

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

*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

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -  
доктор медицинских наук, профессор  
Мухин Игорь Витальевич

Донецк 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА (БИМ) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (обзор литературы).....	12
1.1 Распространенность БИМ.....	12
1.2 Патогенетические механизмы формирования БИМ.....	15
1.3 Диагностика БИМ.....	24
1.4 Медикаментозное и немедикаментозное лечение БИМ.....	25
1.5 Прогноз БИМ.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	35
2.1 Характеристика обследованных больных.....	35
2.2 Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БИМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	50
ГЛАВА 4. ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БИМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	78
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БИМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА .....	93
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ БИМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА.....	127

6.1 Эффективность лечения БИМ у больных сахарным диабетом 2-го типа и факторы ее определяющие.....	127
6.2 Причины экстренных кардиальных госпитализаций больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа.....	132
6.3 Причины смерти больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа..	133
6.4 Качество жизни больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа...	134
6.5 Побочные/нежелательные эффекты лечения БИМ у больных сахарным диабетом 2-го типа.....	136
6.6 Прогноз у больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа.....	138
<b>АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	143
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	157
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	161
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	164
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	166

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Безболевая ишемия миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) является довольно распространенным явлением [1]. Ее частота колеблется от 15 до 64,7% [27; 37; 111]. 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 диабетической кардиомиопатии [26; 38; 115].

Учитывая, что основным механизмом формирования БИМ у диабетических пациентов является кардиальная 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 (в том числе и жизнеопасными), ортостатической гипотензией (даже у гипертензивных пациентов), мощным периферическим артериальным / артериоллярным спазмом из-за гиперчувствительности сосудов к катехоламинам [17; 19; 20], снижением толерантности к физической нагрузке, ишемического изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя / нагрузки, удлинением интервала Q-T, инверсией зубца Т, псевдокоронарным подъемом сегмента ST), диастолической (на ранних стадиях) или sistolo-диастолической (на более поздних) дисфункцией левого желудочка, фатальными нарушениями ритма сердца, апноэ во сне [132; 153; 154].

Несмотря на существующие разногласия, касающиеся патогенеза БИМ, лечебная тактика является в настоящее время не оспоримой и должна включать продолжительный/пожизненный прием ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартанов, антиагрегантов, статинов, кардиопротекторов, а при сочетании с болевыми формами стенокардии и/или с артериальной гипертензией (АГ) [23; 39; 58; 91], дополнительно нитраты и/или антагонисты кальция [37].

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 [106]. По некоторым оценкам, такие пациенты в течение ближайших 5-7 лет имеют весьма высокую вероятность летального исхода [237; 240].

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 [13; 30; 31; 45]. Эффективность и влияние на частоту событий у диабетической категории больных других (кроме триметазидина) цитопротекторных препаратов остается спорным ввиду отсутствия крупных контролируемых исследований [27].

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 [40-44, 89]. 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) [55; 70; 82].

**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 годичного периода наблюдения.
7. Сравнить влияние трёх 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.

### **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 годичную выживаемость.

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов**

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 годичного 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.

**Методы исследования:** клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений); инструментальные (ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование, велоэргометрия, чреспищеводная электрокардиостимуляция, вариабельность сердечного ритма (ВСР), 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 Low-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 гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дилатации левого предсердия, релаксационным типом диастолической дисфункции левого желудочка, утолщением / фиброзом створок митрального клапана и митральной регургитацией разной степени выраженности, признаками «денервации» сердца, sistolo-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 ангиальных и безболевых приступов, частоту суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений сердечного ритма преимущественно 1-3 классов, признаков дилатации левого предсердий, 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 (ИАПФ / сартан, статин, 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 триметазидина на фоне стандартного лекарственного набора по сравнению с двумя другими режимами лечения (только стандартное и стандартное с ИНБГТ, но без триметазидина) 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 триметазидина позволило достоверно снизить смертность по причине инфаркта миокарда, желудочковых нарушений ритма и аритмической смерти.

8. Комплексное лечение с гипокситерапии и триметазидина 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 триметазидина 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).

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).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы: 17 статей – 13 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 4 тезиса в материалах конференций, конгрессов, форумов. 4 работы написаны без соавторов.

## ГЛАВА 1

# ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (обзор литературы)

### **1.1 Распространенность БИМ**

СД 2-го типа в последние полстолетия принимает масштабы глобальной эпидемии, занимая одно из первых мест среди ведущих проблем современного здравоохранения [5; 6; 14; 62]. СД установлен приблизительно у 425 млн. людей во всем мире и примерно столько же людей имеют еще не выявленный диабет.

Диабетическая нейропатия представляет собой поражение нервных волокон в результате повреждения *vasa nervorum*. Распространенность нейропатии у пациентов с СД составляет 7 % в течение 1 года от манифестации заболевания и до 50 % через 25 лет [63-66]. Кардиальная автономная нейропатия представляет собой повреждение нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды [159]. Нарушение работы синусового узла зачастую является причиной тяжелых аритмий, предопределяет формирование БИМ [163; 171].

Распространенность кардиальной нейропатии у пациентов с СД 2-го типа – 31-73 %. Такой разброс связан с расхождениями критериев, используемых для диагностики [179; 192; 193]. Клинические проявления вегетативной дисрегуляции сердца вследствие кардиомиопатии длительное время остаются не диагностированными. Уже в первый год после установления диагноза СД 2-го типа и на втором году от манифестации СД 1-го типа кардиомиопатия может проявляться в виде изменения ВСР [197]. В этой связи метод оценки ВСР по данным суточного мониторирования ЭКГ может рассматриваться в качестве одного из ранних для диагностики доклинических стадий поражения сердца при СД. На более поздних стадиях болезни, по мере ее прогрессирования, появляются основные клинические

проявления: тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения при суточном мониторинге АД, интраоперационная сердечно-сосудистая нестабильность, БИМ и безболевой инфаркт миокарда [221]. В этой связи, БИМ многими исследователями рассматривается не только как течение поздних стадий кардиомиопатии, но и как его вариант.

Сейчас диабетическая кардионейропатия расценивается как важный прогностический фактор сердечно-сосудистой летальности, не связанный с генерализованным поражением нервной системы при диабете [253]. Пятилетняя смертность при диабетической кардионейропатии составляет около 50 %, а ее причинами чаще всего являются внезапная остановка сердца, нарушения ритма и апноэ во сне. Пациенты имеют высокий риск развития осложнений во время анестезии, инфаркта миокарда и респираторных инфекций [26]. У них также имеется более высокая частота БИМ [38] и наблюдается нарушение адаптации к физическим нагрузкам.

Различными методами БИМ выявляют у 40-60 % больных со стабильной стенокардией и у 60-80 % — с нестабильной [38]. Преходящая БИМ наблюдается у 65 % больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чаще всего ишемического генеза [3; 49; 101]. БИМ выявляют у пациентов с различными нарушениями ритма сердца (в первую очередь желудочковыми) [46, 52], особенно часто у пациентов с АГ. Риск развития «немой» ишемии достоверно выше у курильщиков (63 %) (по сравнению с некурящими – 42 %), т.е. курение является независимым предиктором ишемии. БИМ диагностируют у 20-35 % пациентов с различными формами диабета [61; 67].

БИМ может быть, как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с другими формами ИБС. Так, у 40-100% лиц со стенокардией регистрируются безболевые ишемические эпизоды [72; 74; 84]. При этом по данным исследований, количество эпизодов ишемии, не сопровождающихся болью, составляет, по различным оценкам, 60-80% [85].

БИМ диагностируют у 20–35% пациентов с различными формами СД [85] и отмечают более чем у 50% пациентов с симптоматическим интракраниальным атеросклерозом, у 19% больных с васкулогенной эректильной дисфункцией [246; 258].

Эпизоды БИМ выявляют при проведении суточного мониторирования ЭКГ у больных, получающих антрациклические антибиотики, как в больших (более 550 мг/м<sup>2</sup>), так и в малых (менее 550 мг/м<sup>2</sup>) кумулятивных дозах. Преходящая депрессия сегмента ST, которая трактуется, как ишемия, нередко возникает при гиперсимпатикотонии у молодых женщин [111; 231; 254]. В результате использования методики многочасового мониторирования ЭКГ было экспериментально обнаружено, что БИМ наблюдается у каждого восьмого человека в возрасте 55–75 лет, не предъявлявшего никаких жалоб и не имевшего в анамнезе патологии сердца. Преходящие безболевые эпизоды нарушения коронарной перфузии регистрируют у 20–30 % больных, перенесших инфаркт миокарда, как со стенокардией, так и без нее.

По классификации Р. Cohn (1987), различают следующие типы БИМ:

I тип БИМ – встречается у лиц с доказанным с помощью коронарной ангиографии или аутопсии гемодинамически значимым стенозом (сужение просвета на 50–75 % и более), не имеющих приступов стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений сердечного ритма или ХСН.

II тип БИМ – встречается у лиц с перенесенным инфарктом миокарда, не имеющих приступов стенокардии.

III тип БИМ – наблюдается у больных, страдающих другими формами ИБС (стабильной, нестабильной, вазоспастической стенокардией).

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2014 г.) выделены 2 типа БИМ: I тип — полностью БИМ, II тип — сочетание БИМ и болевых эпизодов ишемии миокарда. БИМ I типа наблюдается приблизительно у 18% лиц с доказанным при ангиографии коронарным атеросклерозом.

## **1.2 Патогенетические механизмы формирования БИМ**

Большинство учёных сходится во мнении, что патогенетические механизмы возникновения «немой» и болевой ишемии миокарда во многом сходны и обусловлены первично повышенной потребностью миокарда в кислороде («demand silent ischemia») либо снижением доставки его к миокарду («supply silent ischemia») [1; 27]. У части больных имеется сочетание этих двух патогенетических механизмов. «Немая» ишемия, так же, как и стенокардия, возникает вследствие множества разнообразных факторов, среди которых наиболее часто встречаются стеноз, спазм коронарных артерий и нарушение агрегации тромбоцитов [37]. У 50% больных с эпизодами «немой» ишемии миокарда при коронарной ангиографии выявляется гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение проксимальных отделов коронарных артерий.

