и норадреналина мочи понизилось на 0,6 и 1,7 мкг/сутки соответственно (табл. 5.50).

Таблица 5.50

**Динамика суточной экскреции катехоламинов с мочой
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Катехоламины мочи	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Адреналин мочи, мкг/сутки	I	19,2±1,9	19,8±1,4
	II	19,0±1,0	17,8±1,1 ¹²
	III	18,6±0,7	16,1±0,2 ²³
Норадреналин мочи, мкг/сутки	I	38,4±1,3	38,2±1,6
	II	37,6±0,9	36,0±0,7 ¹²
	III	36,7±0,6	33,8±0,3 ²³⁴

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Как оказалось, у представителей 2-ой группы различия сывороточных

уровней адреналина и норадреналина в моче между 1-м и 3-м этапом лечения составили 3,7 и 3,4 мкг/сутки соответственно. Различия по результатам лечения концентрации этих веществ в моче равнялись 2,5 и 2,9 мкг/сутки соответственно (различия статистически достоверны).

При анализе концентрации в крови вазоактивных веществ оказалось, что у представителей 1-ой группы наблюдалась тенденция снижения уровня ЭТ1 на 0,9 мг/мл, в то время как во 2-ой группе – на 1,4 (табл. 5.51).

Таблица 5.51

**Динамика сывороточной концентрации вазоактивных субстанций
у гипертензивных пациентов СД 2-го типа**

Вазоактивные вещества	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
ЭТ1, пг/мл	I	6,9±0,03	6,8±0,04
	II	6,7±0,01	6,1±0,03 ¹²
	III	6,0±0,02	5,4±0,05 ²³⁴
TxA2, нг/мл	I	19,0±1,12	19,4±1,08
	II	18,8±0,70	18,1±0,98
	III	17,9±0,05 ³	16,4±0,08 ³⁴
Pgl2, нг/мл	I	35,1±1,02	35,6±1,15
	II	36,5±0,88	37,9±0,70
	III	36,9±0,12	37,8±0,06
NO, мкмоль/л	I	2,7±0,04	2,6±0,03
	II	2,8±0,02	3,4±0,02 ¹²
	III	3,1±0,01 ³	3,9±0,04 ²³
ГМФ, пмоль/мл	I	8,6±0,09	8,5±0,05
	II	8,7±0,03	8,8±0,01
	III	8,9±0,02	9,1±0,03 ³

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

Разница на 3-м этапе между группами составила 0,6 пг/мл. Сопоставление результатов исследования показали отсутствие статистически достоверных отличий через год лечения, несмотря на то, что достоверные различия наблюдались в каждой из групп при сравнении результатов 1-го и 3-го этапов исследования. Концентрации тромбоксана A2 снижалась более медленно в 1-ой группе (на 1,1 нг/мл) по сравнению со 2-ой группой (на 3,0). Различия между группами на 3-м этапе составили 1,5 нг/мл. Концентрация Pgl2 в процессе наблюдения изменялась незначительно. Имела место только тенденция к увеличению данного показателя на 1,8 и 2,2 нг/мл соответственно.

Концентрация оксида азота во 2-ой группе увеличилась довольно существенно на 1,3 мкмоль/л, что достоверно превосходило аналогичную величину в 1-ой группе с традиционным лечением и исходные значения NO при старте исследования. Сывороточный уровень гуанилатмонофосфата имел тенденцию к росту в 1-ой группе на 0,3 пмоль/л за год, а во 2-ой группе – на 0,6 пмоль/л. При этом при сравнении только во 2-ой группе статистически отличался от исходного значения. При этом статистически достоверного отличия по результатам лечения между группами установлено не было.

Состояние пуринового обмена как отражения метаболических процессов через год лечения продемонстрировало тенденцию снижения сывороточной концентрации мочевой кислоты на 47,9 мкмоль/л, тогда как в группе сравнения – на 95,6 мкмоль/л (разница 56,8 мкмоль/л) (табл. 5.52).

При этом в группе комбинированного медикаментозно-гипокситерапевтического лечения продемонстрировало статистически значимое отличие по уровню мочевой кислоты от аналогичной величины в группе традиционного лечения. Кроме того, в этой же группе установлены статистически значимые различия между 2-м и 3-м этапами лечения. Клиренс мочевой кислоты изменился не существенно без наличия статистически достоверных отличий, он увеличился на 0,4 мл/минуту в 1-ой группе и на 1,0 мл/минуту – во 2-ой.

Таблица 5.52

**Динамика концентрации мочевой кислоты крови и ее клиренса у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели пуринового обмена	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	569,2±1,37	560,1±1,42
	II	561,8±1,02	559,9±0,78
	III	521,3±0,92	464,5±0,24 ¹²³
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	7,8±1,80	7,6±0,50
	II	7,8±0,23	7,7±0,12
	III	8,0±0,05	8,6±0,07 ²

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны.

В таблице 5.53 приведена динамика клинических проявлений диабетического синдрома за годичный период наблюдения.

Таблица 5.53

**Динамика клинических проявлений диабетического синдрома у
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Показатели	Этапы обследования	Группы больных	
		1-я (n=39)	2-я (n=42)
Жажда	I	2(4,3%)	3(6,7%)
	II	2(4,3%)	1(2,2%) ¹
	III	1(2,1%)	-
Полиурия	I	4(8,5%)	3(6,7%)
	II	3(6,4%)	3(6,7%)
	III	1(2,1%) ²	-

Продолж.табл.5.53

Никтурия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
	III	1(2,1%)	1(2,2%)
Инфекция кожи/слизистых	I	1(2,1%)	-
	II	1(2,1%)	-
	III	-	-
Гиперкератоз	I	7(14,8%)	7(15,6%)
	II	7(14,8%)	7(15,6%)
	III	5(12,8%)	5(11,9%)
Полифагия	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	1(2,2%)
	III	-	-

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III– через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
3. На III этапе обследования приведен % от выживших через год (39 и 42 соответственно);
4. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны; ² - различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения статистически достоверны.

Частота симптома жажды снизилась за год на 2,2%, тогда как во 2-ой группе такой симптом на 3-м этапе к концу исследования вообще отсутствовал. Симптом полиурии уменьшился в 1-ой группе на 6,4%, а во 2-ой – на 6,7%. При этом на завершающем этапе осмотра больных ни один пациент не акцентировал внимание на такой жалобе. Никтурия на 3-м этапе имела место у 2,1% представителей 1-ой и у 2,2% - представителей 2-ой групп. Причем частота данного симптома не претерпела существенных изменений, а уменьшение на 2,2% в 1-ой группе наблюдалось только на 2-м этапе лечения. Данный симптом может иметь различное происхождение, в том числе и являться признаком латентной почечной недостаточности, приема диуретиков как компонента антигипертензивной программы, патологии предстательной железы. Инфекционные осложнения, начиная со 2-го этапа в 1-ой группе не рецидивировали. Частота гиперкератоза снизилась несущественно, без наличия достоверных различий, как на всех

этапах обследования, так и между группами. Симптом полифагии в обеих группах не наблюдался, начиная со 2-го этапа обследования.

РАЗДЕЛ 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

6.1. Влияние двух терапевтических режимов на эффективность лечения гипертензивных больных СД 2-го типа

Для оценки динамики назначения лекарственных средств, мы провели анализ их частоты назначения на 3-х этапах обследования (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Динамика назначения антигипертензивных классов лекарственных средств и их комбинаций гипертензивным больным СД 2-го типа

Классы лекарственных препаратов и их комбинации	Этапы лечения	Группы больных	
		1-я	2-я
Монотерапия ИАПФ	I	2(4,3%)	2(4,4%)
	II	1(2,1%)	-
	III	-	-
Монотерапия сартаном	I	1(2,1%)	-
	II	-	-
	III	-	-
Сартан+антагонист кальция	I	3(6,4%)	3(6,7%)
	II	5(10,6%) ¹	4(8,9%)
	III	-	8(19,0%) ²³
ИАПФ+антагонист кальция	I	-	-
	II	2(4,3%)	3(6,7%)
	III	1(2,6%)	8(19,0%) ³
Диуретик+ИАПФ	I	18(38,3%)	17(37,8%)
	II	18(38,3%)	15(33,3%) ¹⁴
	III	14(35,9%) ²³	17(40,5%) ³⁴

Продолж.табл.6.1

Диуретик+ИАПФ+БАБ	I	6(12,8%)	5(11,1%)
	II	7(14,9%)	6(13,3%)
	III	10(25,6%) ²³	1(2,4%) ²³⁴
Диуретик+ИАПФ+антагонист кальция	I	12(25,5%)	12(26,7%)
	II	12(25,5%)	12(26,7%)
	III	14(35,9%) ²³	3(6,7%) ²³⁴
Диуретик+сартан+БАБ	I	7(14,9%)	6(13,3%)
	II	4(8,5%) ¹³	5(11,1%)
	III	-	-

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;
2. На I и II этапах обследования представлен % от общего числа больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно); на III этапе приведен % по отношению к числу выживших (39 и 42 соответственно);
3. ¹ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения; ² – различия между аналогичными показателями на I и III этапах лечения; ³ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Как следует из таблицы, монотерапия ИАПФ/сартаном назначалась на исходном этапе исследования редко и в последующем заменялась на комбинированную схему приема в виду недостаточности антигипертензивной эффективности. Комбинированное назначения сартана с антагонистом кальциевых каналов, напротив, на 1-м этапе лечения в 1-ой группе использовалась редко (6,4%), а в последующем чаще – до 10,6%. На 3-м этапе такая схема отсутствовала из-за замены ее на 3-х компонентную терапию. Напротив, во 2-ой группе частота назначения такой комбинации увеличилась на 2-м и 3-м этапах, вначале до 8,9, а в последующем до 19,0%. Комбинация ИАПФ+антагонист кальция весьма распространена в практике и является одной из наиболее эффективной. Однако, при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии у представителей 1-ой группы частота ее применения снизилась из-за недостаточного антигипертензивного действия. Напротив, во 2-ой группе ее назначение увеличилось в виду достаточного гипотензивного эффекта, потенцируемого гипокситерапией. В 1-ой группе в ходе годичного наблюдения чаще стала применяться тройная

антигипертензивная терапия, включающая тиазидный/тиазидоподобный диуретик, ИАПФ и БАБ. Частота использования такой комбинации возросла на 2,14% между 1-м и 2-м этапами лечения, а затем значительно увеличилась на 12,8% за год. Во 2-ой группе, напротив, такая схема применялась все реже, и ее регресс на протяжении года составил 8,7%.

В начала исследования между 1-м и 2-м этапами ее назначали чуть чаще (на 2,2%), а в последующем, до окончания проекта – на 8,7% реже в сравнении с исходными данными. Первоначально трехкомпонентную программу в составе тиазидный/тиазидоподобный диуретик, ИАПФ и антагонист кальция получала $\frac{1}{4}$ часть пациентов, однако на протяжении последующего года наблюдения частота применения ее возросла в 1-ой группе на 10,4% за счет увеличения притока в эту категорию больных с неэффективной монотерапией и битерапией антигипертензивными средствами. Совершенно иная закономерность назначения такой комбинации имела мест во 2-ой группе. На протяжении года наблюдения ее применение врачами уменьшилось на 20,0%, что обусловлено выраженным антигипертензивным эффектом даже в минимальных дозах и необходимостью перевода пациентов на двухкомпонентный режим лечения. В отношении данной тройной комбинации в обеих группах больных получены статистически достоверные различия как по отношению между этапами лечения, так и между группами по итогам лечения через год. Тройная комбинация диуретик+сартан+БАБ изначально назначалась 14,9 и 13,3% в группах больных. На протяжении наблюдения в 1-ой группе между 1-и 2-м этапами частота ее уменьшилась на 6,4%, а в последующем все пациенты были переведены на иные режимы лечения. Во 2-ой группе имела место аналогичная закономерность.

Суммация информации о трансформации режимов антигипертензивного лечения содержит таблица 6.2, из которой следует, что у 12,8% больных 1-ой группы с исходной монотерапией антигипертензивная терапия была усилена путем добавления второго компонента лечения. Во 2-

ой группе аналогичная частота составила 4,8%, а различия между группами составили 8,0%. Перевод с битерапии на тритерапию в группах больных составил 28,3 и 11,9% соответственно с разницей между группами 16,4%. Только во 2-ой группе наблюдались реверсные процессы перевода 4,8% пациентов с битерапии на монотерапию. Перевод с тритерапии на битерапию констатирован у 12,8% пациентов 1-ой и 16,7% 2-ой групп с различием между группами 3,9%.

Таблица 6.2

Частота усиления/ослабления антигипертензивной терапии к концу периода исследования

Классы лекарственных препаратов	Группы больных	
	1-я (n=39)	2-я (n=42)
Перевод с монотерапии на битерапию	5(12,8%)	2(4,8%)*
Перевод с битерапии на тритерапию	11(28,3%)	5(11,9%)
Перевод с битерапии на монотерапию	-	2(4,8%)
Перевод с тритерапии на битерапию	2(12,8%)	7(16,7%)*

Примечания:

1. В таблице процент представлен по отношению к количеству больных в каждой из групп к концу исследования (39 и 42 соответственно);
2. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Таблица 6.3 содержит информацию о назначении других (кроме антигипертензивных и противодиабетических) классов препаратов. Как оказалось, наиболее часто назначаемым классом являлись антиагреганты (ацетилсалициловую кислоты) в дозе 75-150 мг/сутки как средство первичной профилактики тромботических событий с учетом выявленных признаков гемоконцентрации, гипервязкости крови, эритро- и тромбоцитоза, гиперагрегационно-адгезивных явлений. Несколько пациентов не принимали аспирин в виду явлений гастропатии или появления диспепсических расстройств либо в самом начале исследования, либо в последующие месяцы.

