

На правах рукописи

ДЗЮБАН АННА СЕРГЕЕВНА

**БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ,
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПРОГНОЗ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2020

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мухин Игорь Витальевич

Официальные оппоненты: **Иванова Лариса Николаевна**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики
внутренней медицины Государственного
учреждения Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки»
Гончарова Людмила Никитична,
доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры факультетской терапии с курсами
физиотерапии, лечебной физкультуры
медицинского института Национального
исследовательского Мордовского
государственного университета имени Н.П.
Огарева

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР**

Защита состоится « » 2020 года в часов на заседании
диссертационного совета Д 01.010.02 при государственной образовательной
организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный
медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк,
пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной
образовательной организации высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по
адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Безболевая ишемия миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) является довольно распространенным явлением (Абдурахманова, А. И., 2015). Ее частота колеблется от 15 до 64,7% (Болтач А.В., 2007; Татарченко И.П., 2011; Кошля В.И., 2015). Даже на основании этих данных можно утверждать, что БИМ является довольно распространенным состоянием, в основе которого лежат одновременно существующие и взаимно усугубляющие процессы как автономной диабетической нейропатии, так и эндотелиальной дисфункции, и атеросклероза. По мнению одних экспертов, БИМ является одной из форм ишемической болезни сердца (ИБС), по мнению других - одним из проявлений/стадий кардиальной автономной невропатии (Кузнецова И.Г., 2002; Баринов А.Н., 2010; Бондарь И.А., 2014).

Учитывая, что основным механизмом формирования БИМ у диабетических пациентов является кардиальная автономная невропатия (нет ощущения боли в прекардиальной области), безболевая ишемия нередко протекает с другими признаками диабетического поражения сердца: резистентной к бета-адреноблокаторам синусовой тахикардией, признаками «денервации сердца», супра- и/или вентрикулярными нарушениями ритма сердца, ортостатической гипотензией (даже у гипертензивных пациентов), мощным периферическим артериальным/артериолярным спазмом из-за гиперчувствительности сосудов к катехоламинам (Зидек В., 2006; Дядык А.И., 2014; Романова Е.Н., 2017), снижением толерантности к физической нагрузке, ишемического изменениями на ЭКГ покоя/нагрузки, удлинением интервала Q-T, инверсией зубца Т, псевдокоронарным подъемом сегмента ST), диастолической (на ранних стадиях) или систоло-диастолической (на более поздних) дисфункцией левого желудочка, фатальными нарушениями ритма сердца, апноэ во сне (Обрезан А.Г., 2009; Сергиенко В.А., 2016; 2008; Морозова М.П., 2019).

Несмотря на существующие разногласия, касающиеся патогенеза БИМ, лечебная тактика является в настоящее время не оспоримой и должна включать продолжительный/пожизненный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов, антиагрегантов, статинов, кардиопротекторов, а при сочетании с болевыми формами стенокардии и/или с артериальной гипертензией (АГ) (Карпов Ю.А., 2013; Пузин С.Н., 2014; Борисов Л.А., 2014; Чазова И.Е., 2015), дополнительно нитраты и/или антагонисты кальция (Болтач А.В., 2007).

Существование или выявление БИМ при диабете существенно ухудшает как общий, так и кардиальный прогноз, в связи с чем эти пациенты независимо от наличия других сердечных проявлений (инфаркт миокарда, нарушения ритма, АГ, поражение других сосудистых бассейнов), относятся к категории очень высокого кардиоваскулярного риска (Комаров А.Л., 2012). По некоторым оценкам, такие пациенты в течение ближайших 5-7 лет имеют весьма высокую вероятность летального исхода (Mancia G., 2007; Rapsomaniki E., 2014).

Продолжаются поиски новых направлений лечения таких пациентов. У недиабетических больных для лечения стенокардии напряжения довольно давно

применяется триметазидин, метаболитотропный препарат, имеющий большую доказательную базу у данной категории больных (Аметов А.С., 2014; Беловол А.Н., 2014; Бенца Т.М., 2017; Ворожцова И.Н., 2018). Эффективность и влияние на частоту событий у диабетической категории больных других (кроме триметазидина) цитопротекторных препаратов остается спорным в виду отсутствия крупных контролируемых исследований (Татарченко И.П., 2011).

Одним из возможных направлений у такой категории больных может стать интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНБГТ), основывающаяся на способности за счет чередующихся эпизодов гипоксии-нормоксии и формирования адаптации к гипоксии в тренировочном режиме, активировать синтез оксида азота сосудистым эндотелием (Коркушко О.В., 2010; Дж. Ниебауэр, 2012; Братик А.В., 2013; Гелис Л.Г., 2013; Самойлов В.О., 2014; Асанов Э.О., 2017). В этой связи его основным местом воздействия являются артерии среднего и мелкого калибра, что может рассматриваться с патогенетической точки зрения в качестве артериального вазодилататора, инициирующего с одной стороны дилатацию мелких миокардиальных артерий, а с другой артерий среднего калибра, что позволяет добиться феномена уменьшения ишемических проявлений, а другой, понизить артериальное давление (АД) (Ишук В.О., 2007; Коркушко О.В., 2008; Глазачев О.С., 2013).

Степень разработанности темы

БИМ является одним из вариантов кардиальной автономной нейропатии у больных СД 2-го типа, поскольку поражение комплекса чувствительных, автономных (вегетативных) и двигательных нервов, иннервирующих сердце и сосуды, приводит к частичной или полной утрате болевой чувствительности у такой категории больных (Маньковский Б.Н., 2009; Калинин М.Н., 2014; Абдурахманова А.И., 2015; Fisher V.L., 2017). Считается, что существование БИМ существенно ухудшает не только качество жизни, но и ее продолжительность (Дедов И.И., 2018). В настоящее время формирование БИМ при СД рассматривается с двух позиций. С одной стороны, в основе ишемии лежит субтотальный стенозирующий атеросклероз венечных артерий и поэтому ее рассматривают с позиции одного из клинических вариантов течения хронической ИБС (Tarkin J.M., 2013; Аметов А.С., 2014). С другой, нарушение рецепции и восприятия боли возникает из-за поражения вентромедуллярных ядер продолговатого мозга. Считается, что основным патогенетическим механизмом формирования как кардиальной автономной невропатии, так и БИМ является глюкозотоксичность, которая приводит вначале к комплексу метаболических нарушений (активации тиолового пути метаболизма глюкозы, неэнзиматическому гликозилированию глюкозы, оксидативному стрессу, нарушению обмена жирных кислот и нейротрофизму), а позже к органическим нарушениям, прежде всего к угнетению проводимости боли и нейронального кровотока, приводящие в свою очередь к демиелинизации чувствительных нервных волокон, атрофии аксонов и нейрональному апоптозу с безвозвратной утратой болевой чувствительности (Chrissobolis S., 2011; Serhiyenko V.A., 2016).

Вопросы лечения БИМ остаются во многом не разработанными, поскольку использование традиционных подходов к лечению далеко не всегда оказывается

эффективным. В последние годы в лечении БИМ используются метаболитотропные средства, в том числе триметазидин (Rosano G.M., 2006; Dézsi, C. A., 2016), однако из-за отсутствия крупных исследований именно при данной кардиально-диабетической патологии, судить о результатах такой терапии сложно. Также отсутствуют и убедительные данные о влиянии разных режимов лекарственного лечения на параметры качества жизни, частоту диабетических и кардиальных осложнений и выживаемость такой категории больных (Салухов В.В., 2018). Все перечисленное свидетельствует о целесообразности поиска новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов с целью кардио-, церебро- и вазопротекции, оптимизации качества жизни и улучшения прогноза. По всей вероятности, является актуальным и разработка и не медикаментозных подходов к лечению такой категории больных с использованием ИНБГТ, обладающей вазоактивными и ангиопротективными свойствами.