БИМ также может быть спровоцирована рядом факторов, способствующих возникновению и других форм ИБС: физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, курение, холод. Эпизоды БИМ чаще возникают утром и в вечернее время, что соответствует циркадному ритму стенокардии и связано с увеличением частоты сердечных сокращений и АД, активацией тромбоцитов, повышением уровня катехоламинов в крови, уменьшением фибринолитической активности [15; 18].

В процессе ишемии в кардиомиоцитах преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению патологических соединений (недоокисленные продукты, биологически активные вещества), повышение уровня которых приводит к раздражению нервных окончаний в миокарде [22; 90]. Импульсы из нервных окончаний, проходя через сердечное сплетение, достигают симпатических ганглий, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. В результате описанных выше процессов у больных с ИБС формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии [29; 36].

Основным отличием патогенеза БИМ от ИБС, по мнению ряда учёных, может являться ряд патологических изменений, приводящих к нарушению болевой чувствительности [86-87]. Среди причин отсутствия боли авторы выделяют как нарушение формирования потока ноцицептивных (болевых) импульсов, так и повышение активности антиноцицептивной (противоболевой) системы [95].

Ишемия вызывает боль при достижении определенной пороговой величины (боль возникает в тех случаях, когда ишемия миокарда длится не менее нескольких минут) [81]. Это подтверждается данными о достоверно меньшей глубине и длительности смещения сегмента ST при БИМ, в то же время известно о возникновения болевых приступов при минимальной выраженности ишемии миокарда, и, напротив, полном отсутствии клинической симптоматики при значительных ишемических изменениях.

Патогенез поражения нервного волокна при сахарном диабете хорошо изучен. Его ведущими факторами являются снижение активности Na-K-АТФазы и активация полиолового пути метаболизма глюкозы на фоне гипергликемии [115]. Это сопровождается накоплением в нервной ткани фруктозы, сорбитола и активацией протеинкиназы С с последующим повреждением нейрональной сети. Основным механизмом повреждения нейрональной сети является развитие отёка вокруг нервных окончаний, как вследствие избыточного образования фруктозы из сорбитола, так и из-за снижения активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы и миоинозитола. Отёк миелиновой оболочки приводит к уменьшению численности глиальных клеток аксона, демиелинизации нейронов, дегенерации периферических нервов и ухудшению проводимости по нервным волокнам. Указанные изменения происходят на фоне нарушения обмена жирных кислот (прежде всего дигомолиноленовой и арахидоновой) и активности циклооксигеназного цикла. Итогом этих нарушений является нарушение эндоневрального кровотока вследствие уменьшения образования вазоактивных субстанций. Ухудшение эндоневрального кровотока также обусловлено повреждающим действием

избыточного количества свободных радикалов и развитием эндоневральной гипоксии.

У большинства больных БИМ имеется тяжелое множественное поражение коронарных артерий [37]. Для нее характерны преимущественно поражение основного ствола левой коронарной артерии или поражение правой коронарной артерии, хорошее развитие коллатералей в регионе кровоснабжения пораженных артерий и большая протяженность коронарного стеноза. У 50% больных с эпизодами «немой» ишемии при коронарной ангиографии выявляется гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение проксимальных отделов артерий [37].

В процессе формирования миокардиальной ишемии в кардиомиоцитах преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению соединений (недоокисленные продукты, биологически активные вещества), которые раздражают нервные окончания в миокарде.

Триметазидин как при эссенциальной, так и при ятрогенной АГ, снижает содержание маркеров дисфункции эндотелия (sPECAM-1, циркулирующие апоптотические эндотелиальные клетки, циркулирующие эндотелиальные микрочастицы) [196; 267]. Улучшение / восстановление функции эндотелия сопровождается снижением уровня артериального давления на 28 % и более по сравнению с исходным уровнем. Эффективность назначения триметазидина подтверждена ультразвуковым исследованием диаметра плечевой артерии пациентов с эссенциальной и рефрактерной гипертензией. Механизм влияния триметазидина на эндотелиальные клетки связан со снижением содержания внутриклеточного кальция, а также увеличением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста в 1,7 раз и более в плазме крови.

Эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью регулировать артериальное давление за счет выделения специфических регуляторных субстанций [100; 102; 140]: оксида азота и эндотелина-1. От соотношения этих

вазоактивных веществ в плазме крови зависит степень вазодилатации или вазоконстрикции [48]. Эндотелий сосудов оказывает и косвенное воздействие на АД путем регулирования проницаемости сосудистой стенки, а также влияя на реологические свойства крови [51; 208; 229]. В частности, за счет продукции молекул межклеточной адгезии повышается адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов и увеличивается вязкость крови [73]. Эндотелий сосудов обладает нормальной физиологической дисфункцией, определяемой потребностями организма. Учитывая, что сосуды находятся в постоянном динамическом тонусе, от степени растяжения сосудов зависят физико-химические характеристики эндотелиоцитов. Эндотелиальные клетки при физиологической вазодилатации содержат меньшие концентрации кальция, чем при вазоконстрикции или напряжении сдвига эндотелиоцитов под воздействием ударной волны крови [77]. Повышенная проницаемость эндотелия сосудов формирует предпосылки к образованию атеросклеротической бляшки, что так же способствует повышению уровня артериального давления [92; 141; 142; 172].

С другой стороны, эндотелиальные клетки обладают интерактивной связью между собой и гладкомышечными клетками сосудов. Это опосредуется аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. Продукция фактора гиперполяризации сосудов эндотелиальными клетками, который обусловлен  $K^+ / Na^+$  потенциалом и его распространение на гладкомышечные клетки сосудов, как и воздействие оксида азота и эндотелина-1 регулируют тонус гладкомышечных клеток [116]. В то же время, эндотелин обладает выраженной митогенной активностью на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Оксид азота помимо своих позитивных эффектов, связанных с протекцией сосудов и вазодилатацией, способен выступать в качестве поставщика свободных радикалов при его повышенном синтезе эндотелиальными клетками [121]. Эндотелий сосудов представляет собой специализированную ткань и эндокринный орган, регулирующий гомеостаз организма на уровне гемато-вазальной единицы [125]. Установлено,

что помимо регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, инфламматорных эффектов, обмена веществ между органом и кровью, эндотелиальные клетки синтезируют факторы роста, контролирующие ангиогенез. Выработка сосудисто-эндотелиального фактора роста осуществляется ишемизированными тканями и эндотелиальными клетками сосудов (в меньшем количестве), что стимулирует образование коллатералей сосудов [164]. Несомненно, от способности организма к образованию новых сосудов (коллатералей) зависит степень приспособления к патологическому состоянию сердечно-сосудистой системы, reparации и выживаемости. Эндотелиальные клетки высокочувствительны к свободно-радикальному окислению и повышению концентрации внутриклеточного кальция, что запускает апоптоз эндотелиоцитов [168]. Стадии клеточной активации и последующий апоптоз сопровождаются изменением структуры клеточной мембраны: экстернализация фосфатидилсерина, блеббинг, образование клеточных мембранных микрочастиц. Эти события повышают вязкость крови, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, инфильтрацию внутренней сосудистой стенки клетками лейкоцитарного звена. Нарушение межклеточных контактов приводит к усилению проницаемости эндотелия сосудов для липопротеидов и моноцитов, запускаются атеросклеротические процессы [180]. Апоптоз эндотелиальных клеток происходит и в норме, что является способом регуляции митоза. Средняя продолжительность жизни эндотелиальных клеток подвержена значительным колебаниям от нескольких месяцев до нескольких лет и зависит от калибра сосуда, выполняемых функций и испытываемых нагрузок. В связи с этим, увеличение количества циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток является независимым и высокоинформативным маркером выраженной дисфункции эндотелия, когда апоптотические процессы превышают способность эндотелиального пласта к reparации [244]. Поэтому чаще всего наблюдается высокая корреляция увеличения содержания циркулирующих апоптотических эндотелиоцитов с сердечно-сосудистыми катастрофами [189; 203; 204].

Взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками сосудов определяется тремя механизмами: эндоцитоз, рецептор-лигандное взаимодействие и протеинопосредованная регуляция при разрушении микрочастиц во внеклеточном матриксе или крови.

Существуют исследования, свидетельствующие об уменьшении количества и чувствительности внутримиокардиальных рецепторов к аденоzinу у пациентов с БИМ. Так, по данным ряда авторов, аденоzin, являясь главным стимулятором болевых рецепторов миокарда, выделяется при ишемии и играет существенную роль в формировании болевых ощущений у пациентов с различными формами ИБС [27; 111].

Восприятие ишемических болей в грудной клетке также зависит от модуляции сигналов, инициируемых ишемией, во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки. Ряд авторов отмечают, что местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны таких факторов, как субстанция P, брадикинин, окситоцин, ацетилхолин, никотин, аденоzin и АТФ приводит к изменению активности внутренних нейронов сердца. Экспериментально установлено, что аппликация этих факторов на эпикардиальную поверхность сердца изменяет активность нейронов узловых ганглиев продолжительностью до 45 минут [132].

Возникновение эпизодов БИМ также может возникать вследствие повышения активности антиноцицептивной системы [1]. Деятельность антиноцицептивной системы регулируется нервными и гуморальными механизмами. Нервные механизмы реализуются путем активации ретикулярной формации, таламуса, серого вещества вокруг Сильвиева водопровода. Поток восходящих импульсов, идущих от сердца по блуждающему нерву, активизирует указанные структуры мозга, что может приводить к уменьшению болевых ощущений [154]. Этот механизм может реализовываться у бессимптомных пациентов с признаками ишемии в задней стенке левого желудочка при поражении правой коронарной артерии, где располагается большая часть восходящих вагусных волокон [27].

Гуморальные механизмы регуляции антиноцицептивной системы включают систему эндогенных опиоидных пептидов, которые, действуя центрально, вызывают селективное подавление ноцицептивных нейронов. Известны три группы эндогенных опиоидов, происходящих от трех разных молекул-предшественников: 1) эндорфины, секретируемые гипофизом, 2) энкефалины, секретируемые надпочечниками; 3) динорфины, источник которых пока не известен.

Система эндогенных опиоидных пептидов, по мнению ряда авторов, играет важную роль в регуляции болевых ощущений (определенное значение имеет также способность эндорфинов и энкефалинов предотвращать активацию симпатоадреналовой системы и действие катехоламинов, являющихся фактором коронароспазма и агрегирующими агентом) [1].