**Частота назначения других классов лекарственных средств
гипертензивным больным СД 2-го типа**

Классы лекарственных препаратов	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Антиагреганты	45(95,7%)	44(97,8%)
Статины	34(72,3%)	33(73,3%)
Фибраты	8(17,0%)	8(17,8%)
Препараты никотиновой кислоты	5(10,6%)	4(8,9%)
Среднее количество всех лекарственных препаратов, включая и антигипертензивные и антидиабетические средства из расчета на одного человека в сутки до лечения и через год	4,0 6,0*	4,0 4,0**

Примечания:

1. В таблице процент представлен по отношению к изначальному количеству больных количеству больных в каждой из групп (47 и 45 соответственно);
2. * - различия до и после лечения статистически достоверны;
3. ** – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Статины получали 72,3 и 73,3% больных соответственно. В виду стойкой гипертриглицеридемии при неэффективности статинов, или сразу же в начале исследования назначались фибраты, или препараты никотиновой кислоты. Среднее количество одновременно принимаемых лекарственных средств в течение года в 1-ой группе имело статистически достоверные различия, главным образом за счет усиления антигипертензивного лечения и перевода больных либо с монотерапии на битерапию, либо с битерапии на тритерапию. По результатам, на финальном этапе исследования, количество одновременно принимаемых таблеток в 1-ой группе выросло на 2, а во 2-ой

не изменилось в основном по причине мощного самостоятельного антигипертензивного воздействия гипокситерапии ($\chi^2=0,87$, $p=0,22$).

На эффективность терапии в 1-ой группе оказывали значимое воздействие ИАПФ ($D=3,58$), антагонисты кальция ($D=3,41$) и БАБ ($D=3,30$). Во 2-ой группе ИАПФ ($D=3,74$), антагонисты кальция ($D=3,28$), БАБ ($D=2,21$) и ИНБГТ ($3,04$).

На рисунках 6.1 и 6.2 представлена достоверность влияния отдельных факторов на эффективность лечения пациентов в группах наблюдения.

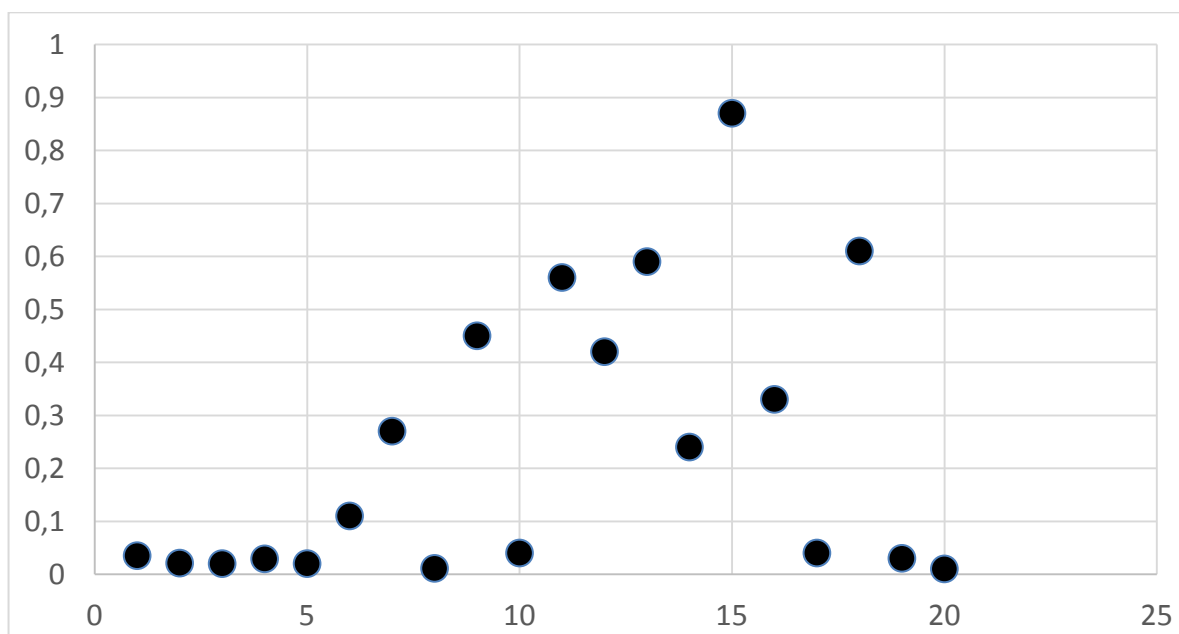


Рис. 6.1. Достоверность влияния отдельных факторов на эффективность лечения гипертензивных больных СД 2-го типа 1-й группы (p).

Примечание. Факторы: 1 – пол, 2 – возраст, 3 – возраст в начале АГ, 4 – возраст в начала СД 2-го типа, 5 – АГ 1 стадии, 6 – АГ 2-й стадии, 7 – дневной характер гипертензии, 8 – ночной характер гипертензии, 9 – наличие гипертрофии правых отделов сердца, 10 – гипертрофия левах отделов сердца, 11 – пароксизмальная форма ФП, 12 – уровень глюкозы крови, 13 – систолическая дисфункция ЛЖ, 14 – диастолическая дисфункция ЛЖ, 15 – легочная гипертензия, 16 – желудочковые нарушения ритма, 17 – гиперурикемия, 18 – гипертриглицеридемия, 19 – активность РАС, 20 – гиперсимпатикотония.

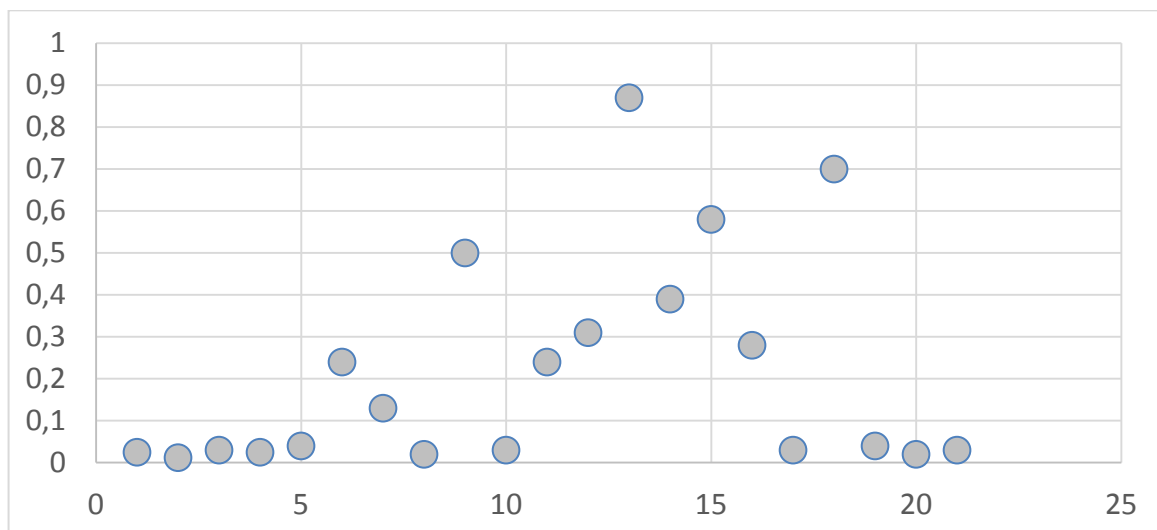


Рис. 6.2. Достоверность влияния отдельных факторов на эффективность лечения гипертензивных больных СД 2-го типа 1-й группы (p).

Примечание. Факторы: 1 – пол, 2 – возраст, 3 – возраст в начале АГ, 4 – возраст в начале СД 2-го типа, 5 – АГ 1 стадии, 6 – АГ 2-й стадии, 7 – дневной характер гипертензии, 8 – ночной характер гипертензии, 9 – наличие гипертрофии правых отделов сердца, 10 – гипертрофия левых отделов сердца, 11 – пароксизмальная форма ФП, 12 – уровень глюкозы крови, 13 – систолическая дисфункция ЛЖ, 14 – диастолическая дисфункция ЛЖ, 15 – легочная гипертензия, 16 – желудочковые нарушения ритма, 17 – гиперурикемия, 18 – гипертриглицеридемия, 19 – активность РАС, 20 – гиперсимпатикотония, 21 – ИНБГТ.

На эффективность лечения в 1-ой группе оказывали влияние такие факторы, как возраст, возраст в дебюте АГ, дневной характер гипертензии, активность РАС и гиперсимпатикотония. На эффективность терапии во 2-ой группе влияли такие факторы, как пол, возраст, возраст в начале гипертензивного и диабетического синдромов, наличие АГ 2 стадии, гиперурикемия, гиперсимпатикотония и применение ИНБГТ.

Как следует из результатов, изложенных в таблице 6.4, на эффективность лечения статистически достоверно влияли комбинация диуретика, ИАПФ и БАБ, диуретика, ИАПФ и антагониста кальция и диуретика, ИАПФ и антагониста кальция.

Таблица 6.4

**Уровень достоверности разных режимов антигипертензивной терапии
на эффективность лечения гипертензивных больных СД 2-го типа (p)
к концу исследования**

Режимы антигипертензивной терапии	Группы больных	
	1-я группа	2-я группа
Монотерапия ИАПФ	0,12	0,09
Монотерапия сартаном	0,10	0,04
Сартан+антагонист кальция	0,09	0,08
ИАПФ+антагонист кальция	0,05	0,03
Диуретик+ИАПФ	0,09	0,04
Диуретик+ИАПФ+БАБ	0,04	0,01
Диуретик+ИАПФ+антагонист кальция	0,03	0,02
Диуретик+сартан+БАБ	0,03	0,001

Примечания:

1. В таблице процент представлен по отношению к количеству больных в каждой из групп к концу исследования (39 и 42 соответственно);
2. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

У представителей 2-ой группы эффективность антигипертензивного лечения была обусловлена назначением монотерапии сартаном, комбинации ИАПФ с антагонистом кальция, диуретика с антагонистом кальция, диуретика+ИАПФ, диуретика+ИАПФ+БАБ, диуретика+ИАПФ+антагониста кальция.

В таблице 6.5 приведена взаимосвязь/влияние эффективности лечения с некоторыми факторами.

**Взаимосвязь/ влияние эффективности лечения гипертензивных больных
СД 2-го типа 1-ой группы с некоторыми показателями**

Показатели	Характер связи			
	влияние на эффективность лечения		влияние на кардиальный прогноз	
	D	p D	D	p D
ФВ ЛЖ	2,4	0,14	3,2	0,02
IVRT	2,8	0,07	0,5	0,43
ΔS ЛЖ	1,3	0,29	0,2	0,51
Диаметр НПВ	0,2	0,58	0,1	0,89
Дилатация левого предсердия	0,2	0,72	2,5	0,09
Гиперурикемия	0,9	0,24	1,8	0,21
Гиперангиотензинемия	3,9	0,03	2,4	0,14
Гиперадреналурия	3,1	0,04	0,9	0,01
Гипергликемия	4,5	0,02	0,1	0,04
Синдром гипервязкости	3,5	0,04	3,8	0,03
Гиперальдостеронемия	2,2	0,08	2,9	0,09
Гипертромбоксанемия	3,2	0,03	4,9	0,02
ГипоNO-емия	4,8	0,01	6,3	0,002
Гипертриглицеридемия	0,6	0,23	3,3	0,03
Гиперхолестеринемия	1,2	0,15	4,9	0,01

Как оказалось, на эффективность лечения в 1-ой группе оказывали влияние такие факторы, как гиперангиотензинемия, гиперадреналемия, гипергликемия (глюкозотоксичность), гипервязкость крови, гипертромбоксанемия и дефицит оксида азота. На кардиальный прогноз оказывали влияние такие факторы: ФВ, гиперадреналемия, гипергликемия, синдром гипервязкости крови, низкая концентрация оксида азота, гипертриглицеридемия. Во 2-ой группе больных (табл. 6.6) на эффективность лечебных мероприятий воздействовали: гиперангиотензинемия, гиперадреналемия, гиперликемия, низкая концентрация оксида азота, гиперхолестеринемия. На кардиальный прогноз оказывали влияние такие факторы: гиперангиотензинемия, гиперадреналемия, гиперликемия, синдром

гипервязкости крови, гипертромбоксанемия, низкая концентрация оксида азота и гиперхолестеринемия.

Таблица 6.6

Взаимосвязь/ влияние эффективности лечения гипертензивных больных СД 2-го типа 2-ой группы с некоторыми показателями

Показатели	Характер связи			
	влияние на эффективность лечения		влияние на кардиальный прогноз	
	D	p D	D	p D
ФВ ЛЖ	0,8	0,25	0,6	0,54
IVRT	0,9	0,27	0,2	0,70
ΔS ЛЖ	0,4	0,44	2,1	0,09
Диаметр НПВ	0,1	0,68	0,1	0,68
Дилатация левого предсердия	0,4	0,55	3,5	0,04
Гиперурикемия	0,6	0,47	2,5	0,06
Гиперангиотензинемия	4,8	0,01	4,4	0,02
Гиперадреналурия	4,5	0,02	4,4	0,02
Гипергликемия	4,9	0,01	5,2	0,01
Синдром гипервязкости	1,1	0,39	5,9	0,005
Гиперальдостеронемия	1,8	0,24	2,6	0,08
Гипертромбоксанемия	0,9	0,27	3,8	0,02
ГипоNO-емия	6,1	0,001	3,9	0,02
Гипертриглицеридемия	2,4	0,07	2,5	0,08
Гиперхолестеринемия	2,9	0,04	5,6	0,009

Суммарная эффективность лечения, которая оценивалась нами по разработанному критерию, показала, что по всем 4 критериям были получены статистически достоверные различия (табл. 6.7). Как оказалось, критерий «ухудшение» встречался на 5,7%, а критерий «без перемен» - на 13,0% чаще в 1-ой группе наблюдения. Критерий «улучшение» - был на 9,8%, а критерий «значительное улучшение» на 8,7% чаще у представителей 2-ой группы. При сравнении величин всех критериев между группами больных получены статистически достоверные различия ($\chi^2=5,6$, $p=0,03$).