Цель исследования. Изучить динамику клинических проявлений БИМ у больных СД 2-го типа, проанализировать их половой диморфизм, обосновать и доказать целесообразность и эффективность длительного применения метаболитотропного препарата триметазидин в сочетании с ИНБГТ при такой патологии, установить влияние такой терапии на параметры качества жизни, выживаемость, частоту госпитализаций и прогноз.

Задачи исследования:

1. Установить частоту возникновения БИМ у больных СД 2-го типа и выяснить обстоятельства и особенности ее диагностики.
2. Оценить клинико-инструментальные проявления БИМ у больных СД 2-го типа.
3. Сравнить клиническое течение БИМ у больных СД 2-го типа разного пола.
4. Проанализировать влияние трех режимов лечения на клинические и инструментальные параметры у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.
5. Выяснить эффективность применения разных терапевтических режимов у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.
6. Проанализировать причины и влияние разных терапевтических режимов на частоту экстренных кардиальных госпитализаций и частоту кардиальных причин смерти на протяжении годовичного периода наблюдения.
7. Сравнить влияние трех режимов лечения на показатели качества жизни и частоту нежелательных/побочных эффектов терапии у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.
8. Установить влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза и оценить влияние некоторых клинических факторов на кардиальный прогноз у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.

Объект исследования: патогенетические механизмы формирования БИМ и их коррекция, кардио-, церебро- и вазопротекция, качество жизни и прогноз у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.

Предмет исследования: клинические симптомы и синдромы, электрокардиографические, электрофизиологические, эхокардиографические, доплеровские, функциональные изменения, систолическая и диастолическая

функция левого желудочка, непосредственные и отдаленные результаты лечения, показатели качества жизни и прогноз у больных БИМ на фоне СД 2-го типа под влиянием медикаментозного и медикаментозного лечения с гипокситерапией.

Научная новизна исследования

Оценена частота формирования БИМ у больных СД 2-го типа. Впервые выяснены обстоятельства и особенности ее диагностики. Впервые детализированы и систематизированы представления о характере клинических проявлений БИМ у больных СД 2-го типа. Впервые установлен половой диморфизм клинического течения БИМ у представителей разного пола. Впервые проанализировано влияние трех режимов лечения (стандартного с триметазидином, стандартного без триметазидина, но с ИНБГТ и стандартного с триметазидином и ИНБГТ) на клинические и инструментальные параметры сердца. Впервые проведена оценка эффективности лечения больных БИМ с СД 2-го типа с использованием в качестве компонентов комплексного лечения триметазидина и ИНБГТ. Впервые оценены отдаленные результаты, влияние лечения на безопасность, прогноз, качество жизни и годовую выживаемость.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, и инструментального исследования БИМ у диабетических пациентов систематизированы ранее малоизученные механизмы, установлена их общность в патогенетических построениях при формировании диабетической кардиомиопатии, оценена их динамика в процессе годового периода лечения с использованием метаболитотропного препарата триметазидин и ИНБГТ, проведена сравнительная оценка трех терапевтических режимов, разработаны и проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий и их влияние на выживаемость, качество жизни и прогноз.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений); инструментальные (электрокардиография (ЭКГ) покоя, холтеровское кардиомониторирование, велоэргометрия, чреспищеводная электрокардиостимуляция, вариабельность сердечного ритма, суточная вариабельность АД, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); социологический, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Обстоятельствами первичной диагностики БИМ у больных СД 2-го типа явились: случайная регистрация ЭКГ в рамках диспансерного осмотра, кардиалгический синдром, регистрация ЭКГ в связи с развитием/утяжелением гипертензивного синдрома.

2. БИМ у больных СД 2-го типа формируется в рамках ИБС и нейрогенной диабетической кардиомиопатии и является ее составляющим компонентом.

3. Клинические проявления, манифестирующие или сопровождающие БИМ, являются: сердцебиение и перебои в деятельности сердца. Инструментальными изменениями при БИМ являются: синусовая тахикардия, суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия (1-3 классов по Lown-Wolf в модификации Ryan M.), «диффузные» изменения миокарда на ЭКГ, транзиторная или косонисходящая депрессия сегмента ST по данным холтеровского кардиомониторирования, синдром удлиненного интервала Q-T, признаки концентрической ГЛЖ, дилатации левого предсердия, релаксационным типом диастолической дисфункции левого желудочка, утолщением/фиброзом створок митрального клапана и митральной регургитацией разной степени выраженности, признаками «денервации» сердца, систоло-диастолической АГ преимущественно Non-dipper или Night-peaker типов.

4. Половые различия у мужчин характеризуются преобладанием БИМ после появления признаков стабильной стенокардии и сопровождается ощущением перебоев в работе сердца, желудочковыми нарушениями ритма 3-4 градаций, признаками блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, признаками гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия по результатам ЭхоКГ-исследования, синусовой тахикардией и пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), признаками диастолических нарушений левого желудочка, преимущественно дневным типом АГ с признаками выраженного периферического сосудистого спазма и более выраженными маркерами нейрогенной диабетической кардиомиопатии. Женский вариант БИМ характеризовался появлением ишемии до или одновременно со стенокардией, преобладанием сердцебиения, суправентрикулярными нарушениями ритма, признаками диффузных нарушений на ЭКГ и негативным зубцом Т, большей суммарной длительностью одного эпизода ишемии, преобладанием уплотнения/фиброза створок митрального клапана с митральной регургитацией разной степени выраженности, преимущественно ночным типом гипертензии (Night-peaker).

5. Длительное комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение по эффективности превосходит только триметазидин-терапию и только ИНБГТ, оказывало поскольку более эффективно оказывало воздействие на частоту и продолжительность ангинальных и безболевого приступов, частоту суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений сердечного ритма преимущественно 1-3 классов, признаков дилатации левого предсердий, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемических изменений сегмента ST и зубца Т, восстановление симпатико-парасимпатического баланса сердца, уменьшение митральной регургитации, улучшение диастолических характеристик левого желудочка, оптимальное влияние на частоту достижения целевого уровня АД и его суточных колебаний, тонус периферических артерий, частичное восстановление нервной регуляции сердечной деятельности.

6. Сеансы ИНБГТ в сочетании с триметазидином на фоне стандартной терапии (ингибитор АПФ/сартан, статины, антиагрегант, нитрат/антагонист кальция) позволила повысить суммарную эффективность лечебных мероприятий ($\chi^2=8,5$, $p=0,02$).

7. Комплексная терапия с одновременным использованием гипокситерапии и триметазида на фоне стандартного лекарственного набора по сравнению с двумя другими режимами лечения (только стандартное и стандартное с ИНБГТ, но без триметазида) позволила достоверно снизить частоту экстренных госпитализаций по причине дестабилизации ИБС, безболевого инфаркта миокарда и осложненных гипертензивных кризов. Предложенное комплексное лечение в отличие от только стандартного лечения и стандартного с ИНБГТ, но без триметазида позволило достоверно снизить смертность по причине инфаркта миокарда, желудочковых нарушений ритма и аритмической смерти.

8. Комплексное лечение с гипокситерапии и триметазида позволило приблизить показатели качества жизни (показателя боли, ролевого физического функционирования и общего здоровья, и жизнеспособности к группе практически здоровых людей.

9. Предложенное лечение с одновременным применением триметазида и гипокситерапии позволило улучшить прогноз.