Установлено, что уровень эндорфинов в плазме крови больных с БИМ, как в покое, так и после физической нагрузки выше, чем у пациентов, у которых снижение интервала ST сопровождается приступом стенокардии [37].

Согласно данным ряда исследователей, существенную роль в возникновении БИМ играют личностные особенности пациента (эмоционально-личностные аспекты, уровень невротизации субъекта, наличие депрессивно-ипохондрических проявлений, социальный и культурный уровень пациента), психологические феномены (стиль восприятия боли, феномен отрицания, внутренняя картина болезни), влияющие на способность воспринимать боль. Установлено, что больные с БИМ имеют сниженную чувствительность к боли в целом, одновременно у них снижена и тактильная чувствительность [1; 38; 159].

В последние годы появились свидетельства обусловленности БИМ генетическими факторами. Наличие аллеля D гена, кодирующего синтез ангиотензинпревращающего фермента, в генотипе больных с СД 2-го типа существенно повышает риск возникновения БИМ у этой категории пациентов.

При ишемии миокарда в результате анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные продукты и биологически

активные вещества, которые раздражают висцеральные ноцицептивные рецепторы, расположенные в предсердиях и желудочках [123]. По чувствительным афферентным волокнам нижних шейных и грудных сердечных симпатических нервов импульс поступает к пяти верхним грудным симпатическим ганглиям и пяти верхним грудным корешкам спинного мозга. В спинном мозге он конвертирует с сигналами, идущими от соматических структур грудной клетки в восходящие. Дискутируется вопрос о возможном триггере, непосредственно воздействующем на рецепторы и вызывающем ангинозный приступ. Как наиболее вероятный химический агент рассматривается аденоzin. Триггером также может являться механическое раздражение – растяжение коронарной артерии, что подтверждается в эксперименте при наблюдении за лабораторными животными, которым растягивали венечные артерии, и в клинической практике наблюдается развитие ангинозного приступа у больных, которым выполняется коронарная ангиопластика, при этом чем выше давление раскрытия баллона, тем интенсивнее боль [234].

В результате хронической гипергликемии активируется полиоловый путь утилизации глюкозы с накоплением в нервной ткани сорбитола и фруктозы, что ведет к набуханию и отеку нервных клеток. Наблюдается снижение миоинозитола, который является эндогенным регулятором микросомальной К-На-АТФ-азы. Активность К-На-АТФ-азы снижается, что приводит к ретенции натрия внутри клеток и задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки и, в конечном итоге, дегенерации периферических нервов. Дисфункция митохондрий и нарушение в системе прооксидантов / антиоксидантов ведет к оксидативному стрессу, увеличению продукции свободных радикалов и уменьшению продукции оксида азота, что, в свою очередь ведет к вазоконстрикции и эндотелиальному повреждению сосудов, питающих нервные волокна синусового узла. Оксид азота в большом количестве может трансформироваться в пероксинитрит, который также повреждает эндотелий сосудов и нейроны [1].

Хроническая гипергликемия стимулирует образование диацилглицерола, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу С. Активация протеинкиназы С индуцирует вазоконстрикцию, приводящую к уменьшению нейронного кровотока. Также при участии протеинкиназы С активируются митоген-активированные протеинкиназы, которые фосфорилируют транскрипционные факторы и изменяют баланс экспрессии гена альтерации.

Продукты гликозилирования нарушают функцию нейронов при развитии диабетической миокардиопатии, воздействуя на клеточные поверхностные специфические рецепторы и активируют никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат-оксидазу, митоген-активированную протеинкиназу, стимулируют деление клеток и активируют различные транскрипционные факторы, такие как ядерный фактор-каппа В. Все эти факторы способствуют уменьшению кровотока, в результате чего развиваются гипоксия нервного волокна и нарушение функции нейронов [26].

Одним из возможных, хотя и во многом спорным фактором, способствующим развитию нейросенсорной миокардиальной ангиопатии, является повреждение нервных структур аутоантителами [171]. Установлено наличие аутоантител к ганглиям симпатической нервной системы, к никотиновым рецепторам, к фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, что сопровождалось тяжелыми вегетативными проявлениями, например, ортостатической гипотензией, синкопальными состояниями, запорами, гастропарезом, задержкой мочи, сухостью во рту.

### **1.3 Диагностика БИМ**

Наиболее специфичным маркером ишемии миокарда у пациентов с БИМ является смещение сегмента ST вверх более 1 мм в любом из отведений, за исключением V<sub>2</sub>, где подъемом считают 2 мм и более, или вниз от изоэлектрической линии более 1 мм и длящемся 80 мс от точки J, медленное косовосходящее снижение ST в точке J + 80 мс более 1 мм (быстро

косовосходящее снижение ST за ишемическое не принимается). Наиболее распространенными и доступными методами диагностики БИМ являются электрокардиографические [1]. Иногда БИМ может быть выявлена при записи стандартной ЭКГ в покое, но чаще всего — при холтеровском мониторировании ЭКГ [133]. При этом можно подсчитать количество эпизодов ишемии, их продолжительность, провести параллели с характером активности пациента в течение суток, провести анализ циркадной вариабельности ишемических эпизодов, их корреляцию с частотой сердечного ритма и эктопической активностью. Подавляющее число эпизодов БИМ возникает в дневное время, что, по-видимому, обусловлено увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и привязано к состоянию коронарного кровотока и физической активности.

Определенные преимущества в связи с вышесказанным имеет кардиоселективная проба с чреспищеводной электрокардиостимуляцией, исключающая ряд периферических факторов, при которой навязывание сердцу искусственного частого ритма вызывает повышение потребности миокарда в кислороде [1]. Её проводят для исключения ложноотрицательных (ложноположительных) результатов нагрузочных проб. Реже в качестве провоцирующего агента используются фармакологические провокационные пробы с добутамином, дипиридамолом, аденоzinом [148].

«Золотым» стандартом диагностики ИБС является коронарография. Существует прямая зависимость между наличием феномена БИМ и обнаружением стеноза коронарных артерий. Количество эпизодов БИМ у пациентов со стенокардией зависит как от количества пораженных артерий, так и от степени выраженности атеросклероза [27].

В зависимости от характеристик изотопа применяют два основных метода визуализации миокарда: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ, используются короткоживущие изотопы) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ, используются ультракороткоживущие изотопы). Перфузионная томосцинтиграфия является

«золотым» стандартом оценки преходящей ишемии миокарда. Метод ОЭКТ позволяет не только оценить кровоснабжение миокарда на уровне микроциркуляции, но и определить степень повреждения кардиомиоцитов [1]. При ишемии миокарда, в том числе и безболевой, появляются зоны сниженного накопления.

Для определения локальной сократимости миокарда используются ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ с использованием тканевой допплерографии [99, 143]. В качестве нагрузочных проб применяются динамическая нагрузки (тредмил-тест, велоэргометрия), электростимуляция сердца, фармакологические пробы (добутамин, дипиридамол, арбутамин, аденоzin), которые провоцируют возникновение ишемии путем повышения потребности миокарда в кислороде или вследствие снижения доставки его к миокарду [268]. Обнаруженные преходящая диссинергия миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка и скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда свидетельствуют о его ишемии.

По данным ряда авторов, стресс-ЭхоКГ не только выявляет ишемию миокарда, но и дает возможность определить распространенность, локализацию и выраженность развивающихся при этом нарушений локальной сократимости, оценить функцию миокарда [146]. Перспективным направлением развития стресс-ЭхоКГ является дополнительное использование тканевой допплерографии, позволяющей количественно оценить результаты пробы [165].

Следует отметить, что диагностика БИМ 2-го типа может быть затруднена в связи с постинфарктными изменениями, (особенно в острой и подострой стадии инфаркта) проявляющимися в виде дис- и акинезий, отражающимися на ЭКГ, и в снижении накопления радиоизотопов.

## **1.6 Медикаментозное и немедикаментозное лечение БИМ**

По современным представлениям, необходимость лечения и профилактики БИМ не подлежит сомнению, поскольку такой подход

предотвращает прогрессирование ИБС, формирование ее нежелательных осложнений и улучшает качество жизни пациентов [263]. В этом плане, актуальной задачей лечения больных ИБС является необходимость своевременного выявления и рациональной лекарственной коррекции БИМ, так как эти пациенты практически не получают антиангинальной терапии. БИМ является одной из форм ИБС и ее лечение осуществляется по тем же принципам, что и терапия других клинических форм ИБС [94; 97]. Выбор лечебной тактики во многом определяется индивидуальными особенностями пациента: суммарной продолжительностью ишемии в течение суток, толерантностью к физической нагрузке, наличием сопутствующей патологии.

При наличии ИБС начинать лечение необходимо с устранения факторов риска – отказа от курения, нормализации массы тела, артериального давления, повышения двигательной активности, снижения потребления поваренной соли и животных жиров, выявления, коррекции дислипидемии и углеводного обмена [247]. При небольшой продолжительности ишемии (до 10 минут в сутки) и хорошей переносимости физической нагрузки у лиц с БИМ выполнение указанных рекомендаций может быть достаточным. При низкой толерантности к физической нагрузке и суммарной продолжительности БИМ более 10 минут в сутки лечение должно включать медикаментозную терапию [112; 120; 127].

При назначении медикаментозной терапии пациентам с ИБС, следует воздействовать на все эпизоды ишемии миокарда — болевые и безболевые, т.е. стремиться к сокращению так называемого общего ишемического бремени — «total ischemic burden». Согласно данным исследований, распределение эпизодов БИМ в течение суток показало наличие двух пиков — с 9 до 14 часов и с 17 до 20, что необходимо учитывать при подборе лекарственной терапии [130].

В лечении БИМ чаще всего применяются следующие группы препаратов [27]: β-адреноблокаторы (БАБ), нитраты, антагонисты кальция, ИАПФ, статины, миокардиальные цитопротекторы.

Обязательным элементом терапии являются БАБ, которые оказывают непосредственное воздействие на выраженность ишемии, улучшают диастолические характеристики миокарда и превентируют жизнеопасные нарушения сердечного ритма [271]. БАБ уменьшают число эпизодов БИМ в среднем на 70-75% [129]. Существенным преимуществом БАБ в отличие от нитратов и антагонистов кальция является отсутствие привыкания к антиишемическому эффекту. После внезапной отмены БАБ также возможно увеличение частоты эпизодов ишемии миокарда, что, по-видимому, обусловлено возросшей потребностью миокарда в кислороде. Комбинированный прием БАБ и антагонистов кальция при БИМ считается наиболее предпочтительным.