**Эффективность годичного лечения гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Критерии эффективности	Группы больных	
	1-я	2-я
Ухудшение	5(12,8%)	3(7,1%)*
Без перемен	19(48,7%)	15(35,7%)*
Улучшение	11(28,3%)	16(38,1%)*
Значительное улучшение	4(10,3%)	8(19,0%)*
Различия по результатам годичной терапии	$\chi^2=5,6$, $p=0,03$	

Примечания:

1. В таблице процент представлен по отношению к количеству больных в каждой из групп к концу исследования (39 и 42 соответственно);
2. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Частота неосложненных гипертензивных кризов без обращения в лечебные учреждения (оказание само и/или взаимопомощи) во 2-ой группе была на 15,4% меньше, чем в 1-ой (табл. 6.8).

Частота вызовов скорой помощи при неосложненных кризах оказалась во 2-ой группе на 13,2% меньше, чем в группе сравнения. Частота госпитализаций по поводу кровотечения (главным образом носовых, желудочных и геморроидальных) была меньше в той же группе на 8,0%. Во 2-ой группе в течение года было на 4,3% меньше инфаркта миокарда и на 6,3% - ишемических инсультов.

При использовании метода гипокситерапии меньше было число госпитализаций на протяжении года из расчета на одного пациента (разница 0,7). Важным моментом для гипертензивных больных является продолжительность подбора/титрования дозировок и антигипертензивных препаратов. Различия между группами наблюдения составили 5,7 дня, что было достигнуто за счет включения к 12-му дню основного эффекта

гипокситерапии, заключающемся в восстановлении/активации синтеза сосудистого вазодилататора – оксида азота.

Таблица 6.8

Влияние двух терапевтических режимов на некоторые статистические показатели эффективности лечения гипертензивных больных СД 2-го типа

Статистические показатели	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Частота неосложненных гипертензивных кризов в течение года без обращения в лечебное учреждение с использованием самопомощи	25(53,2%)	17(37,8%)*
Частота вызова бригады скорой помощи в течение года, обусловленные неосложненным гипертензивным кризом	20(42,6%)	13(28,9%)*
Частота экстренных госпитализаций в течение года, обусловленных осложненным гипертензивным кризом:		
- кровотечения	10(21,3%)	6(13,3%)*
-отек легких	3(6,4%)	1(2,2%)*
-инфаркт миокарда	2(4,3%)	-
-ишемический инсульт/ТИА	4(8,5%)	1(2,2%)*
Частота экстренных госпитализаций в течение года, обусловленных нарушениями сердечного ритма	3(6,4%)	2(4,4%)
Частота экстренных госпитализаций в течение года, обусловленных диабетическим синдромом:		
-гипогликемическое состояние/кома	1(2,1%)	1(2,2%)
-диабетическая прекома /кома	2(4,3%)	1(2,2%)
-гиперосмолярная кома	1(2,1%)	-
Плановая госпитализация по поводу декомпенсации углеводного обмена	4(8,5%)	1(2,2%)
Количество госпитализаций на протяжении года из расчета на одного пациента	2,5	1,8*
Период подбора терапии и титрования дозы антигипертензивных препаратов до достижения целевых цифр АД, сутки	18,3±0,1	12,6±0,2*
Частота достижения оптимальных цифр АД	39(82,9%)	41(91,1%)

Примечание. * - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны.

Очень важным показателем эффективности лечения гипертензивного синдрома является частота достижения оптимальных значений АД. В 1-ой группе величина данного показателя равнялась 82,9, а во 2-ой – 91,1%, а статистически значимые различия между группами составили 8,2%.

Рисунок 6.3 содержит информацию о годичной кардиальной выживаемости.

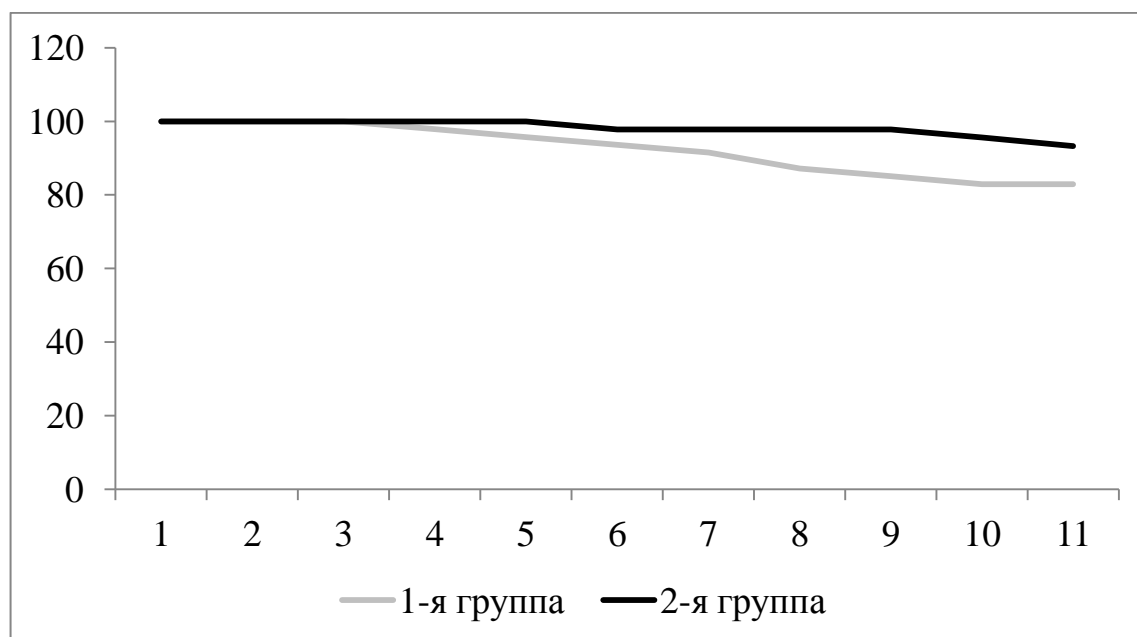


Рис. 6.3. Годичная выживаемость гипертензивных больных СД 2-го типа.

Расхождение кривых выживаемости фиксируется приблизительно с 3,5 месячного периода. Выживаемость больных во 2-ой группе не только оказалась выше, но и смертельные исходы в ней стали появляться позже, чем в 1-ой группе.

Причины смертельных исходов представлены в таблице 6.9. Причинами смерти больных были либо кардио-, либо цереброваскулярные причины. Различия между группами были статистически значимыми и составили 10,3%.

Таблица 6.9

**Причины смертельных исходов на протяжении
годового периода наблюдения**

Причины смертельных исходов	Группы больных	
	1-я (n=47)	2-я (n=45)
Инфаркт миокарда	2(4,3%)	-
Внезапная аритмическая смерть	1(2,1%)	1(2,2%)
Отек легких	3(6,4%)	1(2,2%)*
Инсульт	2(4,3%)	1(2,2%)
Всего	8(17,0%)	3(6,7%)*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Среди важных / значимых нежелательных / побочных явлений установлены: транзиторная гипотензия и транзиторная тахикардия (табл. 6.10).

Таблица 6.10

**Нежелательные/побочные эффекты лечения
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Нежелательные/побочные эффекты	Группы больных	
	1-я (n=47)	1-я (n=45)
Медикаментозно индуцированная АВ-блокада 1 степени	1(2,1%)	1(2,2%)
Медикаментозно индуцированная брадикардия	3(6,4%)	3(6,7%)
Транзиторная гипотензия на этапе титрования дозировок антигипертензивных средств	6(12,8%)	8(17,8%)*
Сухой кашель	2(4,3%)	2(4,4%)
Транзиторная тахикардия	1(2,1%)	6(13,3%)*
Лекарственная непереносимость	2(4,3%)	2(4,4%)
Средние сроки появления нежелательных/побочных эффектов	7,2±0,08	2,9±0,02*

Примечания: 1. – в таблице процент представлен по отношению к количеству больных в каждой из групп к общему числу пациентов (47 и 45 соответственно); 2. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Относительно происхождения последней, следует указать на формирование тахикардического синдрома в первые дни с момента начала гипокситерапии. Причиной ее появления является компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию. В последующем, после формирования долгосрочной адаптации к гипоксии, тахикардический синдром постепенно нивелируется. На это указывают и сроки его появления. В остальных случаях проводилась замена/ротация лекарственных средств и/или снижение дозировок (табл. 6.11).

Таблица 6.11

**Частота и причины отмены/замены лекарственных средств
у гипертензивных больных СД 2-го типа**

Классы лекарственных средств	Причины отмены/замены	Группы больных	
		1-я (n=47)	2-я (n=45)
Гипогликемические средства	аллергическая реакция	1(2,1%)	1(2,2%)
Аспирин	гастропатия	1(2,1%)	1(2,2%)
ИАПФ	кашель	2(4,3%)	2(4,4%)
БКК	запоры	-	1(2,2%)
БАБ	брадикардия	1(2,1%)	-
Всего		5(10,6%)	5(11,1%)
Критерий и уровень достоверности различий частоты отмены/замены лекарственных препаратов	$\chi^2=0,08, p=0,69$		

6.2. Влияние двух терапевтических режимов на показатели качества жизни гипертензивных больных СД 2-го типа

Качество жизни является одной из наиболее важных, но порой плохо достижимых целей лечения. У больных 1-ой группы были получены мало оптимистичные результаты по сравнению с группой здоровых (рис. 6.4).

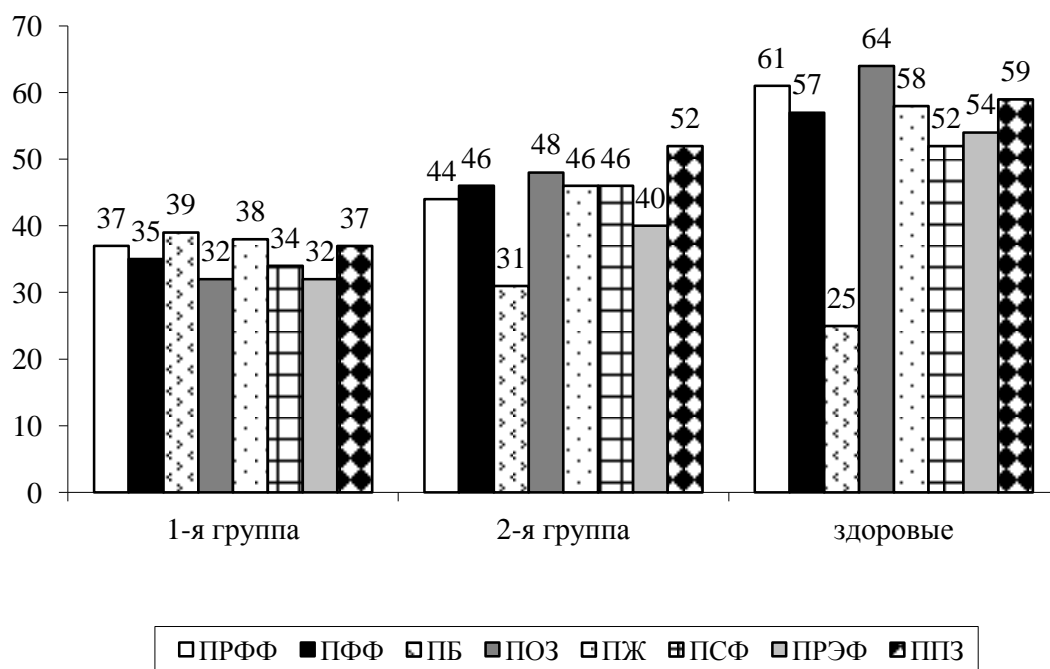


Рис. 6.4. Показатели качества жизни гипертензивных больных СД 2-го типа до лечения и через год, а также у здоровых (шкала SF-36).

Примечание. Показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Они касаются всех без исключения показателей: ПРФФ (различия со здоровыми 24, со 2-ой группой – 7 баллов), ПФФ (различия со здоровыми 22, со 2-ой группой - 11), ПБ (различия со здоровыми 14, со 2-ой группой - 8), ПОЗ (различия со здоровыми 32, со 2-ой группой - 16), ПЖ (различия со здоровыми 20, со 2-ой группой - 8), ПСФ (различия со здоровыми 18, со 2-ой группой - 12), ПРЭФ (различия со здоровыми 22, со 2-ой группой - 8), ППЗ (различия со здоровыми 22, со 2-ой группой - 15). Все различия, как с группой здоровых. Так и с группой сравнения статистически достоверны. Таким образом, по всем показателям, отражающим качество жизни традиционной лечения уступало комбинированной медикаментозной терапии с ИНБГТ. Вместе с тем, показатели во 2-ой группы, которые были в подавляющем большинстве лучше, чем в 1-ой группе, все же отличались от

уровня контрольной группы. Так, ПРФФ различался на 17 баллов (различия статистически достоверны), ПФФ – на 22 (различия статистически достоверны), ПБ – на 6 (различия статистически не достоверны, имела место тенденция), ПОЗ – на 16 (различия статистически достоверны), ПЖ – на 12 (различия статистически достоверны), ПСФ – на 6 (различия статистически не достоверны, имела место тенденция), ПРЭФ – на 14 (различия статистически достоверны), ППЗ – на 7 (различия статистически не достоверны, имела место тенденция).