Степень достоверности и апробация результатов. Базируется на достаточном объеме исследований с использованием адекватных методологических подходов, обеспечивших представительность и достоверность данных, исследование выполнено на современном оборудовании, проведена современная статистическая обработка данных с применением компьютерных прикладных программ. 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 79 и 80 конгрессах молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2017; 2018), российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018); 3 Международном медицинском форуме «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ: 22 статьи – 15 из которых, включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 5 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 4 работы написаны без соавторов.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии, эндокринологического отделения, республиканского эндокринологического диспансера) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (отделения кардиологии).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 197 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 272 ссылки (из них 98 латиницей), иллюстрирована 1 рисунком и 61 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проанализировано 402 случая СД 2-го типа, из которых для дальнейшего наблюдения отобрано 108(26,8%) пациентов (основная группа) с наличием БИМ. Критериями включения явились: возраст 45-60 лет, БИМ, наличие болевых приступов стенокардии, СД 2-го типа в стадии компенсации/субкомпенсации углеводного обмена без инсулина, АГ 1-2 стадии и 1-2 степени. Критериями исключения (невключения) в исследование были: СД 1-го типа, стероидные формы СД, СД 2-го типа на инсулине, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, непереносимость гипоксии, АГ 3 степени и 3 стадии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе, а также декомпенсация сопутствующих заболеваний.

После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в три статистически однотипные по полу, возрасту, длительности и тяжести гипертензивного и диабетического синдромов группы наблюдения.

После проведения исходного этапа начинали этап лечения. 35(32,4%) пациентов 1-ой группы в дополнении к базисной противодиабетической и кардиотропной терапии начинали лечение триметазидином по 35 мг 2 раза в день. 37(34,3%) пациента 2-ой группы начинали ежедневные сеансы ИНБГТ (гипоксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). 36(33,3%) пациента 3-ей группы в дополнении к стандартному лечению получали комбинацию триметазидина по 35 мг 2 раза в день и сеансы ИНБГТ. Все участники исследования (в т.ч. и нормотензивные лица) получали иАПФ или сартан, а при наличии гипертензивного и/или тахикардального синдрома дополнительно бета-адреноблокатор, ритмоурежающий антагонист кальция и диуретик) и оральную противодиабетическую терапию, которую на всех последующих этапах лечения корректировал врач-эндокринолог. В стандартную схему лечения входил ацетилсалициловая кислота 75-160 мг/сутки и гиполипидемический препарат (аторвастатин в суточной дозе 20-40 мг).

После второго (основного) этапа исследования с подбором и титрацией оптимальной антигипертензивной и противодиабетической терапии, пациентов переводили на амбулаторный этап, на котором они продолжали получать оптимальную медикаментозную терапию. Представители 2-ой и 3-ей групп кроме аналогичной терапии в амбулаторных условиях получали поддерживающие сеансы гипокситерапии по 20 дней ежеквартально на протяжении года. Оценку эффективности и безопасности, а также выживаемость и качество жизни на фоне использования трех режимов лечения проводили через год.

Некоторым пациентам в спорных клинических ситуациях выполняли велоэргометрию в положении больного сидя, непрерывно ступенеподобно при возрастающей нагрузке, начиная с 25 Вт (дальнейшее увеличение мощности на 25 Вт каждые 3 минуты). Для проведения чреспищеводной электрокардиостимуляции использовали биполярный электрод ПЭДСП-2 и кардиостимулятор "Servocard SC 100 T-Hellige" (Германия). Исследование начинали с частоты 100 импульсов в минуту, ступенеобразно увеличивая ее каждую минуту на 15 импульсов до частоты 160 имп/минуту (продолжительность стимуляции на последней ступени составляла 2 минуты) или появления критериев прекращения пробы. Всем больным выполняли суточное кардиомониторирование ЭКГ, как с целью установления ишемических эпизодов и оценки толерантности к физической нагрузке, так и с целью диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости, возникающие во время физической нагрузки или в течение короткого промежутка времени. Для этого использовали модифицированные грудные отведения CS-I и CM-5, являющиеся соответствующими грудным отводом V1 и V5. Согласно рекомендациям Cohn P.P. и Kannel W. [1987], критериями значимого смещения сегмента ST считали показатели, выраженные формулой $1 \times 1 \times 1$, которые приняты для определения «немой» ишемии: горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более, измеренное на расстоянии 0,08 сек от точки J, длящееся 1 мин. Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы "Meditech", Венгрия). 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. Параметры вариабельности сердечного ритма получали на основании суточного кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия). Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975 г.). Сонографическое исследование сердца проводили по стандартной методике из трансторакального доступа. Для верификации 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. При величине индекса миокарда левого желудочка $>125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>110 \text{ г/м}^2$ – для женщин считали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели левого желудочка использовали показатель относительной толщины левого желудочка. При оценке диастолической функции (с помощью импульсной и непрерывноволновой доплер-эхокардиографии) анализировали показатели трансмитрального диастолического потока. Верификацию диабетической автономной кардиопатии осуществляли посредством проведения комплекса тестов.

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.

Пациентам, которым предполагалось лечение методом гипокситерапии перед ее началом 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 вдыхания 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.

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.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинические признаки стенокардии напряжения у 40,7% больных появились одновременно с БИМ, признаки которой были установлены при суточном кардиомониторировании ЭКГ. У 32,4% первично появилась стенокардия и лишь со временем – БИМ. И только у 26,8% больных установлена обратная временная зависимость.

Клинические обстоятельства первичной диагностики БИМ по результатам ретроспективного анализа, показали преобладание случаев случайно диагностики ишемии при стандартном ЭКГ-исследовании (36,1%), выполнении ЭКГ при развитии гипертензивного синдрома (22,2%) и кардиалгии (21,3%).

Наряду с классическими ангинозными приступами с типичной иррадиацией и нагрузочной связью, у больных имели место такие симптомы, которые у больных без СД имели бы меньшую частоту и клиническое значение. К ним

относятся: ощущение сердцебиения (44,4%) и ощущение перебоев в работе сердца (36,1%). Весьма важным является одышка при физической нагрузке и/или утомляемость (33,3%), которые могут являться признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН). Согласно полученным данным, у обследованной категории больных преобладали желудочковые нарушения ритма у 22,2%, либо сочетание вентрикулярных и суправентрикулярных экстрасистол у 30,6% больных.

Выявляемость транзиторного удлинения Q-T у больных СД 2-го типа составила 75%. Суммарная продолжительность эпизодов удлиненного QTс положительно коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина. Продолжительность интервала Q-T увеличивается с возрастом, при СД 2 сохраняются половые различия в продолжительности интервала QT: у женщин среднесуточный Q-Tс больше, чем у мужчин.

Анализ результатов суточного кардиомониторирования показал, что у 35,2% больных имела место транзиторная депрессия сегмента ST, у 26,8% - косонисходящая и у 14,8% - горизонтальная. Частота инверсии (негативизации зубца Т) имела место в 10,2% случаев. При анализе частотных изменений сердца, следует отметить, что у обследованных пациентов имел место тахикардальный синдром с максимальной суточной частотой 129,3 уд/минуту. При этом, депрессия сегмента ST регистрировалась при частоте 99,2 удара в минуту, т.е. ишемия была частота-зависимая. Суточная продолжительность ишемии составила 85,6 минут, а глубина зубца Т 2,4 мм.

Установлена тесная высокодостоверная взаимосвязь между общей продолжительностью ишемии миокарда и уровнем гликированного гемоглобина.

Выявлена корреляция параметров временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с длительностью диабета и уровнем гликированного гемоглобина. Изучение морфофункциональных показателей сердца по результатам ЭхоКГ показало, что у больных развивается умеренная левосторонняя атриодилатация.