Нитраты, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в равной мере подавляют как болевую, так и БИМ, не уступая в этом плане антагонистам кальция. Препараты изосорбида-5-мононитрата обладают доказанным антиангинальным эффектом у пациентов с ИБС. Показано противоишемическое действие пролонгированных форм, что сопровождается сокращением как болевых, так и безболевых эпизодов ИБС.

Короткодействующие дигидропиридины не являются препаратами выбора, т.к. они могут приводить к рефлекторной тахикардии, увеличению уровня катехоламинов, эпизодам периферической вазодилатации и противоишемическому эффекту. В настоящее время особое внимание привлекают недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов длительного действия, которые эффективны и безопасны для лечения БИМ, они способствуют прекращению признаков ишемии миокарда с депрессией сегмента ST во время пробы с нагрузкой, снижают частоту возникновения и продолжительность эпизодов ишемии, но менее эффективно, чем БАБ [37].

Доказано противоишемическое действие пролонгированных форм изосорбида-5 мононитрата которое сопровождается сокращением как болевых, так и безболевых эпизодов ИБС [1]. Не следует рекомендовать монотерапию некоторыми формами нитратов (нитроглицериновый пластырь,

нитроглицериновая мазь) при БИМ из-за возможности возникновения рикошетной ишемии миокарда в безнитратный период.

В течение последних десятилетий предпринимались многочисленные попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного воздействия на гемодинамические показатели.

Показано, что на фоне применения триметазидина в условиях ишемии подавляется активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Таким образом, данный препарат является первым представителем 3-КАТ-ингибиторов, которые активизируют иные, более рентабельные пути получения энергии, а именно гликоли (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [196].

Триметазидин оказывает положительное влияние на все нарушения, наблюдаемые в ишемизированном миокарде. Так, по данным ряда исследований, его применение препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце, накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена [267]. При лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [1]. Препарат улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижает пассивную проницаемость мембран, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [134]. Соответственно, уменьшается высвобождение миокардиальных ферментов, таких как креатинфосфокиназа и лактатдегидрогеназа.

Установлено, что триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов и как следствие – препятствует тромбообразованию в коронарных артериях. При этом указанные эффекты препарата не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот [27]. Результаты целого ряда

экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин способен ограничивать реперфузионное повреждение сердечной мышцы и, соответственно, уменьшать оглушенность миокарда и частоту возникновения реперфузионных аритмий [167]. В последние годы опубликованы результаты нескольких клинических испытаний, посвященных применению триметазидина при инфаркте миокарда. Так, в обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) сопоставляли эффект лечения триметазидином и плацебо у больных с острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Триметазидин применяли болясно, а затем в виде непрерывной инфузии в течение 48 часов. Установлено, что прием триметазидина сопровождался достоверным снижением количества дискинетических сегментов в зоне инфаркта, хотя анализ зависимости от назначенного лечения в целом по изученной популяции не показал достоверных различий между триметазидином и плацебо. Выявлено достоверное уменьшение летальности к 353-му дню после инфаркта на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводили тромболизис (13,3 % на фоне терапии триметазидином и 15,1 % на фоне приема плацебо;  $p=0,027$ ). В группе пациентов, получавших тромболизис, отмечено достоверное снижение частоты ангинозных эпизодов и рецидивов инфаркта миокарда [129; 130].

Метаболический эффект синтетических аналогов природных гетероциклических соединений триметазидина и мельдония проявляется сохранением энергетического потенциала митохондрий, восстановлением синтеза АТФ и затруднением его гидролиза, поддержанием ионного равновесия и сдвига pH внутри клеток. Триметазидин способен предотвращать снижение внутриклеточной концентрации АТФ (благодаря сохранению энергетического метаболизма клеток), замедлять окисление жирных кислот за счет селективного ингибиования длинноцепочечной 3-кетоацетилКоА-тиолазы, что способствует повышению окисления глюкозы и

обуславливает защиту миокарда от повреждающего влияния негативных факторов. Препарат также снижает выраженность внутриклеточного ацидоза и степень изменений, происходящих в трансмембранным ионном потоке, проявляющемся при ишемии, уменьшает уровень инфильтрации и миграции полинуклеарных нейтрофилов в реперфузионных и ишемических тканях сердца и способствует снижению размера очага повреждения миокарда.

Антиишемическое действие триметазидина длительного действия осуществляется на клеточном уровне (ингибитор 3-кетоацил-КоА-тиолазы) в условиях гипоксического повреждения миокарда без существенного влияния на гемодинамические показатели (ЧСС, АД и др.), улучшая коронарный кровоток и миокардиальную циркуляцию. Препарат увеличивает длительность нагрузки и повышает порог, при котором возникает ишемия миокарда, обеспечивает надежную защиту в ранние утренние часы, являющиеся периодом наиболее частых осложнений ИБС [137]. Клиническая эффективность триметазидина длительного действия доказана при монотерапии и в составе комбинированного лечения [144].

Комбинация триметазидина-МВ с метопрололом увеличивает продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии и депрессии сегмента ST. Достоверно уменьшается общее число эпизодов ишемии, при этом более значительно сокращаются эпизоды БИМ. Комбинированное лечение препаратами с двумя различными механизмами действия — гемодинамическим и цитопротекторным — обнаруживает высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность [152]. Комбинированная терапия БАБ антагонистами кальция оказывает более выраженное антиишемическое действие по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [173]. Также отмечается, что верапамил, пропранолол и триметазидин уменьшают тяжесть вызванной антрациклином БИМ у больных, получавших высокие (выше 550 мг/м<sup>2</sup>) кумулятивные дозы антрациклинов [1].

Применение препарата в течение 6 месяцев повышает толерантность к физической нагрузке (на 38,9%), улучшает насосную функцию левого желудочка – ЛЖ (на 17,6%) при отсутствии изменений в контрольной группе.

Обсуждаются плейотропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата. Снижение концентрации С-реактивного белка и увеличение интерлейкина-6 (IL-6) после трехмесячного приема триметазидина позволяет предполагать наличие у препарата противовоспалительного эффекта [196].

В отличие от некоторых антиангиальных препаратов триметазидин не является скоропомощным, т.е. эффект от его применения наблюдается не сразу, а спустя некоторое время, необходимое для перестройки и стабилизации метаболизма. Под влиянием триметазидина увеличивается окисление пирувата и гликолитическая продукция АТФ, тормозится накопление лактата и развитие ацидоза, подавляется свободнорадикальное окисление.

Относительно недавно была доказана способность ИАПФ оказывать антиишемическое воздействие не только при болевой, но и при БИМ [111].

При переходе на комбинированную терапию наиболее обоснованно применение препаратов разнонаправленного действия — гемодинамического и цитопротекторного. Работы последнего времени способствовали тому, что триметазидин МВ входит в круг наиболее часто назначаемых препаратов при хронической ИБС, прежде всего при стабильной стенокардии и БИМ.

Тяжесть БИМ заметно уменьшается при нормализации липидного профиля плазмы крови на фоне терапии статинами [107; 210].

Эффективность антиангиальных препаратов заметно повышается при их использовании с небольшими дозами аспирина [1].

При лечении БИМ эффективными являются инвазивные методы (стентирование венечных артерий и аортокоронарное шунтирование) [27]. Хирургические методы лечения БИМ, по мнению ряда исследователей, являются более эффективными по сравнению с консервативной терапией у

лиц с повышенным риском развития кардиальных событий при наличии нескольких факторов риска ИБС, снижении функции левого желудочка [117; 119; 155]. Имеет значение длительность ишемических изменений по данным суточного мониторирования ЭКГ, особенно при БИМ. По данным исследований, частота новых эпизодов БИМ после проведенного коронарного шунтирования составляет 33%, после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики ишемия определялась у 22% больных и в половине случаев была БИМ [1].

ИНБГТ – имитация высокогорных условий по содержанию кислорода в воздухе при нормальном или пониженном атмосферном давлении [108]. Это методика улучшения функционального состояния, работоспособности, жизнеспособности и качества жизни больного человека путем дозированных гипоксических воздействий [109]. Суть метода заключается в оздоровлении организма путем расширения возможностей использования физиологических резервов. При гипокситерапии основным лечебным фактором является низкое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, создаваемый в нормобарических (с использованием баллонов, дыхательных мешков, гипоксикаторов) или гипобарических (в барокамерах) условиях [131]. Режимы ИНБГТ значительно «мягче», поскольку ориентированы на состояние больных с парциальной функциональной недостаточностью отдельных органов или систем организма [156]. ИНБГТ сопровождается специфическими приспособительными 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). Перемежающаяся гипоксия повышает общую резистентность и адаптационные возможности организма, улучшает нервно-рефлекторную регуляцию сосудистого тонуса, активизирует коллатеральное кровообращение, меняет свойства реологии крови, снижает и стабилизирует как внутричерепное, так и системное АД, облегчает работу

сердечной мышцы, интенсифицирует периферическое кровообращение, поддерживает объёмный кровоток в периферических органах на максимально возможном уровне, повышает эффективность доставки кислорода на периферию в результате адаптивных сдвигов в системе микроциркуляции, имеет феномен повышения «кислородной ёмкости крови» (за счет образования гемоглобина и эритроцитов). В общей картине приспособительных сдвигов в организме при адаптации к горной гипоксии, происходит увеличение размера эритроцитов, что способствует более быстрому насыщению кислородом гемоглобина в лёгких и растворению его в тканях, вследствие увеличения площади контакта между эритроцитом и стенкой капилляра. Это приводит к стимулированию индивидуальных резервов организма, повышению физической работоспособности, снижению утомляемости, повышению устойчивости организма к неблагоприятным климатическим факторам и стрессам. Тренировочное воздействие гипоксии обеспечивает накопление в органах и тканях полезных для организма изменений. Компенсаторные реакции, способствующие противодействию тканевой гипоксии, в процессе адаптации обеспечивают не только эффективное сохранение постоянства внутренней среды, но и обуславливают функциональное и структурное совершенствование организма здорового и больного человека [157].

## **1.5 Прогноз БИМ**

Наличие «немой» ишемии миокарда является прогностически неблагоприятным фактором и, по данным разных исследователей, повышает риск коронарогенных осложнений в 2-19 раз, риск внезапной смерти – в 3-9 раз [1].