6.3. Влияние двух терапевтических режимов на показатели приверженности к лечению у гипертензивных больных СД 2-го типа

Величина приверженности (комплаентности) к лечению через год наблюдения составила в группах больных $2,5 \pm 0,03$ и $3,3 \pm 0,05$ баллов соответственно (различия статистически достоверны).

В ходе исследования на финальном этапе работы мы провели анализ распределения ответов согласно шкале Мориски-Грина [1-2; 57] (табл. 6.12).

Таблица 6.12

Распределение ответов по шкале Мориски-Грина гипертензивных больных СД 2-го типа

Вопросы	Группы больных	
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=42)
Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?	12(30,8%)	6(14,3%)*
Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приёма лекарств?	18(46,2%)	17(40,5%)

Продолж.табл.6.12

Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	13(33,3%)	12(28,6%)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли Вы следующий приём?	7(17,9%)	8(19,0%)
Всего	50	43*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Как оказалось, число пациентов, которые забывали принимать лекарственные препараты в группах наблюдения, составило 30,8 и 14,3% соответственно (различия статистически достоверны). Уменьшение численности пациентов во 2-ой группе на 16,5%, по нашему мнению, обусловлено с одной стороны снижением дозировок, а с другой – уменьшением количества антигипертензивных препаратов при условии полного сохранения противодиабетической и вспомогательной (гиполипидемические и антиагреганты) терапии. В более ранних таблицах мы указывали на перевод пациентов с тройного антигипертензивного режима на двойную, и даже монотерапию.

Таблица 6.13 содержит распределение ответов «Причины низкой комплаентности».

Как следует из представленных данных, наиболее значимыми и часто встречающимися причинами были: ограничение возможности посещения аптеки по причине плохого самочувствия, недостатка средств на лечение и высокой стоимостью лечения, периодическим (непостоянным, по требованию) приемом терапии, забывчивостью. Относительно сравнения полученных данных в группах больных, следует отметить, что статистически достоверные различия были получены только для двух показателей – плохого самочувствия и высокой общей стоимости лечения [81; 95; 98; 106].

Распределение ответов на вопросы анкеты
«Причины низкой комплаентности за последний год»
у гипертензивных больных СД 2-го типа

Вопросы	Группы больных	
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=42)
1.Отсутствие принимаемых Вами препаратов в аптечной сети	3(7,7%)	3(7,1%)
2.Ограничение возможности посетить аптеку, с целью приобрести препараты для лечения, из-за:	6(15,4%)	5(11,9%)
2.1. плохое самочувствие	13(33,3%)	4(3,5%)*
2.2.боязнь выйти из дома	2(5,2%)	2(4,8%)
2.3. недостаточно средств на приобретение препаратов	8(20,5%)	8(19,0%)
3. Иногда забываю принимать лекарство	6(15,4%)	6(14,3%)
4. Считаю лечение необязательным	4(10,3%)	3(7,1%)
5. Высокая общая стоимость лечения	17(43,6%)	12(28,6%)*
Всего	59	43*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Относительно последнего, следует отметить, что гипокситерапия является бесплатным, довольно эффективным немедикаментозным методом лечения. Его включение в комплексную терапевтическую программу позволило по-нашему мнению уменьшить стоимость лечения на приобретение антигипертензивных средств [108; 109; 132-133].

Относительно причин нарушения комплаентности, то по-нашему мнению, к ним, главным образом, относятся нарушения кратности приема и нарушения временного интервала (табл. 6.14).

Таблица 6.14

**Причины нарушения приёма таблетированных препаратов
гипертензивными больными СД 2-го типа**

Причины	Группы больных	
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=42)
Нарушение кратности приёма препарата	6(15,4%)	3(7,1%)*
Нарушение временного интервала между приёмами	5(12,8%)	4(9,5%)
Отсутствие приёма препарата в течение одного и/или нескольких дней	2(5,1%)	2(4,8%)
Ошибочный приём двух препаратов одной фармакологической группы	3(7,7%)	3(7,1%)
Приём препаратов, противопоказанных в связи с сопутствующей патологией	2(5,1%)	1(2,4%)
Всего	18(46,2%)	13(%)*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями между группами статистически достоверны.

Гипокситерапия, способствующая уменьшению численности таблетированных препаратов за счет сокращения гипертензивных средств и их дозировок, по нашему мнению, и явилась основным моментом, позволившим снизить нарушения кратности приема медикаментов на 8,3% в сравнении с традиционным лечением. Это подтверждается анализом комплаентности от выбранной компонентности лечения (табл. 6.15).

Таблица 6.15

**Зависимость комплаентности от лекарственной терапии
гипертензивных больных СД 2-го типа**

Антигипертензивные средства	Комплаентность (баллы)	
	1-я группа	2-я группа
Монотерапия ИАПФ	4,2±0,01	4,6±0,03*
Монотерапия сартаном	4,5±0,01	4,7±0,02*

Продолж.табл.6.15

Сартан+антагонист кальция	4,0±0,04	4,4±0,06*
ИАПФ+антагонист кальция	3,9±0,02	4,3±0,04*
Диуретик+ИАПФ	4,1±0,03	4,3±0,01*
Диуретик+ИАПФ+БАБ	3,1±0,04	3,3±0,06
Диуретик+ИАПФ+антагонист кальция	3,0±0,07	3,2±0,02
Диуретик+сартан+БАБ	2,9±0,01	3,0±0,02

Примечание. * - различия между аналогичными показателями 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны.

Монокомпонентная двухкомпонентная антигипертензивная терапия имели не только более высокую, и более эффективную комплаентность в 1-ой группе по сравнению с трехкомпонентным лечением, но и статистически значимо увеличивали данный показатель на фоне присоединения гипокситерапии во 2-ой группе наблюдения.

Суммируя результаты исследования, мы сочли важным подытожить влияние гипокситерапии на установленные в ходе нашей работы наиболее важные патогенетические механизмы/эффекты формирования гипертензивно-диабетической коморбидности, оказывающей влияние, как на ближайшие, так и на отдаленные результаты лечения (табл. 6.16).

Таблица 6.16

**Наиболее важные патогенетические механизмы и эффекты
гипокситерапии, установленные у гипертензивных больных
СД 2-го типа**

Патогенетические механизмы и эффекты	Направление изменений
Тревога, страх, нарушения сна	↓
Возбудимость миокарда и аритмогенез	↓
Размеры левого предсердия	↓
Миокардиальное ремоделирование и ГЛЖ	↓

Продолж.табл. 6.16

Жесткостные параметры миокарда левых отлов сердца	↓
Артериальное давление	↓
Периферический сосудистый спазм	↓
Вязкость крови	↓
Эритроцитарный макроцитоз и тромбоцитоз	↓
Глюкозотоксичность и инсулинорезистентность	↓
Гиперфибриногенемия	↓
Гиперадгезия, гиперагрегация	↓
Липидотоксичность	↓
Гиперактивация ангиотензиновой системы	↓
Гиперсимпатикотония	↓
Эндотелиальная функция	↑
Системное воспаление	↔
Дозировки антигипертензивных средств	↓
Комплаентность	↑
Качество жизни	↑
Годичная кардиальная выживаемость	↑

Примечание. ↑ увеличение, ↓ уменьшение, ↔ отсутствие эффекта.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди жалоб гипертензивных пациентов СД 2-го типа преобладают жалобы, отражающие присутствие гипертензивного, аритмического, кардиалгического и нейро-психического синдромов. Ортостатическое головокружение или обмороки является важным симптомом для диабетических больных, поскольку формирование сенсорных висцеропатий и ангиопатий при СД сопровождается существенными изменениями регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса. Считается, что в основе развития ангиопатии лежат процессы как инсулинорезистентности, так и глюко- и липотоксичности [10]. По этой причине АД у больных СД в горизонтальном и вертикальном положениях существенно разнятся. Измерение АД только в вертикальном положении имеет существенные погрешности в сторону ложного понижения, поскольку чаще всего оно приближается к физиологическим значениям. Напротив, в горизонтальном положении АД значительно выше и в большей степени приближается к истинному. При переходе из горизонтального положения в вертикальное, наблюдается значительное его снижение. Если же при этом у пациента присутствует даже умеренно выраженный атероматозный процесс сонных, мозговых, церебральных и почечных артерий или интра- или экстравазальной компрессии позвоночных артерий, то это в еще большей степени ухудшает висцеральный кровоток и, нередко, является причиной появления синкопов, ощущения дурноты, появления головокружения, которые ошибочно принимают за гипогликемию [45]. В этой связи, мы проводили измерение АД, как в горизонтальном, так и в вертикальном положениях.

Блокада левой ножки встречалась редко, поскольку у большинства больных в возрасте после 40 лет основной причиной ее появления является ИБС, инфаркт миокарда, кардиосклероз. В данном случае, при включении в

проект, мы проводили тщательный сбор жалоб и обследование на наличие ИБС (стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, инфаркта миокарда), которые являлись критерием невключения. Между тем, сложность выявления ИБС при диабете в условиях диабетической сенсорной висцеропатии, в том числе безболевого ишемии миокарда или безболевого инфаркта миокарда, действительно имеет место, в связи с чем, мы не можем быть абсолютно уверенными в отсутствии латентной ИБС, тем более у лиц без ангиографического исследования коронарных артерий [26]. Поэтому, наличие блокадных признаков мы расценивали как проявления атеросклеротического кардиосклеротического процесса. Измененная геометрия и дилатация отделов сердца при СД 2-го типа сердца способствует хаотичному разобщению рано- и поздноактивируемых участков миокарда, что в свою очередь усугубляет нарушение проводимости, которое уже изначально существует в результате имеющегося фиброза, ослабления/ухудшения внутрижелудочковой проводимости [173]. У больных СД по причине миокардиальной микроангиопатии формируются участки микронекрозов, что даже при условии 100% проходимости стволочных ветвей венечных артерий, может являться основной причиной нарушений возбудимости/проводимости.

По нашим данным, наджелудочковые нарушения ритма присутствовали у более, чем 35% случаев, хотя желудочковые – несколько реже. Весьма важным моментом, выявленным в процессе исследования, оказалось наличие синусовой тахикардии у каждого второго пациента, а у каждого 4-го – синусовой аритмии. В нашем исследовании, присутствовали и другие провоцирующие факторы: симпатическая гиперактивность, активация РАС, периферический спазм, миокардиальное ремоделирование. Как оказалось, нарушения сердечного ритма у гипертензивных больных СД 2-го типа частота суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений существенно (в разы) превышает частоту сердечных блокад. По нашим данным, частота наджелудочковой экстрасистолии превысила 30%, а

желудочковая встречалась у каждого 4-го пациента. Напротив, частота синусовой тахикардии была установлена более чем у 50% больных, а синусовая аритмия – более чем у 20%. Последнее свидетельствует как о преобладании активности симпатической составляющей в регуляции сердечного ритма, так и, вероятно, является частным отражением дисфункции синусового узла.

По результатам ЭКГ-исследования признаки гипертрофии левого предсердия встречались очень часто (у 61,7 и 66,7% больных соответственно). Нам представляется, что столь высокая частота гипертрофии левого предсердия обусловлена компенсаторными механизмами, противостоящими перегрузке, давлением и/или объемом и играющие первостепенное значения именно в начальных стадиях формирования гипертензивного синдрома. Частота ГЛЖ в группах больных составила 61 и 62% соответственно и является частным отражением глобального процесса миокардиального ремоделирования, развившееся под воздействием ряда факторов: перегрузки давлением/объемом, ишемической микрососудистой конформации, формировании «диабетического сердца» [100]. Вместе с тем, частота ГЛЖ была даже чуть меньше, чем одноименного предсердия, что косвенно указывает на своеобразную этапность развития во времени глобального процесса структурного ремоделирование миокарда. По-видимому, это является подтверждением не продолжительного гипертензивного анамнеза, когда первой реакцией является гипертрофия/дилатация предсердия, а ГЛЖ развивается несколько позже. При более длительном существовании АГ частота ГЛЖ обычно «догоняет», а в последующем и «обгоняет» гипертрофические процессы левого предсердия.

При анализе структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ, оказалось, что преимущественно преобладали кардиосклеротические, гипертрофически и дилатационные явления.

Выделяют ряд отличительных признаков АГ у больных СД 2 типа [168; 179; 180]: часто выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечнососудистых осложнений; более характерны повышенные цифры АД в ночное время. Отсутствие снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов-мишеней (в частности, мозга, сердца и почек); больные СД более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля за АД; при СД чаще регистрируется повышенное АД во время физической нагрузки, а также характерны значительные нарушения ауторегуляции АД. Согласно нашим данным, имеет место умеренная систолодиастолическая, преимущественно ночная гипертензия с низкими значениями пульсового давления. Средние значения систолического и диастолического давления не только выше ночью, но и в это время суток отмечается более низкие значения пульсового АД по сравнению с дневными. При этом индекс времени превышает 70% дневного и ночного времени. Более 30% больных имели Non-dipper тип гипертензивной кривой. Присутствие неоптимального снижения давления ночью является довольно характерным признаком особенностей ауторегуляции давления при СД 2-го типа, вызванной симпатической, большей частью, ночной гиперактивностью, которая проявляется не только слабым физиологическим снижением АД ночью, но и артериальным спазмом, увеличением ОПСС и тахикардией. Присутствие Night-peaker типа у 45% пациентов указывает как на преобладание ночной систолодиастолической гипертензии, так и на наличие своеобразного гипертензивного «пика» именно ночью. Именно такой вариант суточной вариабельности у гипертензивных больных СД 2-го типа во многом увеличивает риски, связанные с сосудистыми катастрофами [163], нарушениями сердечного суммарного ритма, в т.ч. фатальными, возникновением ночных эпизодов нарушения коронарного кровотока/мозгового кровотока, гибернацией миокарда даже в случаях

отсутствия гемодинамически значимых нарушений венечного кровотока, обусловленные атеросклерозом.