Отражением процессов глобального ремоделирования является и гипертрофия левого желудочка, которая проявляется увеличением толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, задней стенки левого желудочка и относительной толщины стенки, а также величиной индекса массы миокарда левого желудочка. При этом показатели систолической функции левого желудочка были сохранены (фракция выброса и скорость укорочения передне-заднего размера левого желудочка (ΔS)) и не имели достоверных отличий от группы здоровых.

По данным ЭхоКГ очень часто встречалось утолщение/фиброз митрального клапана (62,0%), его кальциноз (12,0%) и митральная регургитация (65,7%) разной степени выраженности, но преимущественно минимальная (56,3%). Дилатация левого предсердия встречалась у 62,9%. Среди вариантов диастолической дисфункции значительно преобладает тип с нарушением релаксации (71,3%).

Среди нарушений ритма сердца выявлены: фибрилляция предсердий (у 20,4% больных), частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (у 36,1%),

групповая желудочковая экстрасистолия (у 37,9%), в том числе «ранняя» (у 55,6%).

При типировании суточных кривых циркадности АД преобладающим вариантом явился Non-dipper (57,4%) и Night-peaker (35,2%) варианты.

Исходная величина показателей пробы Вальсальвы в группе больных БИМ была статистически меньше (на 0,63), чем в контроле. Тест 30:15 у больных при исходном определении оказался статистически достоверно ниже, чем в группе контроля (на 0,27). Тест исследования вариаций ЧСС при медленном глубоком дыхании при исходном определении в группах наблюдения был статистически достоверно меньше, чем в группе практически здоровых людей, а различия больных и здоровых составили 3,9. Исходные значения теста Шелонга у больных в 3,5 раза превышали аналогичные значения у здоровых.

При анализе полового диморфизма возникновения БИМ оказалось, что одновременное появление ишемии было тенденционно чаще у женщин (на 5,1%). При этом, первичное появление клинически значимой стенокардии, а затем БИМ имели статистически достоверные различия между представителями разного пола. Так, у мужчин на 26,6% чаще наблюдался именно этот вариант дебюта заболевания, чем у женщин. Напротив, у женщин преобладали случаи первичного появления БИМ – на 21,3% чаще, чем у мужчин.

У мужчин достоверно чаще встречалась загрудинная локализация боли с классической стенокардитической локализацией. У них же, на 8,8% чаще имела место связь появления боли с физической нагрузкой, а также несколько больше была эффективность нитратов (на 7,1%). Напротив, у женщин значительно чаще имел место аритмический синдром, а, именно, у них на 57,2% чаще были ощущения сердцебиения. У мужчин, напротив, на 33,8% чаще были ощущения перебоев в работе сердца. Следует отметить, что 63,6% мужчин и 81,1% женщин (различия 17,5%) жалоб не предъявляли вообще.

Суправентрикулярная экстрасистолия была преимущественно присуща женщинам (различия с мужчинами составили 17,1%). В тоже время, у мужчин на 25,1% чаще встречались желудочковые экстрасистолы. Смешанная экстрасистолия имела место достоверно чаще у мужчин (на 11,9% чаще, чем у женщин). Удлинение интервала Q-T и блокада левой ножки встречались чаще у мужчин (на 7,9 и 10,6% соответственно).

У 60% мужчин и 30,2% женщин имели место признаки ГЛЖ. Патологические зубцы Q на ЭКГ зарегистрированы у 14,5% мужчин и 9,4% женщин.

Синусовая аритмия у женщин была на 47,8% чаще, чем у мужчин. У 52,7% мужчин и 39,6% женщин в покое имела место тахикардия, что является отражением феномена «сердечной денервации» и есть проявлением автономной кардиальной невропатии.

Горизонтальная депрессия сегмента ST на 6,6% чаще встречалась у мужчин, транзиторная депрессия – на 41,0% - у женщин. Также, у женщин достоверно на 9,6% чаще наблюдалась инверсия зубца T. В тоже время, косонисходящая депрессия встречалась одинаково часто у мужчин (27,3%) и женщин (26,4%).

По результатам анализа холтеровского мониторингирования ЭКГ оказалось, что у мужчин на 1,24 минуты дольше наблюдалась продолжительность одного эпизода ишемии и на 0,5 мм глубина депрессии сегмента ST. У женщин, напротив, на 26,6 ударов в минуту была чаще среднесуточная ЧСС, на 20,9 ударов в минуту – максимальная частота за сутки, на 23,4 удара в минуту – средняя частота начала депрессии сегмента ST, на 5,6 – суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST и на 9,2 суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST.

Левосторонняя атримегалия имела место у представителей обоего пола, но более выраженная у мужчин. Кроме того, у мужчин в отличие от женщин были большие диастолические размеры левого желудочка, конечный систолический объем, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. При этом нарушения сократительных показателей левого желудочка не было, и они не имели достоверных различий у представителей разного пола. У женщин на 11,5% чаще встречались признаки утолщения или фиброза митрального клапана, на 9,6% его кальциноза, а также на 19,1% митральной регургитации не зависимо от тяжести ее градации. Напротив, у мужчин на 19,9% чаще встречалось увеличение размеров левого предсердия и признаки гипертрофии левого желудочка (перегородки и задней стенки левого желудочка), так же на 16,4% признаки диастолической дисфункции. При этом наиболее частым вариантом у мужчин в отличие (на 17,7%) от женщин был релаксационный тип. Псевдонормальный же вариант у мужчин встречался вообще значительно реже и на 3,3% реже, чем у женщин. Рестриктивный тип у мужчин зафиксирован у 3,6% больных, а у женщин не зарегистрирован вообще.

Анализ гендерных различий частоты нарушений ритма сердца показал, что у мужчин частая суправентрикулярная экстрасистолия встречалась не достоверно чаще (на 1,7%). Персистирующая форма фибрилляции предсердий у мужчин имела место на 10,4% больше, чем у женщин. Частая мономорфная желудочковая экстрасистолия встречалась у представителей разного пола одинаково часто (36,4 и 35,8%) соответственно. Напротив, полиморфная желудочковая экстрасистолическая аритмия у мужчин была на 5,2% достоверно чаще. Так же, достоверно чаще у мужчин была групповая желудочковая экстрасистолия (на 14,2%) и ранняя желудочковая экстрасистолия (на 23,9%). Довольно часто у мужчин встречались жизнеопасные нарушения ритма. Так класс 3 у них на 4,4% был чаще женщин, а класс 4А – на 10,5%.

При анализе параметров суточной вариабельности АД оказалось, что у женщин дневные показатели систолического АД превосходили аналогичные у мужчин. Величины пульсового давления у женщин были также выше, чем у представителей противоположного пола. У женщин преобладали значения ночных параметров, у мужчин с достоверно более высокими значениями пульсового давления как днем, так и ночью.

У подавляющего числа пациентов имел место тип кривой с недостаточным (неоптимальным) ночным снижением давления (тип Non-dipper), который зарегистрирован у 63,6% мужчин и у 50,9% женщин (различия 12,7%). При этом у

25,5% мужчин и у 45,3% женщин (различия 19,8%) зафиксирован Night-peaker с высокими преимущественно ночными значениями давления.

У мужчин на 0,05 результаты пробы Вальсальвы были меньше, чем у женщин. Соотношение 30:15 у мужчин также были достоверно ниже, чем у противоположного пола. Вариации ЧСС хотя и не имели достоверности различий, однако у мужчин имела место тенденция к более низкому значению (на 1,4 удар в минуту). Напротив, тест Шелонга многократно и высоко достоверно превосходил не только здоровых, но и группу женщин (на 4,2%). АД при изотонической мышечной нагрузке у мужчин на 1,2 мм рт.ст. было ниже женской группы.