Практически у трети больных ИБС с эпизодами БИМ в дальнейшем развиваются стенокардия, инфаркт или наступает внезапная смерть. Наличие БИМ повышает риск развития внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий – в 2 раза, ХСН – в 1,5 раза [237].

Среди больных со стенокардией у 33% при повседневной физической активности выявили эпизоды БИМ. В течение 28-месячного наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт, госпитализация по поводу стенокардии, баллонная ангиопластика) составила 51 % среди больных с эпизодами безболевой ишемии по сравнению с 12% среди пациентов без подобных изменений. В другом исследовании БИМ была выявлена у 43 % больных стенокардией, получавших антиангинальную терапию. За 24 месяца наблюдения у 24% наблюдалась сердечная смерть по сравнению с 8% – у больных без «немой» ишемии миокарда [240]. Большинство авторов полагают, что у больных со стабильной стенокардией предиктором последующих неблагоприятных событий являются безболевые эпизоды ишемии миокарда продолжительностью более 60 мин за 24-часовой период мониторирования [27].

Многочисленные наблюдения за лицами, перенесшими инфаркт миокарда, свидетельствуют о плохом прогнозе безболевой ишемии миокарда. В одном из исследований больным на 4-7 день инфаркта миокарда было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, у 32% больных выявлено безболевое смещение сегмента ST. Через 18 месяцев у больных с безболевой депрессией сегмента ST частота сердечно-сосудистых событий (смерть, рецидив инфаркта миокарда) была больше (26%), чем у лиц без «немой» ишемии миокарда (6%) [111].

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **2.1 Характеристика обследованных больных**

Скрининг диабетических пациентов, отбор, их последующее лечение и наблюдение проводились врачом-кардиологом совместно с врачом-эндокринологом Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

На первом этапе в условиях ДОКТМО проводили отбор пациентов согласно критериям включения/исключения и выполняли исходное (до лечения) клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

Проанализировано 402 случая СД 2-го типа, из которых для дальнейшего наблюдения отобрано 108 (26,8 %) пациентов (основная группа) с наличием БИМ, которые соответствовали критериям включения и после ознакомления с целями, задачами исследования, продолжительностью наблюдения, условиями проведения терапии, дали добровольное согласие на участие в проекте и подписали информированное согласие. Пациентам была предоставлена полная информация о возможных побочных / нежелательных эффектах медикаментозного лечения и гипокситерапии. Вся полученная информация заносилась в индивидуальную регистрационную форму.

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. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную глюкозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии [78; 158; 166]. Критериями компенсации считали: гликированный гемоглобин менее 7,0 %, тощаковая гликемия менее

6,5 ммоль/л, постпрандиальная гликемия менее 8,0 ммоль/л, глюкоза крови перед сном менее 7,5 ммоль/л, аглюкозурия [169; 176; 226].

Критериями исключения (невключение) 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 [213, 239]. 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 (см. рисунок 2.1). 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 в условиях отделения кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» начинали ежедневные сеансы ИНБГТ. 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 норматензивные лица) получали ИАПФ / сартан, а при наличии гипертензивного и/или тахикардиального синдрома дополнительно БАБ, ритмоурежающий антагонист кальция и диуретик) и оральную противодиабетическую терапию, которую на всех последующих этапах лечения корrigировал врач-эндокринолог. В стандартную схему лечения входил ацетилсалициловая кислота 75-160 мг / сутки и гиполипидемический препарат (аторвастатин в суточной дозе 20-40 мг).



Рисунок 2.1. Распределение больных и здоровых в группы наблюдения.

Антигипертензивные препараты назначались исходя из конкретной клинической ситуации, стадии и степени АГ, индивидуальной переносимости лекарственных субстанций.

Пациентам 2-ой и 3-ей групп проводили ежедневные 20-ти дневные сеансы ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикатора «Тибет-4», «Newlife», Россия [118].

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.

Средний возраст больных составил 55 лет без статистически значимого преобладания представителей разного пола (см. табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Общая характеристика больных на этапе включения в исследование

<b>Показатели</b>	<b>Группа здоровых (n=30)</b>	<b>Группы больных</b>		
		<b>1-я (n=35)</b>	<b>2-я (n=37)</b>	<b>3-я (n=36)</b>
Возраст, ( $M\pm m$ , годы)	54,8±0,3	54,9±0,8	55,2±0,9	55,0±1,1
Пол (мужчины/женщины), абс.	16 / 14	18 / 17	19 / 18	18 / 18
Стадия АГ:	-			
- I		22(62,8%)	23(62,1%)	23(63,9%)
- II		7(20,0%)	8(21,6%)	6(16,7%)
Степень АГ:	-			
- I		24(68,6%)	25(67,6%)	25(69,4%)
- II		5(14,3%)	6(16,2%)	4(11,1%)
Возраст в начале АГ, ( $M\pm m$ , годы)	-	45,2±0,7	46,1±1,0	45,4±0,6
Длительность АГ, ( $M\pm m$ , годы)	-	9,3±0,1	10,0±0,2	10,1±0,2
Предшествующая антигипертензивная терапия	-	12(34,3%)	14(37,8%)	13(36,1%)

## Продолжение табл. 2.1

Оптимальность антигипертензивной терапии (достижение целевого АД)	-	7(20,0%)	7(18,9%)	8(22,2%)
Возраст в начале СД, ( $M \pm m$ , годы)	-	$44,8 \pm 1,1$	$45,1 \pm 0,6$	$45,0 \pm 0,9$
Длительность СД, ( $M \pm m$ , годы)	-	$12,0 \pm 0,05$	$12,1 \pm 0,09$	$12,5 \pm 0,08$
Тяжесть СД: - легкая - средняя	-	2(5,7%) 33(94,3%)	4(10,8%) 33(89,2%)	3(8,3%) 33(91,7%)

При этом среди пациентов преобладали лица с начальными этапами АГ. Длительность гипертензивного анамнеза составила 10 лет. Продолжительность диабетического синдрома чуть опережала во времени гипертензивный. При этом, только 35 % больным была назначена антигипертензивная терапия, эффективность которой по достижению целевых цифр АД составила примерно 20 %. Длительность диабетических проявлений была несколько больше, что, возможно в большинстве случаев была обусловлена длительным латентным (бессимптомным) периодом, а в ряде случаев нередко рассматривалась в качестве «преддиабета», т.е. с момента манифестации СД и до постановки диагноза проходило немало времени. В большинстве случаев, имело место среднетяжелое течение диабета (более, чем в 90% случаев).

Достоверность различий между группами больных, а также между группами больных, а также между группами больных и здоровых представлены в таблица 2.2 и 2.3. Группы больных не имели статистически достоверных различий между основными параметрами.

Таблица 2.2 – Достоверность различий основных характеристик между группами больных

Параметр	Сравниваемые группы	Критерий достоверности и уровень достоверности
Возраст	1-я и 2-я	$t=0,6, p=0,78$
	2-я и 3-я	$t=0,4, p=0,90$
	1-я и 3-я	$t=0,9, p=0,61$
Пол	1-я и 2-я	$\chi^2=0,2, p=0,91$
	2-я и 3-я	$\chi^2=0,4, p=0,88$
	1-я и 3-я	$\chi^2=0,6, p=0,70$
Длительность АГ	1-я и 2-я	$t=1,2, p=0,55$
	2-я и 3-я	$t=1,5, p=0,46$
	1-я и 3-я	$t=1,1, p=0,61$
Длительность СД 2-го типа	1-я и 2-я	$t=0,6, p=0,44$
	2-я и 3-я	$t=0,9, p=0,64$
	1-я и 3-я	$t=1,4, p=0,36$
Стадия АГ	1-я и 2-я	$t=0,2, p=0,87$
	2-я и 3-я	$t=0,5, p=0,31$
	1-я и 3-я	$t=0,6, p=0,42$
Степень АГ	1-я и 2-я	$t=1,3, p=0,30$
	2-я и 3-я	$t=1,7, p=0,22$
	1-я и 3-я	$t=1,8, p=0,19$
Возраст в дебюте АГ	1-я и 2-я	$\chi^2=0,3, p=0,14$
	2-я и 3-я	$\chi^2=0,2, p=0,20$
	1-я и 3-я	$\chi^2=0,4, p=0,17$
Возраст в дебюте СД 2-го типа	1-я и 2-я	$\chi^2=0,8, p=0,36$
	2-я и 3-я	$\chi^2=0,9, p=0,41$
	1-я и 3-я	$\chi^2=1,0, p=0,55$
Оптимальность антигипертензивной терапии	1-я и 2-я	$\chi^2=0,9, p=0,40$
	2-я и 3-я	$\chi^2=1,0, p=0,34$
	1-я и 3-я	$\chi^2=1,2, p=0,30$
Тяжесть СД 2-го типа	1-я и 2-я	$\chi^2=0,2, p=0,89$
	2-я и 3-я	$\chi^2=0,1, p=0,94$
	1-я и 3-я	$\chi^2=0,4, p=0,77$

Группы больных не имели достоверных различий по полу и возрасту с группой контроля (здоровыми) (табл. 2.3).

Таблица 2.3 – Достоверность различий основных характеристик между группами больных и здоровых

Параметр	Сравниаемые группы	Критерий достоверности и уровень достоверности
Возраст	1-я и здоровые	$t=0,2, p=0,70$
	2-я и здоровые	$t=1,0, p=0,24$
	3-я и здоровые	$t=0,8, p=0,39$
Пол	1-я и здоровые	$\chi^2=0,7, p=0,62$
	2-я и здоровые	$\chi^2=0,4, p=0,75$
	3-я и здоровые	$\chi^2=0,3, p=0,81$

## 2.2. Методы исследования

В процессе проведения инициирующего 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, инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «BioSet» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Vivid 3», «General Electrics», США), допплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР и АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчётные, социологический, статистические.