Атеросклероз у больных СД 2-го типа имеет ряд особенностей. Он дебютирует на 8-10 лет раньше, чем у практически здоровых людей аналогичного возраста и пола [182]. Первичная диагностика атеросклероза относится к периоду выявления и установления диагноза диабета, т.е. у подавляющего числа больных к этому времени имеются весьма существенные поражения артерий среднего/крупного диаметра. Атеросклероз у диабетических больных всегда протекает более тяжело и агрессивно, чем у лиц без диабета. Атеросклеротические поражения не только полисегментарны, но и симметричны. У исследуемого контингента больных наблюдалось существенное увеличение ТГ, а так же, высокие значения атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении уровня ЛПВП. У пациентов, находящихся под нашим наблюдением преобладал тип IIb и III, а частота целевых значений липидограммы при исходном исследовании не превышала 14%.

При изучении состояния углеводного обмена установлены признаки гиперинсулинемии. Уровень С-пептида соответствует уровню инсулина, выработанного в организме. Концентрация HbA1C соответствует гликемии.

Согласно полученным данным, практически двукратное превышение значений ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- α свидетельствует о высокой активности системной воспалительной реакции.

При увеличении длительности СД нарастает концентрация фибриногена, происходит укорочение времени тромбообразования, увеличивается вязкость крови и ухудшается ее текучесть [35; 157; 159]. У исследованной категории больных установлены лабораторные признаки гиперкоагуляции-гиперадгезии-гиперагрегации эритроцитов и тромбоцитов. Такие пациенты являются угрожаемыми по развитию как макроангиопатии (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбозы периферических артерий), так и микроангиопатии (кардиопатия, нефропатия) и нуждаются в

проведении соответствующей коррекции с целью первичной/вторичной ангио-, кардио-, церебро- и нефропротекции.

Одним из ведущих патогенетических механизмов формирования синдрома АГ при СД 2-го типа является гиперактивность рениновой, ангиотензиновой и симпатической вегетативной нервной системы, признаки активации которых нашли подтверждение при первичном исследовании пациентов.

При исходном исследовании больных установлены признаки эндотелиальной дисфункции в виде гиперэндотелинемии 1 и гипертромбоксанемии А2 на фоне низкой концентрации простагландина I2 и оксида азота (активация синтеза вазоконстрикторных субстанций и абсолютным/относительным угнетением вазодилаторных).

По нашим данным, у гипертензивных больных СД 2-го типа установлены признаки гиперурикемии на фоне статистически значимого снижения клиренса мононатриевого урата.

При динамическом наблюдении в процессе 20-ти дневного лечения оказалось, что наиболее эффективно корректировались классы желудочковой аритмии 1 и 2, редукция которых составила 4,2 и 8,9% соответственно. У больных со 2-м классом различия до и после лечения в группах больных составили 2,1 и 6,7% соответственно.

При анализе частоты ЭКГ признаков гипертрофии отдельных отделов сердца под влиянием 20-ти дневного лечения, оказалось, что во 2-ой группе интенсивность уменьшения данного признака статистически больше, чем в 1-ой [156; 201; 211]. Как известно, гипертрофия чаще формируется в ответ на перегрузку давлением, а процесс обратного развития далеко не всегда возможен из-за структурных изменений в предсердиях/желудочках даже при условии ликвидации основной причины, приведшей к гипертрофии [34; 97; 147; 194]. Гипертрофия левого предсердия и его функциональная (преимущественно систолическая) перегрузка на ЭКГ почти всегда выглядит одинаково, в связи с чем воспринимается как гипертрофия. Исходя из

изложенного, можно считать, что уменьшение частоты гипертрофии левого предсердия является ничем иным, как ЭКГ-признаками перегрузки предсердия под влиянием антигипертензивной терапии.

Более интенсивное и значимое понижение давления на фоне комбинированного лечения является важным моментом и связано не только с уменьшением частоты и тяжести гипертензивных кризов, но и с нарушением сердечного ритма и преобладанием инсультов в ночное и предутреннее время.

При анализе влияния двух режимов 20-ти дневной терапии на суточную вариабельность АД оказалось, что в 1-ой группе частота Dipper-типа оставалась не измененной, в то время как частота Non-dipper выросла на 6,4% за счет перераспределения больных и уменьшения Night-peaker (на 4,2%) и Over-dipper (на 2,1%). Только для категории Non-dipper в этой группе были получены статистически достоверно различимые междуэтапные различия. Во 2-ой группе количество больных на фоне лечения с типом Dipper увеличилось на 4,5%, а с типом Non-dipper – на 11,1% по сравнению с исходными значениями. Такая трансформация обусловлена частичным «оттоком» пациентов из категории Night-peaker с разницей до и после лечения 17,8%. Имела место тенденция к увеличению на 2,3% частоты типа Over-dipper, что, обусловлено потенцированием гипокситерапией антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов.

У больных 2-ой группы отсутствовал ритмозамедляющий эффект БАБ и недигидропиридиновых антагонистов кальция по сравнению с 1-ой. Полученные результаты ВСП на 2-м этапе обследования указывают на увеличение ЧСС, временных и некоторых частотных параметров ВСП, которые следует рассматривать с позиции реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Тахикардальный синдром является физиологической реакцией приспособления и через его появление/усиление проходят практически все пациенты и даже здоровые, несмотря на одновременный прием БАБ и/или БКК. В последующем, после формирования

долговременной адаптации тахикардальный синдром самопроизвольно редуцируется и исчезает.

ОПСС является весьма важным параметром периферической гемодинамики, в особенности у гипертензивных пациентов и больных СД. С одной стороны, исходно выявлены признаки выраженного артериального/артериолярного спазма. С другой стороны, в условиях прогрессирующего атероматозного процесса, создаются дополнительные условия для формирования макро- микроангиопатии. Кроме того, назначение неселективных БАБ, как известно, вызывает/усиливает изначально существующий периферический спазм артерий, ухудшая микроциркуляцию и метаболизм висцеральных органов. В 1-ой группе сохранялись признаки периферического спазма с тенденцией его увеличения. Во 2-ой группе отмечен статистически значимый регресс на 33,9% меньше, чем до лечения и на 34,4% – по сравнению с 1-ой группой.

Как известно, в основе «сосудистого» эффекта гипокситерапии лежит активация угнетенного синтеза оксида азота. В условиях персистирующей гипоксии и реакции «тренировки», активация синтеза/высвобождения оксида азота способствует как центральной, так и периферической вазодилатации, что приводит как к снижению системного АД, так и улучшению микроциркуляции. Вполне естественным является возобновление/восстановление высвобождения/продукции оксида азота возможно в неповрежденных атероматозным процессом артериях. Поэтому нередко при распространенном атеросклерозе и/или избыточной жесткости резистивных артерий, наблюдается отсутствие ожидаемого антигипертензивного и сосудорасширяющего эффекта гипокситерапии.

Результаты липидограммы через 20 дней свидетельствуют в пользу отсутствия значимой динамики показателей, в связи с чем, представляется целесообразным оценить липидные параметры в более отдаленный временной период времени.

Состояние углеводного обмена в динамике лечения показало в 1-ой

группе тенденцию к снижению инсулинорезистентности, что проявлялось в виде уменьшения уровня инсулина, С-пептида, тощакowej концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина и индекса НОМА. Во 2-ой группе аналогичная тенденция была более интенсивной. Только для концентрации инсулина в крови во 2-ой группе была получено статистически значимое отличие между 1 и 2 этапами лечения.

Стандартная терапия способствовала статистически достоверному снижению активности ИЛ-6 и ИЛ-10, в то время как величины туморнекротического фактора альфа имели тенденцию к снижению. Во 2-ой группе получены статистически значимые различия для ИЛ-6, причем они касались не только отличий между этапами обследования, но и с 1-ой группой.

Анализ коагуляционных параметров в динамике лечения показал отсутствие в 1-ой группе значимых отличий до и после лечения. Во 2-ой группе были получены статистически значимые отличия между 1-м и 2-м этапами для показателя ВСК и фибриногена. Уменьшение уровня фибриногена на фоне увеличения ВСК является отражением снижения риска тромботической угрозы. Установлено, что снижение деформируемости эритроцитов наблюдается у пациентов с диабетической микроангиопатией. Гипергликемия и гиперхолестеринемия влияют на гемореологические и морфологические характеристики эритроцитов. При СД 2-го типа имеет место увеличение вязкости плазмы и агрегации эритроцитов. С ростом уровня глюкозы в плазме увеличивается концентрация и фибриногена на 20–40%, что приводит к усилению агрегации эритроцитов. Поскольку кровь движется в капиллярах медленно, усиленная агрегация эритроцитов мешает нормальному внутрипросветному потоку и нарушает реологические свойства в микрососудах, вплоть до полной остановки и микротромбозирования [93].

Исходные значения у больных достоверно отличались от группы контроля и свидетельствовали об увеличении размеров эритроцитов (макроцитоз). В начальном периоде гипокситерапии, по аналогии с подъемом

человека в горы, развивается острая гипоксическая реакция организма, заключающаяся в дополнительном выбросе в кровоток эритроцитов (эритроцитоз), позже – увеличиваются их размеры. В последующем в течении 7-14 дней формируются адаптационные процессы к гипоксии, а количество, размеры и форма эритроцитов постепенно восстанавливают исходные значения. Именно этот эффект и продемонстрирован в нашем исследовании под влиянием ИНБГТ. Полученные результаты указывают на способность гипокситерапии оказывать непосредственное влияние на морфологические параметры эритроцитов, способствуя уменьшению их размеров в стадию формирования адаптивных процессов, что в свою очередь восстанавливает микроциркуляторные способности форменных элементов крови по участию в насыщении и насыщении кислородом, а также, уменьшает риск микро- и макротромботических событий.

При анализе морфологии тромбоцитов, оказалось, что их количество и суммарный объем значительно превосходит аналогичные значения у здоровых, что является подтверждением высокого тромботического риска у диабетических больных. Вместе с тем, если стандартное лечение приводило лишь к незначимому снижению морфологических характеристик тромбоцитов, то включение в программу гипокситерапии позволило достоверно снизить показатель содержания тромбоцитов.

Гипокситерапия как один из компонентов лечения больных 2-ой группы способствовала статистически достоверному уменьшению синтеза ангиотензина-2, причем как в сравнении с группой 1, так и с исходными значениями. Уровень альдостерона при использовании гипокситерапии также, как и в 1-ой группе уменьшался, но более интенсивно.

Общепринятое лечение практически не оказывало влияния на уровень адреналина мочи, хотя и тенденционно способствовало снижению концентрации норадреналина. Как известно, формирование долговременной адаптации к гипоксии приводит к постепенному снижению стрессовой реакции организма и, как следствие, снижению АД. При использовании

ИНБГТ установлено уменьшение концентрации, как адреналина, так и норадреналина, причем значимые отличия в сторону уменьшения получены как в сравнении с исходными значениями, так и с аналогичными показателями в 1-ой группе.

Мы сочли важным констатировать позитивное влияние 20-ти дневной гипокситерапии и на функцию сосудистого эндотелия, как одного из важных механизмов формирования АГ, марко- и микроангиопатии при СД 2-го типа.

В последние десятилетия была продемонстрировано значение мочевой кислоты и как фактора сосудистого повреждения и как маркера неблагоприятного прогноза ИБС и повреждений почек. У больных СД 2-го типа, как правило, имеет место метаболический синдром, одним компонентом которого и является гиперурикемия [94; 187]. Динамика концентрации мочевой кислоты в обеих группах после 20-ти дней лечения имела лишь тенденцию к ее снижению.

Долгосрочные результаты лечения через год показали, что частота симптомов кардиального и гипертензивного синдромов статистически значимо уменьшалась на фоне ИНБГТ.

ИНБГТ через год способствовала литическому и статистически значимому снижению частоты неосложненных кризов на 17,5% по сравнению с исходными данными и на 10,7% по сравнению с аналогичной величиной в 1-ой группе на 3-м этапе. Частота осложненных кризов так же постепенно уменьшалась, однако не столь интенсивно, чем неосложненных.

ИНБГТ более эффективно, чем стандартная терапия оказывала значимое воздействие на частоту суправентрикулярной и менее эффективное – желудочковой экстрасистолы 1-3 классов.

Динамика размеров левого предсердия являлась следствием более выраженного антигипертензивного эффекта во 2-ой группе. Уменьшение перегрузки давлением и, в меньшей степени, объемом, сказалось на размерах предсердий. Учитывая небольшой «гипертензивный анамнез» больных, можно предположить, что процессы миокардиального ремоделирования в

предсердиях, безусловно, имели место, однако по некоторым позициям в эту стадию болезни они были еще потенциально обратимыми.