При анализе клинических проявлений в динамике наблюдения оказалось, что в 1-ой группе частота стенокардитической боли на 2-м этапе имела место вначале тенденция к снижению, а затем к 3-му этапу достоверное увеличение. Во 2-ой группе частота снижения болевого синдрома была более интенсивная и она не изменялась как на 2-м, так и на 3-м этапе обследования. В группе 3 частота загрудинной боли уже на 2-м этапе уменьшилась в 2 раза и сохранялась таковой на протяжении последующего периода исследования. Аналогичной была тенденция уменьшения частоты иррадиации боли в левую руку. Частота снижения иррадиации была более активной у представителей 3-ей группы. Частота связи возникновения боли с физической нагрузкой в группе 1 вначале тенденционно снизилась, а затем на 3-м этапе – увеличилась, что и согласуется с аналогичной закономерностью болевого синдрома. Наибольший регресс данного симптома имел место в группе 3. Частота антиангинального эффекта нитратов изначально была низкой. Если в группе 1 имела место тенденция к повышению, то во 2-ой группе такой рост был более ощутимый. Но максимальный прирост отмечен в группе 3,

Динамика частоты сердцебиения в группе 1 имела место к снижению, в группе 2 – на этапах 1-2 изменений не было и, только к 3-му этапу получены достоверные различия не только с предыдущими двумя этапами, но по сравнению с группой 1. В группе 3 частота снижения сердцебиения была не столь активной, чем в группе 1 и 2. Частота ощущения перебоев в работе сердца снижалась в равной степени в группах 1 и 2, но более активно в группе 3. В группе 3 одышка при физической нагрузке была тенденционно меньше в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2.

Частота наджелудочковой экстрасистолии исходно была не высокой, но достоверное уменьшение ее частоты получено только в группе 3. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у каждого 4-го пациента с БИМ и максимальное снижение частоты данного признака достигнуто в группе 3. Сочетание суправентрикулярной и вентрикулярной экстрасистолии встречалось еще чаще, чем каждой по отдельности и их динамика в процессе наблюдения была во многом сходной с изолированными желудочковыми нарушениями.

Синдром удлиненного интервала Q-T был частым. В группе 1 частота этого феномена достоверно увеличилась на этапе 2-3, в группе 2 она достоверно снизилась, начиная с этапа 3. Интенсивность снижения в группе 3 превосходила таковую в группе 2.

Во всех группах имела место тенденция уменьшения частоты блокады левой ножки пучка Гиса. ГЛЖ встречалась в каждом 3-м случае, но в группе 1 ее частота нарастала, то в группе 2 имела тенденцию к снижению, а в группе 3 – достоверное уменьшение. Частота гипертрофии/перегрузки левого предсердия редуцирована более активно. Частота патологических зубцов Q в группе 1 достоверно увеличилась, что свидетельствует в пользу переносимых безболевых миокардиальных инфарктов. В группе 2 имела место только тенденция такого увеличения, а в группе 3 динамики не отмечено. Частота диффузных изменений миокарда в группе 1 достоверно увеличивалась, а в группе 2 – осталась без изменения, а в группе 3 достоверно уменьшилась. Частота синусовой аритмии и тахикардии имели сходные направления изменений. В группе 1 наблюдалась тенденция снижения, в группе 2 – достоверное уменьшение, более активное в группе 3. Частота фибрилляции предсердий в группе 1 в финале исследования была достоверно выше, чем при исходном, в группе 2 имела тенденция роста и в группе 3 динамики не отмечено. Частота отрицательных зубцов T на ЭКГ в группах 1 и 2 тенденционно снизилась, а в группе 3 получены достоверные различия в сторону уменьшения. Частота снижения амплитуды зубца R в правых грудных отведениях в группе 1 достоверно возросла, а в группах 2 и 3 осталась без изменений. Анализ динамики сегмента ST и зубца T показал, что горизонтальная депрессия тенденционно уменьшилась в группе 1. В группе 2 такое снижение приобрело характер достоверного, в группе 3 достоверное и более интенсивное снижение завершилось на этапе 3 отсутствием данного признака. Частота косонисходящей депрессии снижалась более активно. Аналогичная направленность изменений имела место и транзиторная депрессия. Изменение негативного зубца T было менее активным и наблюдалось оно наиболее активно в группе, начиная со 2-го этапа наблюдения.

По результатам анализа основных показателей вариабельности ритма сердца в динамике наблюдения на фоне 3-х режимов лечения следует отметить, что в группе стандартного лечения практически все показатели на этапах 1-2 имели только тенденцию к изменению, в группе 2 такая тенденция во многих случаях сменилась достоверными изменениями, преимущественно начиная со 2-го этапа наблюдения и лишь в группе 3 достоверные отличия были получены уже начиная со 2-го этапа, а различия между этапами стали более значимыми. При анализе структурно-функциональных параметров сердца на этапах обследования, оказалось, что у представителей 1-ой группы продолжались процессы ремоделирования левого предсердия, что способствовало достоверному увеличению его размеров по сравнению с исходными данными.

В группе 2 имела место тенденция увеличения размеров предсердия при отсутствии динамики в группе 3. Конечнодиастолический размер группам 2 и 3 не изменялся, а в группе 1 имел тенденцию к снижению. Напротив, конечносистолический объем в группе 3 не изменялся, а в группе 1 увеличился. В группе 2 такое увеличение было тенденционным. Конечносистолический объем в группе 1 тенденционно увеличился, а в группах 2 и 3 остался без изменений. Если в группе 1 и 2 толщина перегородки тенденционно увеличилась, то в группе 3 – регрессировала. Индекс миокарда левого желудочка в группе 1 имел тенденцию к

росту, в группе 2 – не изменился, а в группе 3 – тенденционно снизился. Величина ФВ не имела существенных отличий между этапами в группах 2 и 3, а в группе отмечено достоверное снижение. ΔS не претерпел существенных изменений.

Вместе с тем увеличивалась частота фиброза митрального клапана, причем это произошло во всех группах приблизительно в одинаковой степени. Частота митральной регургитации во всех группах достоверно снизилась, но в большей степени в группе 3. Гипертрофические процессы удалось проще контролировать в группе 3. Это примерно в равной степени касалось как гипертрофии перегородки, так и задней стенки. Частота диастолической дисфункции в группах 1 и 2 осталась без изменений, а в 3-ей – достоверно снизилась. Причем, достоверные отличия касаются как исходных параметров в этой группе, так и аналогичных показателей в группах 1 и 2.

В ходе наблюдения в группе 1 частота релаксационного типа диастолической дисфункции тенденционно снизилась, а псевдонормального – достоверно увеличилась. Во 2-ой группе наблюдения темпы уменьшения численности больных с релаксационным типом были большими, чем в группе 1. К тому же, между этапами в группе 2 установлены статистически достоверные различия. Частота псевдонормального и рестриктивного типов осталась без изменений, что является косвенным указанием на процессы торможения миокардиального ремоделирования, лежащего в основе диастолических нарушений. В группе 3 интенсивность уменьшения частоты 1-го типа диастолической дисфункции оказалась наибольшей. При этом отмечена тенденция снижения частоты псевдонормального типа при неизменности рестриктивного.