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

Некоторым пациентам в спорных клинических ситуациях выполняли велоэргометрию (ВЭМ) в положении больного сидя, непрерывно

ступенеподобно при возрастающей нагрузке, начиная с 25 Вт ( дальнейшее увеличение мощности на 25 Вт каждые 3 минуты). При этом обязательно учитывали, как субъективное самочувствие и общее состояние пациента, так и данные ЭКГ-мониторинга в режиме реального времени. При отсутствии клинических и ЭКГ-критериев прекращения теста, основным показателем для окончания данной пробы считали достижения намеченной субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной аэробной ЧСС). Пробу считали отрицательной при отсутствии патологических изменений на ЭКГ и клинических признаков стенокардии при субмаксимальному нагрузке. Результаты пробы расценивали как «сомнительные» или «неопределенные» при депрессии ST <2 мм, инверсии зубца Т в отдельных отведениях, появление двухфазных Т, небольшого углубления зубца Q, появлению экстрасистол 1:10. В этих случаях использовали электрофизиологическое исследование сердца (ЧПЭКС), которая позволяла более точно верифицировать наличие стенокардии. Результаты ВЭМ считали «положительными» (патологическими) в случаях приступа стенокардии или при появлении ее эквивалентов, наличия патологических изменений ЭКГ (горизонтальной или «корытообразные» депрессии сегмента ST ≥ 2 мм в одном или нескольких отведениях, элевации ST более чем на 1 мм по сравнению с исходными, при выраженной инверсии или реверсии зубца Т в одном или нескольких отведениях, снижении ST по типу «перегрузки», появление частых желудочковых экстрасистол, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, других нарушений ритма или нарушений атриовентрикулярной проводимости.

Для проведения ЧПЭКС 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./мин. (продолжительность стимуляции на последней ступени составляла 2 минуты) или появления критериев прекращения пробы. При этом получали параметры времени восстановления функции синусового узла, корректированный время,

время синоатриальной проводимости, точку Венкебаха, определяли наличие ишемических эпизодов и пароксизмальных нарушений ритма сердца.

Всем больным проводили суточное мониторирование ЭКГ, как с целью установления ишемических эпизодов и оценки толерантности к физической нагрузки, 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 отведениям V<sub>1</sub> и V<sub>5</sub>. При проведении исследования проводили лестничные нагрузки обычно в течение 1,5-2 минут. При необходимости лестничную пробу повторяли несколько раз в течение суток. Во время процедуры мониторирования больные обязательно вели запись всех событий и ощущений и фиксировали их в дневнике. При этом они указывали: вид занятий (сон, лечебные процедуры, прогулка, вождение автомобиля, физическая нагрузка, стресс, и тому подобное); субъективные ощущения (боль, одышка, сердцебиение, головокружение, слабость, неприятные ощущения в грудной клетке); при возникновении боли детализировали его характер (сжимающая, колющая, жгучая, ноющая, тупая, и т. п.), локализацию, иррадиацию и три продолжительность, а также обстоятельства, при которых боль возникла и прекратился; приём коронароактивных и плановых лекарств (название, доза препарата и время приема) и их эффект.

При выполнении анализа суточного мониторирования ЭКГ учитывали возможное выявление эпизодов «немой» ишемии миокарда, т.е. эпизоды, не сопровождающихся болевым синдромом. Согласно Cohn P.R. и Kannel W. [1987] критериями значимого смещения сегмента ST считали показатели, выраженные формулой 1x1x1, которые Национальным институтом здоровья 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 минуту. Ишемические изменения анализировали с учетом поправки при наличии исходного положения сегмента

ST – подъема сегмента ST или его снижения. При наличии каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи), устанавливали продолжительность и выраженность депрессии сегмента ST, частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале болевых и безболевых эпизодов смещения ST. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения.

При анализе желудочковых нарушений ритма изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами. С прогностической целью классифицировали желудочковую экстрасистолию по Lown B. и Wolf M. [1971]: I градации – редкие (менее 30 в час) ЖЭ; II градации – частые (более 30 в час), монотопные ЖЭ; III градации – политопные ЖЭ; IVa градации – две последовательные (парные) ЖЭ; IVб градации – несколько ЖЭ подряд (3 и более), «пробежки» ЖЭ; V градации – ранние ЖЭ, типа «R-T».

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы «Meditech», Венгрия) [217]. 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 [272].

Параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) получали на основании суточного мониторирования ЭКГ (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 [10; 53; 57; 75].

При исследовании ВСР у больных анализировали следующие диапазоны частот: 1) высокие частоты HF (High Frequency) 0,15-0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне частот, в основном, опосредуется колебаниями тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы преимущественно при дыхании. 2) низкие частоты LF (Low Frequency) 0,04-0,15 Гц. На мощность в диапазоне LF оказывают влияние изменения тонуса как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, происходящие в основном под влиянием механизмов регуляции сосудистого тонуса через барорефлексы [10]. 3) очень низкие частоты VLF (Very Low Frequency) 0,003-0,04 Гц и сверхнизкие частоты - ULF (Ultra Low Frequency) менее 0,003 Гц. 4) полный спектр частот, характеризующих ВСР (Total) менее 0,40 Гц. Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. i Wolf M. в модификации Ryan M.

ЭхоКГ-исследование сердца проводили по стандартной методике из трансторакального доступа [170; 178; 202; 225]. 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) [248; 249; 255]. На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции. При  $E/A < 1,0$ ;  $IVRT > 100$  мс і  $DT > 230$  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 і  $DT < 60$  мс – считали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции.

Для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ-исследования, пользовались индексами Корнела и Соколова [50].

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) [268]. При величине индекса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)  $>125 \text{ г}/\text{м}^2$  для мужчин и  $>110 \text{ г}/\text{м}^2$  – для женщин считали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины ЛЖ (OTC).

OTC определяли по формуле:

$$\text{OTC} = (\text{ТМЖП} + \text{TЗСЛЖ})/\text{КДР} \quad (2.1)$$

На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ по классификации, предложенной A. Ganau [1992]: – нормальная геометрия – при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ  $\leq 0,42$ ; – эксцентрическая гипертрофия – при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ  $\leq 0,42$ ; – концентрическая гипертрофия ЛЖ – при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ  $> 0,42$ ; – концентрическое ремоделирование ЛЖ – при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ  $> 0,42$ .

Показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка вычисляли по модифицированному уравнению Симпсона, при значениях ФВ более 50% sistолическая функция ЛЖ считалась нормальной.

При оценке диастолической функции (с помощью импульсной и непрерывно-волновой допплер-эхокардиографии) анализировали показатели трансмитрального диастолического потока: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (E, см/с), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (A, см/с), соотношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), продолжительность диастолы (ET); кровоток в устье легочных вен (отношение максимальных скоростей sistолического и диастолического антеградного кровотока в

легочных венах (S/D), максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (Ar, см/с) [2; 9; 24; 56].

Диастолическая дисфункция диагностировалась при фракции выброса левого желудочка  $\geq 50\%$  в зависимости от возраста пациента. Выделялось три типа нарушений наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный [83; 93; 98].

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

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

где АД<sub>ср</sub> – среднее АД, МОК – минутный объем крови. АД<sub>ср</sub> получали после мониторирования АД. МОК получали по формуле:

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

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

Верификацию диабетической автономной кардиопатии осуществляли посредством проведения комплекса тестов. 1. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании. Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезало у больных по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствовало о нарушении парасимпатической иннервации сердца. 2. При повышении внутрилегочного давления при проведении теста Вальсальвы у здоровых людей ЧСС увеличивалось с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции у больных диабетической автономной кардиопатией этот феномен отсутствовал. 3. Отношение величины максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы менее 1,20 свидетельствовали о наличии кардиопатии. 4. Тест Шелонга (ортостатическая проба). После пребывания в горизонтальном положении на спине в течение 10 минут, проводили измерение АД. После перехода в вертикальное положение АД измеряли повторно на 2, 4, 6, 8 и 10-й минутах. Снижение систолического

АД на 30 мм рт. ст. и более считали патологическим и расценивали о наличии кардиопатии с нарушением симпатической иннервации. 5. Тест 30:15 основан на учащении ЧСС при вертикальном вставании с максимальным значением к 15-му удару и с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе менее 1,0 считали диагностическим критерием кардиопатии. 6. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3-х минут до 1/3 максимальной силы руки отмечали подъем диастолического АД [200]. Повышение его менее чем на 10 мм рт. ст. свидетельствует о кардиопатии с недостаточной симпатической иннервацией.

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 [263].

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 стойкою 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» [136]. Нормальность распределения анализировали в teste Колмогоров-Смирнова. 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 равнения качественных показателей определяли величину  $\chi^2$ . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину p<0,05.

## ГЛАВА 3

# КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В настоящее время считается абсолютно доказанным взаимосвязь выраженной хронической гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа, что заставляет расценивать ее как ключевую причину формирования кардиоваскулярной патологии [5-6]. В этом контексте, пациенты СД относятся к категории очень высокого кардиоваскулярного риска.

Повреждающее воздействие хронической гипергликемии на микроциркуляторное русло связано с активацией целого ряда биохимических процессов, которые в finale приводят к изменению свойств сосудистой стенки [32]. К этим процессам относятся неферментное гликозилирования белков, преобладание полиолового пути метаболизма глюкозы и накопления сорбитола, активация протеинкиназы С, активация свободно радикальных процессов.

Продемонстрирована взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии с высоким риском летальных исходов, что рассматривается в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии именно у пациентов с СД 2-го типа [14]. Повышение гликированного гемоглобина всего на 1% увеличивает риск смерти, связанный с диабетом – на 21 %, инфаркта миокарда – на 14%, болезней периферических сосудов – на 43 %, микрососудистых осложнений (включая миокардиальную микроангиопатию) – на 37 %.

ИБС при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, чем без диабета, но с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, и сопряжена с трудностями в диагностике, поскольку сочетание данных заболеваний приводит к более частому малосимптомному течению ИБС, формированию

БИМ и возникновению безболевого инфаркта миокарда [62-63]. Больные СД 2 типа имеют более тяжелое течение ИБС, чаще страдают трехсосудистым коронарным поражением с вовлечением дистальных сегментов артерий [66]. Кроме того, характерен высокий риск внезапной смерти и высокая частота развития постинфарктных осложнений, в частности, ХСН и нарушений сердечного ритма).

Наиболее высокий риск ИБС наблюдается у мужчин в возрасте  $\geq 45$  лет и женщин  $\geq 50$  лет, а также мужчин  $< 45$  лет и женщин  $< 50$  лет при наличии одного и более из следующих факторов риска: диабетические микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия); сочетание нескольких факторов риска или очень высокий уровень отдельных факторов риска (холестерин липопротеинов низкой плотности  $> 5,0$  ммоль/л; sistолическое АД  $> 180$  мм рт. ст.); наличие ближайших родственников с ранними коронарными или цереброваскулярными осложнениями; длительность диабета более 15 лет в возрасте старше 30 лет.