В 1-ой группе на 3-м этапе исследования частота ГЛЖ равнялась 94,9%, а во 2-ой – 78,6%. Различия между 1-м и 3-м этапами в группах больных составили 24,7 и 7,5% соответственно. Такая динамика обусловлена более мощные антигипертензивным эффектом комбинированного лечения с более высокими показателями достижения целевых значений АД, что подтверждается параметрами суточного мониторинга АД.

Результатом и, одновременно, одним из проявлений процессов миокардиального ремоделирования [194] является нарушения диастолических параметров левого желудочка, которые являются следствием избыточного фиброзирование мышцы, утраты эластичности и увеличения жесткости. На ранних этапах формирования ХСН данная стадия во многих случаях является малосимптомной, часто ее можно обнаружить исключительно при ЭхоКГ-исследовании. Однако, в последующем, по мере присоединения систолических нарушений, появляются симптомы ХСН. Через год все пациенты 1-ой группы имели диастолические нарушения, тогда как во 2-ой – только 73,8%. Динамика диастолической дисфункции в 1-ой группе является отображением прогрессирующего кардиосклеротического и атеросклеротического процесса [152; 164; 200; 206]. Гипокситерапия, как компонент комплексного лечения, способствовала улучшению релаксационных параметров как за счет существования механизма активации синтеза/высвобождения оксида азота, так и урежения ЧСС по достижении долговременной адаптации к гипоксии [17; 116].

Как оказалось, в процессе годичного лечения среднесуточное систолическое АД снизилось в группах наблюдения по отношению к исходным значениям на 36,6 и 44,7 мм рт.ст. соответственно. Лечение только у представителей 2-ой группы позволило достичь их целевых значений, рекомендованных для диабетических больных.

Увеличение Dipper и Non-dipper типов вариабельности АД происходило за счет уменьшения главным образом прогностически неблагоприятного Night-peaker-типа, в 1-ой группе за весь период наблюдения на 23,7, а во 2-ой – 39,6% соответственно. Различия между группами по величине Night-peaker типа высоко достоверны (16,0%).

Гипокситерапия, основной антигипертензивный эффект которой базируется на восстановлении/активации синтеза вазодилатора оксида азота, благоприятно влияла на величину ОПСС. Результаты косвенно свидетельствуют об улучшении микроциркуляции, что при наличии СД особенно важно с учетом риска развития микроангиопатии (прежде всего, нефропатии, энцефалопатии, ангиопатии нижних конечностей).

Частота достижения целевых значений липидограммы в группах составила 46,15 и 57,14% с тенденцией преобладания у представителей 2-ой группы. Различия между больными и здоровыми через год наблюдения составили 27,1 и 16,1% соответственно.

Динамика показателей углеводного обмена продемонстрировала тенденцию снижения уровня инсулина, глюкозы, HbA1C и C-пептида в 2-ой группе.

Мы отметили тенденционное снижение концентрации фибриногена и ПДФ между 1-м и 3-м этапами в 1-ой группе и статистически значимое во 2-ой. Полученные результаты во 2-ой, по нашему мнению, отражают меньший риск тромботических осложнений.

На фоне ИНБГТ установлены достоверные отличия показателя вязкости, морфологические параметры эритроцитов и тромбоцитов. Мы считаем что, результатом такого эффекта, отличимого от группы сравнения, является достижение длительной адаптации к гипоксии, поддерживаемой повторными курсами ИНБГТ.

Подавление активности ангиотензиновой, симпатической и альдостероновой систем потенцировалось ИНБГТ. На фоне годичного лечения уменьшились явления эндотелиальной дисфункции, что главным

образом касается не только снижения ТхА2, но и существенным восстановлением синтеза/высвобождения оксида азота. Во 2-ой группе продемонстрировано значимое отличие по уровню мочевой кислоты и ее клиренсу от аналогичной величины в группе традиционного лечения.

Через год на 3-м этапе частота жажды снизилась на 2,2%, тогда как во 2-ой группе такой симптом на 3-м этапе к концу исследования вообще отсутствовал.

Гипокситерапия, как компонент комплексной лечебной программы способствовал более интенсивному снижению многих параметров АД, что позволило в ряде случаев уменьшить интенсивность базисного антигипертензивного медикаментозного лечения и использовать более щадящие режимы.

При анализе суммарной эффективности лечения между группами больных были получены статистически достоверные различия ($\chi^2=5,6$, $p=0,03$).

Частота неосложненных гипертензивных кризов без обращения в лечебные учреждения во 2-ой группе была на 15,4% меньше, чем в 1-ой.

Выживаемость больных во 2-ой группе не только оказалась выше, но и смертельные исходы в ней стали появляться позже, чем в 1-ой группе.

Присоединение к медикаментозному лечению сеансов гипокситерапии более эффективно позволяло восстановить многие физические и социальные параметры качества жизни.

Комплаентность через год составила в группах больных $2,5 \pm 0,03$ и $3,3 \pm 0,05$ баллов соответственно (различия статистически достоверны), что обусловлено с одной стороны снижением дозировок, а с другой – уменьшением количества компонентов антигипертензивной программы. Такой феномен обусловлен антигипертензивным эффектом гипокситерапии.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение коморбидной кардио-диабетической патологии характеризовалось отсутствием специфической клинической картины и проявлялось сочетанием кардиалгического, аритмического, цефалгического синдромов, превалированием Night-peaker типа суточной вариабельности артериального давления, релаксационной диастолической дисфункции, симпатической гиперактивации, периферического сосудистого спазма и малосимптомными диабетическими проявлениями.

2. У больных коморбидной гипертензивно-диабетической патологией по сравнению со здоровыми установлен комплекс метаболических нарушений (гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия, гиперурикемия), признаки активности системного воспаления, гиперфибриногенемия, гиперадгезия-гиперагрегация эритроцитов и тромбоцитов, повышение вязкости крови, активация симпатoadреналовой и ангиотензин-альдостероновой системы, признаки эндотелиальной дисфункции (p для всех пар сравниваемых показателей $< 0,05$).

3. Непосредственные результаты с использованием в качестве компонента лечения сеансов ИНБГТ по сравнению с традиционным лечением через 20 дней терапии характеризовались: более интенсивным уменьшением цефалгии (на 8,0%, $p < 0,05$), кардиалгии (на 3,5%, $p < 0,05$), неосложненных (на 8,1%, $p < 0,05$) и осложненных (на 6,7%, $p < 0,05$) гипертензивных кризов, более активным понижением показателей дневного и в меньшей степени ночного АД, ОПСС (на 34,4%, $p < 0,05$), жажды (на 2,1%, $p = 0,05$), ИЛ-6 (на 0,17 пг/мл, $p < 0,05$), вязкости крови (на 1,8 ед. вяз., $p < 0,05$), размеров эритроцитов (на 1,9 fL, $p < 0,05$) и их распределения по ширине (на 2,8 %, $p = 0,05$), степени и скорости адгезии тромбоцитов (на 4,6% и 0,013 %/мин соответственно, $p < 0,05$), уровня ангиотензина-2 (на 9,0 пмоль/л, $p < 0,05$), адреналина и норадреналина мочи, увеличения релаксационного

типа диастолической дисфункции (на 6,9%, $p<0,05$), Dipper и Non-dipper-типов АД (на 7,2% и 4,1% соответственно, $p<0,05$), оксида азота (на 0,6 мкмоль/л, $p<0,05$).

4. Отдаленные результаты во группе больных, получавших сеансы гипокситерапии по сравнению с больными с традиционным лечением через год наблюдения характеризовались: уменьшением цефалгии (на 8,4%, $p<0,05$), сердцебиения (на 9,5%, $p<0,05$), тревоги/страха (на 11,5%, $p<0,05$), неосложненных (на 10,7%, $p<0,01$) и осложненных (на 8,0%, $p<0,05$) гипертензивных кризов, наджелудочковой (на 13,7%, $p<0,01$) и желудочковой (на 9,6%, $p<0,05$) экстрасистолии, синусовой аритмии (на 3,6%, $p=0,05$), частоты дилатации (на 16,1%, $p<0,05$) и размеров левого предсердия, гипертрофии ЛЖ (на 17,3%, $p<0,05$), диастолической дисфункции (на 26,2%, $p<0,01$), дневных и ночных показателей АД до оптимальных значений, Night-peaker типа суточной вариабельности АД (на 16,0%, $p<0,01$), ОПСС (на 50,9, $p<0,01$), триглицеридемии (на 1,5 ммоль/л, $p<0,05$), инсулинемии (на 1,57 мкЕд/мл, $p<0,05$), индекса НОМА (на 0,17, $p<0,05$), фибриногена (на 0,8 г/л, $p=0,05$), вязкости (на 2,3 ед.вяз., $p<0,05$), объема и распределения эритроцитов по ширине (на 3,0 fL и 2,4% соответственно), тромбоцитов (на 4,5 г/л, $p<0,05$), адгезивно-агрегационных параметров, активности симпатической, ангиотензиновой и альдостероновой систем, выраженности эндотелиальной дисфункции, МКкр (на 56,8 мкмоль/л, $p<0,05$), жажды и полиурии, увеличения Dipper типа вариабельности АД (на 10,4%, $p<0,01$), частоты достижения оптимальных параметров липидограммы (на 10,9%, $p<0,05$).

5. Включение гипокситерапии как компонента лечебной программы позволило оптимизировать количество, суточные дозы, сроки титрования (на 5,7 суток, $p<0,05$) антигипертензивных средств, на 13,2% ($p<0,05$) снизить частоту вызовов скорой помощи и частоту экстренных госпитализаций в связи с кровотечениями (на 8,0%, $p<0,05$), острыми кардио- и цереброваскулярными событиями (отек легких на 4,2%, $p<0,05$);

ишемический инсульт – на 6,3%, $p < 0,05$), что позволило повысить частоту достижения целевых цифр АД (на 8,2%, $p < 0,05$), а также суммарную эффективность лечебных мероприятий ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,03$).

6. Лечение с включением ИНБГТ оказалось более эффективным, поскольку оказывало позитивное влияние на физические, настроенческие и социальные факторы качества жизни. Такое лечение повышало комплаентность как за счет сокращения количества и кратности, так и суточных дозировок антигипертензивных лекарственных средств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение базисного, а в последующем поддерживающих сеансов гипокситерапии предполагает комплексное воздействие, включающее клинических проявлений гипертензивного и диабетического синдромов, оптимизацию величины и суточной вариабельности АД, уменьшения ЧСС, нарушений сердечного ритма, улучшение микроциркуляторных, метаболических, адгезивно-агрегационных, воспалительных параметров, лежащих в основе длительной комплексной кардио- и вазопротекции, улучшения комплаентности и качества жизни.

2. Перед началом сеанса ИНБГТ необходимо провести пробу Штанге для определения продолжительности компонентов гипоксического цикла: времени вдыхания гипоксической смеси, времени нормоксического дыхания атмосферным воздухом, а также количества таких компонентов на протяжении одного лечебного сеанса. Для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии каждому пациенту обязательно следует провести острый гипоксический тест (тест на переносимость гипоксии), который включает масочное вдыхание на протяжении 5-ти минут газовой смеси с 16 об% O_2 на первой ступени, затем с 14 об% O_2 на второй, а при удовлетворительной переносимости (при сатурации кислорода крови более 86%) – с 12 об% O_2 на третьей ступени. Нормоксический интервал (т.е. дыхание атмосферным воздухом без маски) между ступенями должен составить не менее 10 минут. В случае если при вдыхании газовой смеси на первых двух ступенях сатурация кислорода была менее 86% - то последующая ступень не проводится. В случае появления гипергидроза в первые 60-90 секунд вдыхания гипоксической смеси, головокружения, «мушек» перед глазами, тахикардия более 100 в минуту, затруднения вдоха/выдоха, снижения/повышения давления более 30 мм рт.ст. от исходного, предобморока, состояние следует расценивать как непереносимость гипоксии, что делает невозможным проведение последующего курса ИНБГТ

при более низких концентрациях кислорода во вдыхаемом воздухе. Больным, у которых при пробном сеансе возникли несущественные нарушения – слабость, умеренная тахикардия без гипотонии, головокружение, в последующем проводили лечебные сеансы ИНБГТ, но при этом необходимо использовать «облегченный» режим при 12-13% насыщении кислородом газовой смеси.

3. Продолжительность гипоксической экспозиции (в маске) не должна превышать 5 минут, с паузой нормоксической респирации (т.е. атмосферным воздухом без маски) 5 минут с количеством повторных серий в одном сеансе 5. В зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости процедуры, продолжительность компонентов гипоксического цикла может индивидуально изменяться. Общая продолжительность базового или поддерживающего курса лечения составляет 20 сеансов по 50-60 минут каждый при 11-12% насыщении кислородом гипоксической смеси. При «облегченных» вариантах ИНБГТ количество, продолжительность респирации и паузы сокращали. Тахикардальный синдром, развивающийся в первые дни лечения и продолжающийся в течении первых 5-9 дней является транзиторным и не требует проведения дополнительной коррекции, поскольку самопроизвольно исчезает по истечению 10 дней. После окончания базисного лечения, поддерживающие сеансы гипокситерапии рекомендуются к проведению 4 раза в год по стандартной методике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
БАБ	– бета-адреноблокаторы
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗСЛЖд	– задняя стенка левого желудочка в диастолу
ИАПФ	– ингибиторы АПФ
КДО	– конечно диастолический объем
КСО	– конечно систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖПд	– межжелудочковая перегородка в диастолу
СД	– сахарный диабет
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
DT	– deceleration time
IVRT	– isovolumetric relaxation time
М	– среднее значение
m	– ошибка среднего значения
p	– критерий достоверности
ΔS	– фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка
χ^2	– критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агеев, Ф. Т. Повышение приверженности к терапии: дело «техники»? / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4(66). – С. 238–244.
2. Агеев, Ф. Т. Низкая приверженность лечению как причина резистентной артериальной гипертензии / Ф. Т. Агеев, Т. В. Фофанова // Рефрактерная артериальная гипертензия / И. Е. Чазова, Н. М. Данилов, А. Ю. Литвин. – М. : Атмосфера, 2014. – с. 28-32.
3. Адаптация к периодическому действию гипоксии и гипероксии / Т. Г. Сазотова, А. Г. Жукова, Т. А. Зенина и др. // Нур. Med. j. -2003. - №1-2. - С. 2-9.
4. Аксенов, В. А. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1 степени? / В. А. Аксенов, В. В. Власов // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 58–66.
5. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Ю. П. Люлька, Ю. В. Писаревская // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1. – С. 17-25.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2011. – Т.14. – № 3 (приложение) – С. 2-72.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017.
8. Александрова, Т. В. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова, Г. Н. Пономаренко, А. О. Иванов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2003. -№ 6 .- С. 9-12.