Все методы лечения приводили к исчезновению частой суправентрикулярной экстрасистолии, но ИНБГТ в сочетании с триметазидином на фоне стандартной терапии – раньше (со 2-го этапа), в то время, как представители 1-ой и 2-ой групп – только с 3-го. Уменьшение частоты ФП наблюдалось во всех группах, но в группе комбинированного лечения (3-я группа) более интенсивно. Аналогичная закономерность и динамика влияния касается и желудочковой экстрасистолии. Лечение с включением ИНБГТ и триметазидина оказалось особо эффективным в случае ранней и групповой экстрасистолии, а также полиморфной желудочковой, 1 и 2 классов по Lown-Wolf в модификации Ryan M., причем эффект наблюдался, начиная со 2-го этапа терапии.

В результате анализа основных показателей суточной вариабельности АД, в группе 1 не происходило понижения давления до оптимальных цифр, обеспечивающих оптимальную органопротекцию. При этом в этой группе удерживалось высокое диастолическое давление. В группе 2 целевые цифры АД также не достигнуты, однако в отличие от группы 1 отмечается достоверно более низкие значения диастолического и достоверно более высокие значения пульсового АД. В группе 3 достигнуты еще более низкие значения, чем в группах 1 и 2. При анализе частоты разных типов суточной вариабельности давления оказалось, что в группе 1 имел место достоверный прирост частоты диппер-типа, хотя интенсивность прироста в группе 2 по сравнению с группой 1 на 3-м этапе

была двукратной. Однако, максимальное число диппер-пациентов установлено в группе 3. Частота Non-dipper больных снижалась приблизительно в одинаковой степени во всех группах наблюдения. Частота Night-peaker типа в группе 1 снизилась между 1-м и 3-м этапами в 2 раза. При этом в группе 2 такие пациенты на этапе 3 уже не наблюдались, а в группе 3 такая категория больных не встречалась в данной группе начиная с этапа 2. Следует отметить, что на этапе 2 в группах 2 и 3 отмечено появление по 1 Over (hyper)-dipper пациенту. Следует отметить, что частота достижения целевого уровня АД достигнута в группе 1 – 36,7%, в группе 2 – 58,8%, в группе 3 – 70,6%.

В группах с использованием ИНБГТ как одного из компонентов терапевтической программы, статистически достоверно уменьшилась периферическое сосудистое сопротивление по сравнению с группой наблюдения, не получавшая такого лечения.

На фоне лечения прирост пробы Вальсальвы в 1-ой группе был недостоверный на 0,23, а во 2-ой – статистически значимым – на 0,47, а в 3-ей группе – 0,55. При этом величина на 2-м этапе во 2-ой группе обследования приблизилась к показателю у здоровых людей, а в группе 3 практически достигла аналогичной величины у здоровых. На фоне лечения тест 30:15 в 1-ой группе отмечена только тенденция прироста данного показателя на 0,05, а во 2-ой группе – статистически значимое увеличение на 0,14, а в 3-ей – на 0,27. На финальном 3-м этапе обследования величина данного показателя в группе 3 не имела статистически достоверных отличий от аналогичного показателя у здоровых. Прирост вариаций ЧСС при медленном глубоком дыхании отмечен в обеих группах наблюдения. Так, если в группе 1 статистически незначимая разница между этапами исследования равнялась 0,7, то во 2-ой группе такие различия были уже достоверными и составили 1,2, а в 3-ей – 2,5. По результатам лечения в 3-ей группе полученные результаты были идентичными группе контроля и не имели достоверных отличий от здоровых. Различия в 1-ой группе между 1-м и 2-м этапами составили теста Шелонга 3,3 мм рт.ст., а во 2-ой – 11,0, 3-ей – 7,4. Несмотря на интенсивный регресс величины данного показателя в группе 2, различия между 2-м этапом и здоровыми оставался статистически значимым.

Позитивные показатели имели место у каждого 4-го пациента, а у 33,3% получены негативные результаты. В этой группе на 13,3% было меньше отрицательных результатов лечения и на 14,7% значительного улучшения (чего не наблюдали в группе 1). В группе 3 было на 19,5 и 6,8% меньше отрицательных результатов лечения и на 7,8 и 1,7% больше незначительного улучшения, а также на 2,0% (по сравнению с группой 2) значительного улучшения. Различия между группами больных по результатам лечения оказались статистически достоверными ($\chi^2=8,5$, $p=0,02$).

Среди классов лекарственных/нелекарственных средств, оказывающих влияние на эффективность лечения БИМ, относятся: в 1-ой группе (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, триметазидин); во 2-ой группе (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, ИНБГТ, триметазидин); в 3-ей группе (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, триметазидин, ИНБГТ). При этом, наиболее «удачными» комбинациями кардиотропной терапии с точки зрения

эффективности лечебных мероприятий для 1-ой группы была (ингибитор АПФ/сартан, бета-адреноблокатор, антиагрегант, статин, антагонист кальция или нитрат); для 2-ой группы (ингибитор АПФ/сартан+ бета-адреноблокатор+антиагрегант+статин+ИНБГТ) и для 3-ей (ингибитор АПФ/сартан+ бета-адреноблокатор +антиагрегант+статин+триметазидин+ИНБГТ).

Основными причинами госпитализации явились: дестабилизация стенокардии (25,7; 18,9; 11,1%); болевой инфаркт (14,3; 13,5; 13,9%); осложненный гипертензивный криз (20,0; 10,8; 11,1%); аритмии (20,0; 10,8; 8,3%). Лечение в 3-ей группе позволило снизить на 1,3 и 0,7 соответственно среднюю частоту госпитализаций, преимущественно за счет снижения случаев дестабилизации стенокардии, осложненных гипертензивных кризов и нарушений сердечного ритма.

Основными причинами смерти больных были фатальный инфаркт миокарда, желудочковые аритмии и внезапная аритмическая смерть. Анализ частоты основных причин смерти показал, что использование комбинированного медикаментозно-гипокситерапевтического лечения (3-я группа наблюдения) позволяет снизить на половину по сравнению со стандартным лечением частоту фатального инфаркта, на 3,2% фатальных аритмий, на 3,0% аритмий.

Показатели качества жизни у больных существенно отличались от здоровых. Это касается всех без исключения показателей, но в большей степени показателя боли (приступы стенокардии), показателя ролевого физического функционирования (ангинальный синдром, одышка, усталость), показатель общего здоровья, показатель жизнеспособности (фатальные нарушения ритма). Только на фоне комбинированного медикаментозного лечения и гипокситерапии удалось достичь значений упомянутых показателей качества жизни, приближающихся к уровню группы контроля в большей степени среди всех 3-х режимов терапии.

Разные лечебные подходы по-разному оказывают воздействие на маркеры неблагоприятного прогноза. Так, в группе 1 к ним относятся увеличение продолжительности и количества БИМ (17,1%), появление/увеличение числа желудочковых нарушений ритма (11,4%), синусовая тахикардия (14,3%). В группе 2 к ним относятся: увеличение суточного количества и длительности эпизодов БИМ (16,2%), синусовая резистентная к БАБ тахикардия (10,8%), локальные нарушения сократимости, ранее не визуализированные (8,1%). В группе 3 таковыми являются: увеличение количества и длительности эпизодов БИМ (8,3%), синусовая тахикардия (5,6%), появление локального нарушения сократимости (5,6%). Наименьшая частота событий наблюдается в группе лечения 3.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения БИМ у больных СД 2-го типа составила 26,8%. У подавляющего числа больных (40,7%) отмечено либо одновременное появление со стабильной стенокардией, либо (32,4%) появление БИМ наступало позднее стенокардии. Обстоятельствами первичной диагностики БИМ у больных СД 2-го

типа явились: случайная регистрация ЭКГ в рамках диспансерного осмотра (36,1%), кардиалгический синдром (21,3%), регистрация ЭКГ в связи с развитием/утяжелением гипертензивного синдрома (22,2%). БИМ у больных СД 2-го типа формируется в рамках ИБС и нейрогенной диабетической кардиомиопатии и является ее составляющим компонентом.