Классические признаки стенокардии зачастую появляются у больных СД уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. Диабетическая автономная нейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30-48%) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС [22].

Истинная распространенность БИМ неизвестна, поскольку она обычно выявляется при суточном мониторировании ЭКГ. Она может проявляться приступами слабости, головокружения, одышки, синкопальными состояниями, аритмиями, а при развитии безболевого инфаркта миокарда – свойственными ему проявлениями резорбционно-некротического синдрома и сократительной дисфункцией миокарда, нередко выявляемых не клинически, а исключительно по данным ЭхоКГ. Отсутствие болей при развитии ишемии связывают с повышением порога болевой чувствительности, развитием миокардиальной микроангиопатии и наличием висцеральной нейропатии.

Одним из важных патогенетических механизмов при БИМ является нарушения энергетических процессов на тканевом и клеточном уровне, приводящие к нарушению синтеза АТФ, повышению потребности в кислороде за счет участия его в окислении жирных кислот, результатом чего является формирование комплекса обратимых и необратимых изменений, прогрессирование которых, в конечном итоге, ведет вначале к развитию кардиоишемического синдрома, а далее – к гибели кардиомиоцитов.

При СД 2-го типа в энергетическом обмене миокарда резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислород-затратному типу энергетического обмена. Это делает больных СД чрезвычайно чувствительными к даже минимальному ограничению коронарного кровотока, т.е. даже малейшие ограничения коронарного кровотока приводят к значимым нарушениям не только на биохимическом, но и на клиническом уровнях. В этом контексте, введение к комплекс стандартного лечения больных БИМ триметазидина, обладающего доказанными кардиопротективными свойствами, является патогенетически обоснованным, поскольку позволяет получить не только дополнительный (кроме стандартных коронароактивных веществ) эффект, но и оптимизировать контракtilьные механизмы [196].

Триметазидин активирует включение жирных кислот в обмен фосфолипидов в мемbrane клеток, что позволяет избежать нежелательных последствий накопления жирных кислот в цитоплазме. Подавление окисления жирных кислот вызывает максимальный антиангинальный эффект при ишемии, связанной с повышением потребностей сердца в кислороде. К настоящему времени накоплен большой опыт, подтверждающий эффективность триметазидина у больных диабетической кардиомиопатией.

Весьма важным является очередность появления клинических проявлений ИБС у больных СД 2-го типа. Как оказалось, клинические признаки стенокардии напряжения у 40,7% больных появились одновременно с БИМ, признаки которой были установлены при суточном мониторировании ЭКГ (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Анамнестическая очередность возникновения БИМ у больных СД 2-го типа

<b>Очередность появления БИМ</b>	<b>Абс. (%)</b>
Одновременная появление стенокардии и БИМ	44 (40,7%)
Вначале появление стенокардии, а со временем БИМ	35 (32,4%)
Вначале появление БИМ, а со временем развитие стенокардии	29 (26,8%)

У 32,4% первично появилась стенокардия и лишь со временем – БИМ. И только у 26,8% больных установлена обратная временная зависимость. Таким образом, у больных СД 2-го типа имеет место тесная взаимосвязь клинически значимых эквивалентов ИБС с аклиническими, которые по сути являются не только взаимосвязанными процессами, но и имеют принципиальные различия. Так, если классическая стенокардия напряжения обусловлена преимущественно атероматозными причинами, ограничивающими коронарный кровоток, то БИМ – преимущественно обусловлена нарушениями миокардиальной трофики, как сосудистой, так и нервной.

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%), что представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Анамнестические (ретроспективные) обстоятельства первичной диагностики (выявления) БИМ у больных СД 2-го типа

<b>Обстоятельства первичной диагностики БИМ</b>	<b>Абс. (%)</b>
Приступ стенокардии	14 (12,9%)
Кардиалгия	23 (21,3%)
Случайная регистрация ЭКГ в рамках планового диспансерного осмотра	39 (36,1%)

## Продолжение таблицы 3.2

Холтеровское мониторирование ЭКГ по поводу нарушения ритма	8 (7,4%)
Регистрация ЭКГ в связи с развитием гипертензивного синдрома	24 (22,2%)

В последние годы накоплена информация об особенностях клинического течения ИБС у больных СД 2-го типа. К ним относится взаимозависимость между тяжестью диабета и темпами появления, и тяжестью ангиального синдрома. ИБС при СД встречается в более молодом возрасте как с наличием болевых (классических), так и безболевых (не классических) вариантов [173; 188; 190]. К 50-ти летнему возрасту у 40-50% больных СД возникает как минимум 1-2 кардиоваскулярное событие. Течение стабильной ИБС нередко осложняется ее дестабилизацией/инфарктом миокарда и/или угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма. При СД ускоряется прогрессирование ХСН [191; 198; 233].

В таблице 3.3 представлены клинические проявления БИМ.

Таблица 3.3 – Частота отдельных клинических проявлений у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Клинические проявления	Абс(%)
Загрудинная локализация боли	16(14,8%)
Иrrадиация боли в левую руку, нижнюю челюсть, межлопаточное пространство	12(11,1%)
Связь появления прекардиальной боли с физической нагрузкой	11(10,2%)
Антиангинальный эффект нитратов	8(7,4%)
Сердцебиение	48(44,4%)
Ощущение перебоев в работе сердца	39(36,1%)
Отсутствие жалоб	78(72,2%)
Одышка при физической нагрузке и/или утомляемость	36(33,3%)

Следует отметить, что наряду с классическими ангинозными приступами с типичной иррадиацией и связью с физической нагрузкой 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 %). Нарушения ритма у такой категории больных является следствием не только ишемии, но и негативного влияния миокардиального метаболизма, в том числе и по влиянию на функцию синусового узла. Постоянная тахикардия и нередко отсутствие эффекта от терапии БАБ, являются косвенными признаками, указывающими как на формирования диабетической нейропатии, так и нарушения метаболизма синусового узла. Весьма важным является одышка при физической нагрузке (33,3 %), которая может быть признаком ХСН. Наряду с одышкой часто предъявляемой жалобой является утомляемость. Частота этого симптома у больных ХСН составляет 94,3 % [238]. Основной причиной данного симптома рассматривается наличие при ХСН широкого диапазона вторичных структурных и периферических изменений. Были описаны нарушения в периферическом кровотоке, эндотелиальной функции (легочной функции и скелетных мышцах), и эти изменения тесно связаны со снижением толерантности к нагрузке [155]. Изменения мышц начинаются гораздо раньше, с начальных стадий и усугубляются с дальнейшим течением ХСН [9]. Полагают, что атрофия скелетных мышц вследствие длительного ограничения нагрузок и сниженного кровотока является главным и универсальным компонентом, ведущим к снижению толерантности и повышению утомляемости. В мышечной ткани уменьшается плотность капилляров, увеличивается количество интерстициальной ткани, а также толщина слоя коллагена между мышечным волокном и капиллезом [4]. В связи с этим начинает меняться метаболизм мышц, включая раннее переключение на анаэробный путь окисления, быстрое истощение высоких энергетических фосфатов и ранний внутримышечный ацидоз вследствие уменьшения размера митохондрий и количества митохондриальных

ферментов, а также дефектов в них. Наряду с этим происходит и морфологическая перестройка мышечной ткани. Доказано увеличение количества мышечных волокон 2 типа, которые производят больше лактата при более низких рабочих нагрузок.

В последние годы показано, что фибрилляция и трепетание предсердий достоверно чаще встречались в группе больных ИБС и СД с уровнем гликированного гемоглобина ( $\text{HbA1c}$ ) меньше 7 %, а также с более частым развитием гипогликемических состояний. Полученные данные говорят о том, что гипогликемия является провоцирующим фактором прежде всего суправентрикулярных аритмий. Так, среди больных с показателями гликемии менее 4 ммоль/л по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ только у 23,3 % пациентов наблюдалась единичные предсердные или желудочковые экстрасистолы, а у 72,7 % – различные суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма ( $p < 0,001$ ). Среди последних достоверно чаще (у 68,8 %) наблюдалась фибрилляция предсердий, у 18,8 % – другие виды суправентрикулярных тахиаритмий [271].

Влияние автономной функции оценивалось по вариабельности ЧСС при глубоком дыхании пробой Вальсальвы, пробой «30:15» и реакцией систолического АД на ортопробу. Ощущение боли было снижено у пациентов с СД, позволяя им дольше выполнять упражнения, несмотря на ишемию миокарда. Задержка ощущения ассоциировалась с наличием кардиоваскулярной автономной дисфункции. Исследователи предположили, что повреждение чувствительных афферентных миокардиальных волокон автономного нерва снижает чувствительность на региональную ишемию путём прерывания передачи боли. Считается, что патогенетические механизмы болевой и безболевой форм ишемии миокарда сходны, а единственным отличием является наличие или отсутствие их болевого сопровождения. Результаты многих исследований опровергли предположение о том, что при БИМ повреждается меньший объём миокарда по сравнению с болевыми формами [27].

Несмотря на многочисленные работы, посвящённые изучению феномена БИМ, до настоящего времени не получен удовлетворительный ответ на вопрос, почему ишемия миокарда в одних случаях проявляется приступами ангинозной боли, а в других остаётся «немой». Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглий, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. Формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии. Нарушение болевой чувствительности имеет существенное значение в патогенезе БИМ. Причины отсутствия боли могут быть обусловлены как нарушением формирования потока ноцицептивных (болевых) импульсов, так и повышением активности антиноцицептивной (противоболевой) системы [1].

Следует отметить, что повышение уровня HbA1c более 8,5 %, т.е. так называемая декомпенсация углеводного обмена, сопровождалось увеличением желудочковой аритмии, что отражалось в статистически значимых различиях по относительным показателям и положительной корреляции уровня HbA1c с количеством желудочковых экстрасистол ( $r = -0,918$ ;  $p < 0,03$ ). Среди пациентов с уровнем HbA1c от 7 до 8,5 % были отмечены более прогностически и гемодинамически благоприятные наджелудочковые аритмии, а также наименьшее число лиц с нестабильным течением ИБС. На основании полученных результатов, авторы полагают, что развитие состояния гипогликемии может способствовать более тяжелому течению ИБС, а в плане нарушений ритма сердца – вызывать в большей степени суправентрикулярные аритмии. Тогда как гипергликемия в основном влияет на возникновение желудочковых аритмий [94].