9. Аметов, А.С. Принципы терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией: учебное руководство / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова. М.: Медицина, 2010. - 34 с.
10. Аметов, А. С. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2–го типа / А. С. Аметов, Л. Н. Богданова // РМЖ. - 2010. - №23. - С. 1416-1420.
11. Андреева, Г. Ф. Сезонная динамика амбулаторных и клинических показателей артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией (обзор литературы) [Текст] / Г. Ф. Андреева // Профилактическая медицина. - 2014. - № 4. - С. 33-38.
12. Аронов, Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. П. Зайцев // Кардиология. - 2002. - №5. - С. 92-95.
13. Артериальная гипертензия: учеб. пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.
14. Артериальная гипертензия [Текст] / под. ред. В. Зидека, пер. с нем. под ред. Д. А. Аничкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 206 с.
15. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Галяви, О. Ю. Михопарова, О. Б. Ощепкова, Э. Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, прил. 1. – С. 78-81.
16. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / Под ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.
17. Асанов, Э. О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / Э. О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – №2. – С. 191-194.
18. Аскеров, М. М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М. М. Аскеров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. - Том 8, №2. – С. 4-8.

19. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - № 1. - С. 10-15.
20. Балицкая, О. П. Методика определения оценки качества жизни больных артериальной гипертензией / О. П. Балицкая, М. А. Артемчук, А. И. Коваль // Национальная Ассоциация Ученых. – 2016. – № 9 (25). – С. 49–51.
21. Билецкий, С. В. Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии / С. В. Билецкий, А. И. Гоженко. - Черновцы, 2007. - 148 с.
22. Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.
23. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов // РИО ИГМАПО, 2012. - Иркутск, 283 с.
24. Бобылева, О. В. Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. В. Бобылева, О. С. Глазачев // Физиология человека. - 2008. - Т. 34. № 6. - С. 92-99.
25. Бойцов, С. А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов // Тер.архив. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 4-10.
26. Болезни сердца и сосудов [Текст] = The ESC textbook of cardiovascular medicine : руководство / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса, пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто; ВНОК, Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1446 с.
27. Борисов, Л. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Л. А. Борисов // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 65-70.
28. Братик А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С. 12-18.

29. Ватутин, Н. Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101-106.
30. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) // О. В. Коркушко, Т. В. Серебровська, В. Б. Шатило и др. // К.: 2010. – 30 с.
31. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. - 2013, № 5 (30). - С. 19-38.
32. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. - 2014. - №4(48). – С. 158-163.
33. Влияние гипоксических тренировок на состояние автономной нервной системы у лиц пожилого возраста, больных ХОЗЛ / Э. О. Асанов, А. С. Свиницкий, Л. Г. Полягушко и др. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. - №1. – С. 31-36.
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. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Г. В. Дужак и др. // Журнал АМН України. - 2009, Т.15. - №3. - С. 488-499.
36. Воробьев, Г. Ф. Нормо– и гипобарическая гипокситерапия при хронических заболеваниях / Г. Ф. Воробьев // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2004. – № 6. – С. 9–13.

37. Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертонии у женщин. Результаты исследования АФИНА // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, №1. - С. 5-12.
38. Горанчук, В. В. Гипокситерапия / В. В. Горанчук, Н. И. Сапова, А. О. Иванов. - СПб.: ООО «Элби-СПб», 2003. - 536 с.
39. Горбась, М. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцевосудинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування / М. М. Горбась // Практическая ангиология. - 2011. - № 7–8(46).
40. Григоричева, Е. А. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 2. - С. 178-183.
41. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации / Рабочая группа под руководством И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.
42. Динамика липидного спектра у больных с инфарктом миокарда при барокамерной гипоксии / А. Н. Тиньков, А. Б. Прокофьев, А. А. Никоноров, Д. И. Яковлев // Клин. медицина. - 2008. - №12. - С. 34-38.
43. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорецкий // Днепропетровск, 2005. - 200 с.
44. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 344 с.
45. 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. - №18(3). – С. 5-23.

46. Досвід використання інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у здорових літніх людей з різною руховою активністю / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. О. Іщук, Т. В. Серебровська // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 148-156.

47. Ельчанинова, С. А. Влияние интервальной гипоксической тренировки на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов / С. А. Ельчанинова, И. В. Смагина, Н. А. Кореньяк // Физиология человека. - 2003. - Т. 29, №3. - С. 72-75.

48. Закощиков, К. Ф. Гипокситерапия / К. Ф. Закощиков, С. О. Катин. - М.: Бумажная Галерея, 2002. - 64 с.

49. Зверева, Т. Н. Влияние периндоприла на процессы субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / Т. Н. Зверева, Е. Ю. Чернявская, О. Л. Барбараш // Кардиология. - 2013. - Т. 53, № 4. - С. 19-24.

50. Зміни судинної мікроциркуляції під впливом курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з ішемічною хворобою серця / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. Ю. Лішневська та ін. // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3. – С. 13–19.

51. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило та ін. // Фізіологічний журнал. - 2007. - №2. - С. 16-24.

52. Ишеков, А. Н. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии / А. Н. Ишеков, И. Г. Мосягин // Успехи соврем. естествознания. - 2008. - №5. - С. 45-49.

53. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило// Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.

54. Журавлева, Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов

высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 80-82.

55. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов и др. // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1. – С.4-22.

56. Калачев, А. Г. Использование длительных гипоксических тренировок для вторичной профилактики ишемической болезни сердца / А. Г. Калачев, С. А. Ельчанинова, А. Г. Филиппова // Вестник аритмологии. – 2004. – №35, [Приложение С]. – С. 30–31.

57. Как повысить приверженность больных артериальной гипертензией к лечению? / Л. Б. Лазебник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 240–245.

58. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.

59. Кардиореабилитация [Текст] : практ. рук. / пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. - М.: Логосфера, 2012. - 328 с.

60. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. - №3. – С. 2-8.

61. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – XX, 800 с.

62. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.

63. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Белялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО

ИГМАПО, 2012. – 127 с.

64. Клинические рекомендации по внутренним болезням / под ред. Ф. И. Белялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 114 с.

65. Клинические «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – №1S – С. 1-112.

66. Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом» // Сахарный диабет. – 2017. - №1. – 111 с.

67. Клінічне застосування ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України і Української асоціації фахівців з ехокардіографії // Український кардіологічний журнал. – 2009. - № 3. – С. 105-117.

68. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с.

69. Кобалава, Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы [Текст] / Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. - 2014. - № 1. - С. 19-26.

70. Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла: новые горизонты антигипертензивной терапии // Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицка, Н. Е. Ежова // Кардиология, 2017. - N 4. - С.79-88.

71. Коваленко, В. М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко // К.: МОРІОН, 2010. — 492 с.

72. Коваленко, В. Н. Сердечнососудистые заболевания в Украине: по итогам селекторного совещания / В. Н. Коваленко // Здоров'я України. - 2010. - № 1(230). - С. 1415.

73. Коваленко, В. Н. Проблема качества жизни при хронической

сердечной недостаточности / В. Н. Коваленко, Л. Г. Воронков // Eurasian Heart Journal. – 2012. – Vol. 1. – P. 49-56.

74. Ковалевська, Л. А. Діастолічна серцева недостатність: чи багато змінилось? / Л. А. Ковалевська // Український терапевтичний журнал. - 2011. - N 2. - С. 97-102.

75. Ковалева, О. Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ковалева, И. В. Сытина // Кровообіг та гемостаз. – 2013. - №3-4. – С. 59-64.

76. Коломоець, М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоець, О. О. Вашеньяк // Укр. медичний часопис. – 2012. - №5(91). – С. 51-54.

77. Колчинская, А. З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений / А. З. Колчинская // Спортивна медицина. - 2008. - №1. - С. 9-14.

78. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в свете последних рекомендаций / Т. В. Адашева, В. С. Задонченко, З. О. Гринева и др. // Медицинский совет. – 2011. – № 1–2. – С. 41–43.

79. Кривошеков, С. Г. Основы гипокситерапии. Методические рекомендации, Новосибирск.–2008.–17 с.

80. Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - № 2. - С. 155–161.

81. Котельникова, А. В. Психодиагностические аспекты приверженности к лечению в процессе медицинской реабилитации / А. В. Котельникова, А. А. Кукшина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 3. – С. 4–9.

82. Кушхова, Р. Р. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии / Р. Р.

Кушхова, А. Г. Автандилов, А. А. Пухаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 176–179.

83. Лопата, В. А. Аппаратурное обеспечение технологии гипокситерапии / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №3. – С. 158-161.

84. Лопата, В. А. Гипоксикаторы: обзор принципов действий и конструкций / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Буковинський медичний вісник. – 2011. - №3. – С. 217-226.

85. Ляшко, С. В. Морфо-функціональні властивості еритроцитів та стан нейрогуморальної регуляції у хворих на гіпертонічну хворобу 2 стадії, та їх зміни під впливом комбінованого лікування з включенням гіпокситерапії / С. В. Ляшко // Укр. медичний альманах. – 2009. - №4. - С. 121-125.

86. Македонская, В. А. Особенности нарушений реологических свойств крови при сахарном диабете (обзор литературы) / В. А. Македонская, О. И. Гордиенко // Проблемы эндокринной патологии. – 2012. - №4. – С. 138-144.

87. Мамедов, М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии. Москва, из-во Медиа Медика, 2006. - 39 с.

88. Маньковский, Б. Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // Ліки. – 2009. - №5(131). – С. 9-13.

89. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение / И. А. Хрипун, Е. О. Дзантиева, С. В. Воробьев и др. // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016, Т. 11. - № 3. – С. 470-472.

90. Медведовська, Н. В. Сучасний стан здоров'я населення працездатного віку в Україні / Н. В. Медведовська // Україна. Здоров'я нації. – 2010. –№ 2. – С. 24 – 33.

91. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В. М. Коваленко, В. М. Корнадський. – Київ, 2008. – 146 с.

92. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. - 2015, Т. 96. - №4. - С. 95-104.
93. Мелехов, А. В. Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / А. В. Мелехов, Е. Е. Рязанцева // Лечащий врач. - 2014. - № 2. - С.21-26.
94. Метаболическая терапия как перспективное направление лечения пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук та ін. // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 5–15.
95. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 36–41.
96. Метод интервальной нормобарической гипокситерапии пациентов со стабильной стенокардией и нарушением углеводного обмена (инструкция по применению) / С. П. Соловей, Н. А. Манак, И. И. Криворот и др. // Минск, 2013. – 8 с.
97. Морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных молодого возраста с артериальной гипертензией / А. Н. Беловол, И. И. Князькова, А. И. Цыганков и др. // Ліки України. – 2014. - №9(185). – С. 74-79.
98. Налетов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбасса: решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налетов, М. М. Лесинский, Е. Н. Налетова, Донецк. – 2017. – С. 54 с.
99. Напалков, Д. А. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском [Текст] / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Российские медицинские вести. - 2014. - №2. - С. 4-11.
100. Обрезан, А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у

больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11.

101. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации // Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов // Москва, из-во Силица Полиграф. – 2010. - 593 с.

102. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Маслаенникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16(1). – С. 2-11.

103. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017.

104. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

105. Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки // Физиология человека. – 2006. – №6. – С. 92–99.

106. Отечественный опросник приверженности к терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т. В. Фофанова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13–16.

107. Патолофізіологічні аспекти порушення функціонального стану нирок при гіпертонічній хворобі – роль дисфункції судинного ендотелію / О. В. Коркушко, В. А. Візир, Р. Л. Кулініч, І. Б. Приходько // Кровообіг та гемостаз. –2008. – № 2. – С. 39-44.

108. Приверженность антигипертензивной терапии (комплаинс) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / И. В. Нефедов [и др.] // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6, № 6 (46). – С. 24–30.

109. Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертензией медикаментозной терапии / Т. В. Фофанова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 3. – С. 11–16.
110. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт [Текст] / О. А. Кисляк [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 6. - С. 81-85.
111. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / [под ред. И.Н. Макаровой]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.
112. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 3(107).
113. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков // Москва: издательский дом Видар-М, 2008. - 512 с.
114. Руженцова, У. Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца значение GNB3 C825T полиморфизма / У. Ю. Руженцова // Лечащий врач. - 2008. - №1. - С. 23-28.
115. Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008.–1424 с.
116. Самойлов, В. О. Характеристика индивидуальных различий функционального состояния человека в условиях гипоксической гипоксии // В. О. Самойлов // Вестн. рос.воен.-мед. акад. – 2013. – №3(43). – С. 111–113.
117. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
118. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
119. Сидоренко, Г. И. "Резерв адаптации" – ключевое понятие для анализа кардиологических синдромов / Г. И. Сидоренко // Кардиология. –

2011. –Т. 51, №2. – С. 67–69.