2. Клинико-инструментальные изменения у больных БИМ на фоне СД 2-го типа характеризуются: отсутствием жалоб (72,2%), ощущением сердцебиения (44,4%) и перебоев в работе сердца (36,1%), преимущественно суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолией (30,6%), синдромом удлиненного интервала Q-T (36,1%), признаками ГЛЖ (45,4%) и гипертрофии/перегрузки левого предсердия (55,6%) на ЭКГ, синусовой тахикардией и аритмией (46,3 и 41,7% соответственно), «диффузными» изменениями ЭКГ (22,2%), транзиторной (35,2%) или косонисходящей (26,8%) депрессией сегмента ST по данным кардиомониторирования, с суточным количеством эпизодов БИМ $28,4 \pm 0,30$ при суммарной продолжительности $85,6 \pm 1,80$ минут/сутки и глубиной депрессии $2,4 \pm 0,06$ мм, признаками тотальной «денервации» сердца и преобладающего угнетения парасимпатической составляющей сердечного ритма, ЭхоКГ-признаками дилатации левого предсердия (62,9%) и гипертрофии левого желудочка концентрического типа (79,6%) с наличием преимущественно релаксационных диастолических нарушений (71,3%), утолщения/фиброза створок митрального клапана (65,7%), пароксизмальной/персистирующей ФП (20,4%), частой мономорфной (36,1%) и групповой (37,9%) экстрасистолией по типу R на T (55,6%), 1-3 классов по Lown-Wolf в модификации Ryan M., систоло-диастолической АГ преимущественно Non-dipper (57,4%) или Night-peaker (35,2%) типов, позитивными пробами нейрогенной диабетической кардиомиопатии.

3. Половой диморфизм у больных БИМ на фоне СД 2-го типа проявляется в виде преобладания у мужчин после появления признаков стабильной стенокардии и сопровождается ощущением перебоев в работе сердца, желудочковыми нарушениями ритма 3-4 градаций, признаками блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, признаками гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия по результатам ЭхоКГ-исследования, преобладанием синусовой тахикардией на ЭКГ и пароксизмов ФП, признаками диастолических нарушений левого желудочка, преимущественно дневным типом АГ с высокими значениями общего периферического сосудистого сопротивления и более выраженными маркерами нейрогенной диабетической кардиомиопатии. Женский вариант БИМ у больных СД 2-го типа характеризуется появлением ишемии до или одновременно со стенокардией, преобладанием сердцебиения, суправентрикулярными нарушениями ритма, признаками диффузных нарушений на ЭКГ и негативным зубцом T, большей суммарной длительностью одного эпизода ишемии, преобладанием утолщения/фиброза створок митрального клапана с митральной регургитацией разной степени выраженности, преимущественно ночным типом гипертензии (Night-peaker).

4. Длительное комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение более эффективно, чем только медикаментозное и только ИНБГТ,

оказывало влияние на частоту и продолжительность ангиальных и безболевого приступов, частоту суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений сердечного ритма преимущественно 1-3 классов, признаков дилатации левого предсердий, ГЛЖ, ишемических изменений сегмента ST и зубца T, восстановление симпатико-парасимпатического баланса сердца, уменьшение митральной регургитации, улучшение диастолических характеристик левого желудочка, оптимальное влияние на частоту достижения целевого уровня АД и его суточных колебаний, снижение сосудистого сопротивления, частичное восстановление нервной регуляции сердечной деятельности.

5. Гипокситерапия в сочетании с триметазидином на фоне стандартной кардиотропной и гипотензивной терапии позволила повысить суммарную эффективность лечебных мероприятий как за счет увеличения на 7,8 и 10,2% соответственно числа больных, вошедших в категорию «незначительное улучшение», так и за счет увеличения числа пациентов категории «значительное улучшение» (на 16,7 и 2,0% соответственно), а также уменьшения численности категории «ухудшение» (на 21,5 и 6,8% соответственно) и «без перемен» (на 5,0 и 5,4% соответственно).

6. Комбинированная терапия с использованием гипокситерапии, триметазидина и кардиотропных лекарственных средств по сравнению с двумя другими режимами лечения (только стандартное и стандартное с ИНБГТ но без триметазидина) позволила на 14,6 и 7,8% снизить частоту экстренных госпитализаций по причине дестабилизации ИБС, на 8,6 и 5,4% по причине безболевого инфаркта миокарда, на 8,9% (1-я группа) частоту осложненных гипертензивных кризов, на 1,3 и 0,7 среднее количество госпитализаций из расчета на 1 пациента. Предложенное комплексное лечение в отличие от только стандартного лечения и стандартного с ИНБГТ, но без триметазидина позволило снизить смертность по причине инфаркта миокарда (на 5,8 и 5,2% соответственно), по причине желудочковых нарушений ритма (на 3,2 и 2,4% соответственно), по причине аритмической смерти (на 3,0 и 2,5% соответственно), что сказалось на суммарных результатах (на 12,1 и 10,2% соответственно).

7. Комплексно лечение с гипокситерапией и триметазидином позволило не только улучшить, но и приблизить значения к уровню здоровых людей большинство показателей качества жизни. Это в основном касается показателя боли (приступы стенокардии), показателя ролевого физического функционирования (ангиальный синдром, одышка, усталость), показателя общего здоровья, показателя жизнеспособности (фатальные нарушения ритма).

8. Включение гипокситерапии и триметазидина в комплексную лечебную программу позволило уменьшить на связь с маркерами неблагоприятного прогноза. Это прежде всего касается увеличения суточного количества и длительности безболевого ишемии (различия с 1-ой и 2-ой группами 8,8 и 7,4%), появления БИМ вне зависимости от приступов стенокардии (5,8 и 11,1%), появления/увеличения числа желудочковых нарушений ритма (8,6 и 5,3%), синусовой тахикардии, резистентной к БАБ (8,7 и 5,2%), появления «новых» патологических зубцов Q(QS) на ЭКГ (8,6 и 2,7%), появления признаков нарушения локальной сократимости (0,1 и 2,5%) соответственно. На кардиальный

прогноз у представителей групп разного лечения оказывали влияние разные факторы. В 1-ой группе: длительность БИМ, сочетание болевых и безболевых эпизодов, функциональный класс стабильной стенокардии, вараженность сосудистого сопротивления, желудочковые аритмии. В группе 2 таковыми являются: сочетание БИМ с болевыми эпизодами стенокардии, частота неосложненных гипертензивных кризов, функциональный класс стабильной стенокардии, желудочковые нарушения ритма. В группе 3 к таковым относятся: сочетание БИМ с болевыми эпизодами стенокардии, частота неосложненных гипертензивных кризов, функциональный класс стабильной стенокардии и желудочковые нарушения ритма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.БИМ у больных СД 2-го типа целесообразна рассматривать к позиции ИБС и диабетической кардиомиопатии.

2.Всем пациентам СД 2-го типа целесообразно ежегодно проводить комплексные обследования, направленные на выявление и коррекцию факторов риска развития ИБС и диабетической кардиомиопатии.

3.Комплекс обследования должен включать ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование и ЭхоКГ, а также лабораторный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по диагностике ИБС и СД (липидограмма, углеводные тесты, исследование функции щитовидной железы и пр.).

4.Выявление БИМ не зависимо от наличия/отсутствия ангинозных приступов должно рассматриваться с классических позиций тактики ведения больных ИБС.

5.Целесообразность одновременного применения в комплексной длительной лечебной программе триметазидина в стандартной суточной дозе и сеансов ИНБГТ в режиме 5х5х5 заключается разных «точках приложения воздействия» и наличия феномена взаимного потенцирования кардиологических эффектов. «Точкой приложения» воздействия триметазидина является влияние на процессы миокардиального метаболизма, превентирующие возникновения инфаркта, усугубление процессов миокардиального ремоделирования и развитие ХСН. «Точкой приложения» ИНБГТ является микроциркуляторные процессы. Взаимодействие трофического и сосудистого компонентов лечения, по нашему мнению, позволяет оказывать комплексное взаимодействие.

6.Доза триметазидина, применяемая в лечении больных БИМ на фоне СД 2-го типа является стандартной по 1 таблетке 2 раза в день.

7.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% O₂ на первой ступени, затем с 14 об% O₂ 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 незначительные 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. 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 истечении 10 дней. После окончания базисного лечения, поддерживающие сеансы гипокситерапии рекомендуются к проведению 4 раза в год по стандартной методике.

8.Базисная (стандартная) кардиотропная терапия у больных БИМ на фоне СД 2-го типа должна включать: ИАПФ/сартан, БАБ, статин, антиагрегант. При необходимости к лечению может быть добавлен антагонист кальция (в случае гипертензивного синдрома) и/или нитрат (в случае прогрессирования стенокардии). Может быть рассмотрена возможность применения ивабрадина в случаях неврогенной диабетической кардиомиопатии с упорным тахикардальным синдромом, резистентным к БАБ.

ПЕЧАТНЫХ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Мухин И. В. Активность системной воспалительной реакции у молодых гипертензивных больных стабильной стенокардией / И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан // Сборник научных статей «Проблемы экологической

- и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2016. – Вып. 3(135). – С. 11-17.
2. Динамика циркадного колебания артериального давления у молодых гипертензивных больных стабильной стенокардией с сахарным диабетом 2-го типа / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан // Сборник научных статей «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2016. – Вып. 5(137). – С. 136-143.
 3. Адгезивно-агрегационные нарушения у молодых гипертензивных больных стабильной стенокардией / И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк., И. А. Мильнер, А. С. Дзюбан, М. В. Грушина, К. С. Щербаков, О. С. Молчанова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. - №1, Том 21.- С.52-55.
 4. Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией при длительном периоде наблюдения / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, Е. Н. Чеботарева, А. С. Дзюбан, И. С. Евтушенко, Е. Н. Кошелева, Е. А. Контовский // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. - №2. – С. 138-143.
 5. Качество жизни больных кардиометаболической коморбидностью / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, К. С. Щербаков // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии», Луганск. – 2018. – Вып. 2(146). – С. 84-91.
 6. Частота достижения целевых цифр артериального давления на фоне разных режимов лечения у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Е. Н. Чеботарева, Н. Ш. Назарян // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии», Луганск. – 2018. – Вып. 6(150). – С. 46-51.
 7. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, Е. Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.
 8. Миокардиальное ремоделирование в условиях очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, С. А. Коваль, А. С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Е. Н. Чеботарева// Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №4. – С. 337-345.
 9. Факторы, определяющие эффективность лечебных мероприятий у больных сочетанной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, Е. Н. Чеботарева, И. С. Евтушенко, Е. Н. Кошелева, Е. А. Контовский // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. - №4. – С. 26-28.
 10. Гипоксигиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, Е. Н. Чеботарева, Н. Ю. Паниева, Д. С. Паниев // Университетская Клиника. - 2019, №1(30). – С. 5-10.
 11. Кардиопротективная терапия у больных безболевым ишемическим миокардом в условиях кардио-метаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, В. Г. Гавриляк, Н. Ю. Паниева, Д.С.

- Паниев, Е. Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №1. – С. 55-61.
12. Метаболическая терапия в лечении автономной диабетической кардиопатии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, К. С. Щербаков, А. С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, С. А. Коваль, Т. В. Цыганок, Г. С. Рыбалко, С. В. Туманова, И. А. Мильнер, Е. Н. Чеботарева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Том. 23, №1. – С. 8-11.
 13. Динамика маркеров миокардиального ремоделирования у больных очень высокого кардиоваскулярного риска на фоне разных режимов терапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, С. А. Коваль, А. С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, А. Н. Гончаров, Е. А. Субботина, Е. Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №2. – С. 54-59.
 14. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, К. С. Щербаков, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Р. А. Джоджуа, Н. Ю. Паниева, Д. С. Паниев, С. В. Туманова, Е. Н. Чеботарева, Н. Ш. Назарян // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Том. 23, №2. – С. 111-115.
 15. Влияние разных терапевтических режимов на клинические и электрокардиографические показатели больных безболевой ишемией миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. В. Дубовик, Т. С. Игнатенко, А. С. Дзюбан, Г. С. Рыбалко, С. В. Туманова, О. В. Колычева, Р. А. Джоджуа, А. А. Федорченко, Ю. В. Алагос // Архив экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – №3. – С. 210-219.

Публикации в других изданиях

16. Дзюбан С. С. Вазомоторная дисфункция сосудистого эндотелия у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Дзюбан // Университетская клиника. – 2016. – №2. – С. 36-38.
17. Клинические и терапевтические особенности кардио-метаболической коморбидности / И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, И. А. Мильнер, А. С. Дзюбан, О. В. Колычева // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики», Донецк. – 2017. – Т.3. - №1(4). – С. 60-67.
18. Гипертрофия левого желудочка как частное отражение ремоделирования миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. С. Дзюбан, О. В. Колычева, И. А. Мильнер // Университетская Клиника. - 2017, №3 (24). – С. 86-93.
19. Общность патогенетических механизмов формирования синтропии и их коррекция у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, Е. Н. Чеботарева // Университетская Клиника. - 2018, №1(26). – С. 11-18.
20. Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, Е. Н. Чеботарева, С. А.

- Коваль // Сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского, Донецк. – 2018. – Вып. 13. – С.242-247.
21. Мухин И. В. Комплаентность в лечении больных сахарным диабетом высокого риска с сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Мухин, О. В. Колычева, А. С. Дзюбан // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 2016. – С. 16-19.
22. Мухин И. В. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на показатели суточной вариабельности давления крови у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Мухин, А. С. Дзюбан // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и кардиологии». – Донецк, 2016. – С. 65-69.

Публикации апробационного характера

23. Дзюбан А. С. Ремоделирование миокарда у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Дзюбан // Материалы 79 конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины», Донецк. – 2017. – С. 367-368.
24. Мухин И. В. Динамика липидных параметров под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с кардио-метаболической коморбидностью // Материалы российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 220-220.
25. Дзюбан А. С. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на течение кардиоишемического синдрома у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Дзюбан // Материалы 80-го конгресса молодых ученых «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», Донецк. – 2018. – С. 343-344.
26. Дзюбан А. С. Динамика ишемического синдрома под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии в условиях коморбидности / А. С. Дзюбан // Российский Национальный конгресс кардиологов, Москва. – 2018. – С. 382-382.
27. Влияние разных режимов консервативного лечения на частоту госпитализаций, смертность и прогноз у больных безболевой ишемии миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. В. Дубовик, А. С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, С. В. Туманова, О. В. Колычева, С. А. Коваль, Р. А. Джоджуа, Ю. А. Брова, Н. Ш. Назарян, А. А. Федорченко, Ю. В. Алагос // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать болезнь», Донецк. – 2019. – С. 191-192.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД– артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

БИМ - безболевого ишемия миокарда

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИНБГТ - интервальная нормобарическая гипокситерапия

ИБС- ишемическая болезнь сердца

СД 2-го типа - сахарный диабет 2-го типа

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ– электрокардиография

ЭхоКГ– эхокардиография