120. Сергиенко В. А. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия; каковы перспективы в лечении? / В. А. Сергиенко, А. А. Сергиенко // Артериальная гипертензия. – 2016. - №1. – С. 17-20.

121. Серебровская, Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия индуцируемый фактор / Т. В. Серебровская // Вестник МАН. - 2006. -№ 1. - С. 29-34.

122. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. - №1-2. – С. 13-33.

123. Сорокина, А. Е. Особенности микроциркуляции кожи как определяющий фактор инволютивных изменений у пациенток с артериальной гипертензией [Текст] / А. Е. Сорокина, Т. Ф. Перетолчина, Л. К. Глазкова // Терапевт. - 2014. - № 1. - С. 55-61.

124. Стрелков, Р. Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике / Р. Б. Стрелков // Курортные ведомости. – 2006. – №5. – С. 37–40.

125. Титова, Ю. Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа / Ю. Ф. Титова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). - С. 1326-1329.

126. Тронько, Н. Д. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Н. Д. Тронько, Ю. Б. Бельчина, Л. К. Соколова // Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. - 2013. - №11. – С. 182-188.

127. Уксула Вилкенсхоф, Ирмтраут Крук Справочник по эхокардиографии.- М.: Медицинская литература, 2009.-240 с.

128. Цыганкова, Т. Н. Что такое – интервальная гипоксическая

тренировка? / Т. Н. Цыганкова // Вестник академии медико–технических наук. -2009. - №2(3). - С. 25-26.

129. Шахбазиди, Г. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации / Г. Шахбазиди, Д. Д. Дунаева, Г. И. Гордеева // Крымский терапевтический журнал. – 2006. - №2. – С. 62-66.

130. Шилова, О. В. Гипокситерапия в реабилитации / О. В. Шилова // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. - 2005. - №6. - С. 35-39.

131. Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / М. В. Гайсинская // Человек и его здоровье. – 2008. - №2. – С. 69-74.

132. Филиппова, Ю. М. Пути повышения комплаентности больных артериальной гипертензией в практике семейного врача [Текст] / Ю. М. Филиппова, Г. А. Никитин, Т. Е. Афанасенкова // Справочник врача общей практики. - 2014. - № 1. - С. 20-21.

133. Фофанова, Т. В. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии: метод. рек. / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова. – М., 2013. – 65 с.

134. Харченко, Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.

135. A comparison between sphygmomanometer-based and ambulatory blood pressure monitoring in acute salt loading and depletion protocol / С. Е. Paiva, A. F. Aguiar, F. Nobre, E. B. Coelho // Clinics. – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 767-772.

136. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study / O. Glazachev, P. Kopylov, D. Susta et al. // Clin. Cardiol. – 2017. – Vol.40(6). – P. 370-376.

137. Adaptation to chronic continuous hypoxia potentiates Akt/HK2 anti-apoptotic pathway during brief myocardial ischemia/reperfusion insult / D. Kolar,

M. Gresikova, P. Waskova-Arnostova et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2017. – Vol. 432(1-2). – P. 99-108.

138. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study / T. W. Hansen, J. Jeppesen, S. Rasmussen et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol.19 (3). – P. 243–250.

139. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. - *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, Suppl. 1. - S1-135.

140. Armstrong W. Feigenbaum's Echocardiography / W. Armstrong, T. Ryan // Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 816 p.

141. Bassovitch, O. Equipment and Regimes for Intermittent Hypoxia Therapy / O. Bassovitch, T. Serebrovskaya // *Equipment In: Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications/*. Editors: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers. - 2009, Chapter 30. - P. 539-601.

142. Carcía-Donaire, J. A. Recent advances in the management of hypertension / J. A. Carcía-Donaire, L. M. Ruilope // *F1000 Med. Rep.* – 2010. – Vol. 15, N2. – P. 19.

143. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // *Evid. Based Med.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165–166.

144. Cardioprotective effect of liposomal prostaglandin E1 on a porcine model of myocardial infarction reperfusion no-reflow / J. H. Li, P. Yang, A. L. Li et al. // *J. Zhejiang. Univ. Sci.* – 2011. – Vol. 12(8). – P. 638-643.

145. Cardiorespiratory Responses of Adults and Children during Normoxic and Hypoxic Exercise / J. Kapus, I. B. Mekjavic, A. C. McDonnell et al. // *Int. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 38(8). – P. 627-636.

146. Caughey, G. E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G. E. Caughey, E. E. Roughead // *Journal of Comorbidity.* – 2011. – Vol.1. – P. 8–10.

147. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in

left ventricular mass in high risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba et al. // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27. - P. 1706-1712.

148. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary / A. J. Garber, M. J. Abrahamson, J. I. Barzilay et al. // Endocr. Pract. – 2017. – Vol. 23(2). – P. 207-238.

149. DiPasquale, D. M. Moving the Debate Forward: Are Normobaric and Hypobaric Hypoxia Interchangeable in the Study of Altitude? / D. M. DiPasquale // Curr. Sports Med. Rep. – 2017. – Vol. 16(2). – P. 68-70.

150. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: World Health Organization; 1999.

151. De Keulenaer, G. W. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum / G. W. De Keulenaer, D. L. Brutsaert // Circulation. – 2011. – Vol. 123(18). – P. 1996–2004.

152. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure / C. K. Wu, J. L. Luo, C. T. Tsai et al. // Pharmacogenomics J. – 2010. – Vol. 10, №1. – P. 46-53.

153. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Castiglioni, G. Parati, L. Brambilla [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 180-185.

154. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // Circulation J. - 2009. - Vol. 73. - P. 411–415.

155. Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin et al. // N. Engl. J. Med.- 2015. – Vol. 373(22). – P. 2117-2128.

156. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 2). – P. 381.

157. Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study / A. Donati, E. Damiani, S. Zuccari et al. // *BMC Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 23, №17. – P. 49.

158. Expression of Hypoxia-inducible Factor-1 alpha Related to Oxidative Stress in Liver of Rat-in Normobaric Hypoxia / S. W. Jusman, A. Halim, S. I. Wanandi, M. Sadikin // *Med. Indones.* – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 17-23.

159. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients / M. Fornal, R. A. Korb, J. Królczyk, T. Grodzicki // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2010. – Vol. 45(2–4). – P. 155–159.

160. Gotto, A. M. Pleiotropic effects of statins: do they matter? / A. M. Gotto, J. A. Farmer // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2010. - № 10. - P. 277-284.

161. Grassi, G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / G. Grassi // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 1052-1060.

162. Grisk, O. Hypertension and the sympathetic nervous system – recent developments in research and treatment / O. Grisk // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 134, N45. – P. 2289-2293.

163. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 7. – P. 2160–2236.

164. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. AJaroudi, M. C. Alraies, C. Halley et al. // *Circulation*. - 2012. - Vol. 14(125(6)). - P. 782-788.
165. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes. 2012.
166. International Diabetes Federation. Managing older people with Type 2 Diabetes. Global Guideline. 2013.
167. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.
168. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*. – 2014. – Vo. 15(Suppl. 20). – P. 1–290.
169. Hamer, M. Psychophysiological risk markers of cardiovascular disease / M. Hamer, L. Malan // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 76-83.
170. Hansen, T.W. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic value of reading to reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations / T. W. Hansen, L. Thijs, Y. Li // *Hypertension*. - 2010. - Vol. 55. - P. 1049-1057.
171. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Improves Cardiorespiratory Fitness in Overweight Chinese Young Women / Z. Kong, Q. Shi, J. Nie et al. // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 23, №8. – P. 175-176.
172. Health literacy, medication adherence, and blood pressure level among hypertensive older adults treated at primary health care centers / P. Wannasirikul [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 109–120.
173. Hypertensive myocardial fibrosis / C. Cuspidi, M. Ciulla, A. Zanchetti // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006. – Vol. 21. – P. 20–23.
174. Hypertension management in diabetic patients / Z. Anzwer, P.K. Sharma, V.K. Gard et al. // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2011. – Vol. 15. – P. 1256-1263.
175. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative

study / A. Kumar, D. Dey, R. Kochhar, D. K. Dubey // *Ind. J. Aerospace Med.* – 2013. – Vol. 57(1). – P.28-36.

176. Kumar, P.P. *Clinical Medicine* / P. P. Kumar, M. Clark. – 8 th edition. – Edinburgh: Elsevier, 2012. – 1286 p.

177. Lei, Xi. *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications* / Xi Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. – 602 p.

178. Lippi, G. Normobaric hypoxia and sports: the debate continues / G. Lippi, M. Franchini, G. Ban // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109(2). – P. 355-356.

179. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* / S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375(4). – P. 311-322.

180. *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome* / M. A. Pfeffer, B. Claggett, R. Diaz, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373(23). – P. 2247-2257.

181. Malpas, S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S. C. Malpas // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 513-557.

182. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patiententered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes* / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, et al. // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140-149.

183. *Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia, and genuine high altitude* / D. R. Woods, J. P. O'Hara, C. J.al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2017. – Vol.117(5). – P. 893-900.

184. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications / S. Kim [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 506–512.

185. Measuring the Energy of Ventilation and Circulation during Human Walking using Induced Hypoxia / M. Horiuchi, Y. Fukuoka, Y. Handa et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol.7(1). – P. 4938.

186. Mercer, S. W. Improving the health of people with multimorbidity: the need for prospective cohort studies / S. W. Mercer, J. Gunn, S. Wyke // *J. Comorbidity*. – 2011. – Vol.1. - P. 4–7.

187. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 40–47.

188. Mortality and morbidity of non-systolic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a propensity-adjusted case-control study / F. M. Gomez-Soto, S. P. Romero, J. A. Bernal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139, № 3. – P. 276-282.

189. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care*. – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.

190. Neil J. Stone Management of lipid in clinical practice. Professional communications / Neil J. Stone, Conrad B. Blum., INC. – 2010. – 416 p.

191. Normobaric hypoxic conditioning to maximise weight-loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: A systematic review / L. G. Hobbins, S. Hunter, N. Gaoua, O. Girard // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017, - Vol. 7. – P. 12-14.

192. One session of remote ischemic preconditioning does not improve vascular function in acute normobaric and chronic hypobaric hypoxia / M. G. Rieger, R. L. Hoiland, J. C. Tremblay et al. // *Exp. Physiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 132-134.

193. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High / S. De Smet, P. van Herpt, G. D'Hulst et al. // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 31, №8. – P. 347-347.

194. Patten, R. D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. D. Patten // *Congestive heart failure* / J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – [3rd Ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.

195. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis / C. M. Smith-Spangler, J. L. Juusola, E. A. Enns // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, N 8. – P. 481-487.

196. Prevalence of self-reported chronic diseases in individuals over the age of 40 in São Paulo, Brazil: the PLATINO study / A. K. Carvalho, A. M. Menezes, A. Camelier et al. // *Cad. Saude Publica.* – 2012. – Vol. 28(5). – P. 905–912.

197. Prichard, B. N. Treatment of hypertension with propranolol / B. N. Prichard, P. M. Gillam // *Br. Med. J.* – 2007, Vol. 1. – № 5635. – P. 7–16.

198. Pressor responses to antihypertensive drug types / M. H. Alderman, H. W. Cohen, J. E. Sealy, J. H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, N 9. – P. 1031-1037.

199. Richalet, J. P. Live and/or sleep high: train low, using normobaric hypoxia / J. P. Richalet, C. J. Gore // *J. Med. Sci. Sports.* – 2008. – Vol. 18 (Suppl. 1). – P. 29-37.

200. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 10(2). – P. 165–193.

201. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A MetaAnalysis of Randomized Comparative Studies / R. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S. Wouters // *Hypertension.* - 2009. - Vol. 54. - P. 10-84.

202. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional

Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403-1419.

203. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training / L. Bernardi, C. Passino, Z. Serebrovskaya et al. // European Heart Journal. - 2001. – Vol. 22. – P. 879–886.

204. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E. B. Manukhina, H. Fred Downey, R. T. Mallet // Experimental Biology and Medicine. - 2009. – Vol. 3. – P. 133-135.

205. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension / M. S. Yatabe, J. Yatabe, M. Yoneda // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92, N 1. – P. 77-82.

206. Shammash, R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shammash, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // Int. J. Cardiol. -2007. - № 115 (3). - P. 284-292.

207. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Lainscak, L. Blue, A. L. Clark et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. - Vol. 13. – P. 115–126.

208. Serebrovskaya, T. V. Individualized Intermittent Hypoxia Training: Principles and Practices / Serebrovskaya T. V. and Lei Xi // In: Xi Lei & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). Intermittent Hypoxia and Human Diseases / Springer, UK, 2012, Chapter 24.

209. Steinhauer, T. Risk stratification and dental management of the patient with cardiovascular diseases. Part I: Etiology, epidemiology, and principles of medical management / T. Steinhauer, S. A. Bsoul, G. T. Terezhalmay // Quintessence Int. – 2005. – Vol. 36 (2). – P.119–137.

210. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: a pilot study / W. Puavilai, D. Laorugpongse, C.

Deerochanawong [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 182-187.

211. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Dahlof, P. Gosse, P. Gueret et al. // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 2063–2070.

212. Toda, N. Modulation of renal blood flow and vascular tone by neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide / N. Toda, T. Okamura // J. Vasc. Res. – 2011. – Vol. 48, N 1. – P. 1-10.

213. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization; 2011.