Взаимосвязь компенсации диабета и изменений на ЭКГ показана и в других исследованиях [112; 120]. Так, уровни гликемии менее 3,9 ммоль/л способствовали учащению регистрации ишемических эпизодов по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, а также достоверному увеличению длительности интервала Q-T и связанных с ней нарушений ритма сердца у больных, в том числе и при СД 1-го типа. Гипогликемия, возможно,

компенсаторно активирует симпатаоадреналовую систему и как следствие – гиперкатехоламинемию (фактически фармакологический «стресс»), что может вызывать патологические изменения в миокарде, которые в свою очередь приводят к возникновению аритмий. Другим механизмом развития нарушений ритма сердца при гипогликемии можно рассматривать негативное влияние последней на миокардиальный кровоток [129]. С другой стороны, длительная гипергликемия также способна вызывать нарушения сердечного ритма, особенно рецидивирующие тахиаритмии, развитие которых обусловлено аномальным автоматизмом [1].

В течение 3-12 месяцев после проведения коронароангиографии был обследован 1001 больной, из которых 526 страдали СД. Анализировались вариабельность сердечного ритма и альтернация зубца Т как мощные предикторы, в том числе фатальной аритмии у больных ИБС. Достоверное превалирование нарушений указанных параметров отмечалось в группе больных с ИБС и СД (58 % против 24 %,  $p<0,001$ ) и фракцией выброса левого желудочка менее 50% [209]. Увеличение внутриклеточной концентрации липидов в кардиомиоцитах и гиперэкспрессия рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом (наблюдаемых у больных с СД и ожирением) приводят к удлинению интервала Q-T и ассоциированных с ним спонтанных желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [271]. Одной из возможных причин возникновения жизнеугрожающих и фатальных аритмий при СД является гипомагниемия.

Согласно полученным данным, у обследованной категории больных преобладали желудочковые нарушения ритма у 22,2 %, либо сочетание вентрикулярных и суправентрикулярных экстрасистол у 30,6 % больных (см. табл. 3.4).

Таблица 3.4 – ЭКГ-признаки у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

ЭКГ-признаки у больных БИМ	Абс. (%)
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	15 (13,9%)
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	24 (22,2%)
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	33 (30,6%)
Миграция водителя ритма	5 (4,6%)
Синдром удлинения синдром интервала Q-T	39 (36,1%)
Внутрижелудочковая блокада	6 (5,6%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	16 (14,8%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	3 (2,8%)
ГЛЖ	49 (45,4%)
Гипертрофия/дилатация/перегрузка левого предсердия	60 (55,6%)
Патологические зубцы Q	13 (12,0%)
Диффузные изменения миокарда («низковольтная ЭКГ»)	24 (22,2%)
Синусовая аритмия	45 (41,7%)
Синусовая тахикардия	50 (46,3%)
Фибрилляция предсердий	17 (15,7%)
Негативные зубцы Т	15 (13,9%)
Депрессия сегмента ST	6 (5,6%)
Снижение амплитуды зубцов R в V1-4	11 (10,2%)

Выявляемость транзиторного удлинения QTc у больных СД 2-го типа составила 75% [220]. Суммарная продолжительность эпизодов удлиненного QTc положительно коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина. Продолжительность интервала Q-T увеличивается с возрастом, при СД 2-го типа сохраняются половые различия в продолжительности интервала QT: у женщин среднесуточный Q-Tc больше, чем у мужчин.

Удлиненный интервал Q-T был у 34,6 % больных СД 2-го типа (от 24,2 % до 47,9 %; 95% ДИ), без достоверного отличия у мужчин (30,4 %) и

у женщин (39,6 %),  $p=0,41$ , при корреляции интервала Q-Tc с инсулинерезистентностью по оценке HOMA-IR Синдром удлинения интервала Q-T зарегистрирован у 36,1 % больных. Следует отметить, что у 45,4 % имели место признаки ГЛЖ, что подчеркивает роль АГ в ее происхождении. По данным ЭКГ у 55,6 % пациентов имел место высокий и/или широкий зубец Р в левых грудных отведениях, что является косвенным отражением процессов миокардиального ремоделирования, наряду с ГЛЖ, и является отражением недостаточного контроля АД [218; 247]. Указывается о прогностическом значении удлиненного интервала Q-T в развитии полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes, которая нередко переходит в фибрилляцию желудочеков и приводит к внезапной сердечной смерти аритмического генеза. Авторы выявили сильную корреляционную связь удлинения интервала Q-T с выраженной степенью вариабельности гликемии в течении суток. В рекомендациях рабочей группы по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) 2013 г. в разделе пробелы в знаниях сказано, что измерения ВСР и Q-T интервал могут стать ценными предикторами внезапной сердечной смерти при СД, но данных, которые бы позволили сделать их общепринятыми и рекомендованными, пока недостаточно.

По нашим данным, частота ФП равнялась 15,7 %. Весьма интересным является снижение амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях, которые могут отражать либо тяжесть атеросклеротических изменений, либо являться следствием перенесенного в анамнезе безболевого инфаркта миокарда.

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ показал, что у 35,2 % больных имела место транзиторная депрессия сегмента ST, у 26,8 % – косонисходящая и у 14,8% – горизонтальная депрессия сегмента ST, что представлено в таблице 3.5. Вместе с тем, косонисходящая и транзиторная депрессия являются наиболее часто отражением именно ишемических

изменений, в отличие от горизонтальной, которая может иметь место и при «наслоении» проявлений гипертензивного синдрома. В этом контексте, для разграничения подобных ситуаций следует проводить нагрузочные пробы, например, велоэргометрию или чреспищеводную кардимиостимуляцию, поскольку все же для классических ЭКГ-изменений при АГ является косонисходящая депрессия, а не горизонтальная. Частота инверсии (негативизации зубца Т) имела место в 10,2% случаев.

Таблица 3.5 – Изменения сегмента ST и зубца Т у больных БИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ

<b>Изменения сегмента ST и зубца Т</b>	<b>Абс(%)</b>
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq$ 1,0 мм (0,10 мВ)	16(14,8%)
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq$ 1,0 мм (0,10 мВ)	29(26,8%)
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq$ 1,0 мм (0,10 мВ)	38(35,2%)
Инверсия зубца Т	11(10,2%)

Наиболее специфичным маркером ишемии миокарда у пациентов с ИБС является снижение сегмента ST вверх  $> 1$  мм в любом из отведений, за исключением отведения V<sub>2</sub>, где подъемом считают 2 мм и более, или вниз от изоэлектрической линии и длящемся 80 мс от точки J, медленное косовосходящее снижение ST в точке J 80 мс +  $> 1$  мм (быстро косовосходящее снижение ST за ишемическое не принимается) [76; 123].

Суточное мониторирование ЭКГ дает информацию о времени начала эпизодов БИМ, их числе и продолжительности, позволяет провести параллели с характером активности пациента в течение суток, производит анализ циркадной вариабельности ишемических эпизодов, их корреляцию с частотой сердечного ритма и эктопической активностью. Чувствительность метода составляет 55-65 %, специфичность 77-92 %. При неинформативности ЭКГ

покоя и данных суточного мониторирования ЭКГ проводят пробы с физическими нагрузками: велоэргометрию, тредмил-тест или чреспищеводную кардиостимуляцию. Однако применение физических проб нередко ограничено из-за недостаточной тренированности пациента, наличия ортопедических и неврологических нарушений, отсутствия адекватного контроля АД. Определенные преимущества в связи с этим имеет кардиоселективная проба с ЧПЭКС, исключающая ряд периферических факторов.

При СД 2-го типа в условиях гипергликемии и гиперинсулинемии резко нарушаются процессы утилизации глюкозы как энергетического субстрата. Инсулинерезистентность приводит к инактивации гексо- и глюкокиназы в органах и тканях, а снижение периферической утилизации глюкозы активирует глюконеогенез в печени, усиливая гипергликемию. При этом преобладают анаэробные пути энергетического метаболизма, при которых лактат активно участвует в осуществлении глюконеогенеза.

В анаэробных условиях менее эффективно, чем в аэробных, происходит образование аденоинтрифосфата (АТФ), чем и объясняется снижение физической работоспособности и появление утомляемости [3]. Этот симптом, по нашему мнению, встречается значительно чаще. Он может быть обусловлен как истинной ХСН (sistолической, диастолической, смешанной), так и исключительно периферическими мышечными процессами, связанными с диабетом.

Основное клиническое значение метаболических нарушений в миокарде при СД состоит в том, что резкое нарушение окисления пирувата в условиях ишемии приводит к повышенному образованию лактата в постишемическом периоде. Было выдвинуто предположение, что повышенный уровень лактата приводит к усилинию обмена натрия и кальция [1]. Нарушение транспорта кальция вызывает электромеханический дисбаланс и асинхронность расслабления миокарда, снижение эластических свойств и увеличение жесткости (риgidности) стенок миокарда. В этом контексте, можно полагать,

что жесткостные процессы в миокарде у диабетических пациентов преобладают над эластическими. В результате гипергликемии образуются конечные продукты гликолиза. Аккумуляция их во внеклеточном пространстве ведет к потере эластичности сосудистой стенки, что приводит к метаболическим нарушениям, оказывающим влияние на морфологические изменения в сердце. Патофизиологической основой снижения толерантности к нагрузке при СД считаются диффузное поражение миокарда, его гипертрофия, нарушения диастолического расслабления и сократительной активности сердца.

Гиперфункция миокарда, проявляющаяся увеличением интравентрикулярного напряжения, влечет за собой повышение потребления кислорода, ресинтеза АТФ и активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. При продолжительной работе сердца с повышенной нагрузкой у больных СД последовательно мобилизуются энергетические и структурные резервы кардиомиоцитов с последующим их истощением и нарушением функции сердечной мышцы. Развитие фиброза миокарда сопровождается снижением скорости расслабления, увеличением конечного диастолического объема и нарушением диастолического наполнения желудочков кровью [71; 194; 219].

Поражение миокарда при СД развивается независимо от наличия атеросклероза коронарных артерий, но важно отметить, что СД ускоряет развитие атеросклероза, служащего морфологической основой ИБС.

Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинерезистентность приводят к усилиению липолиза и высвобождению большого количества свободных жирных кислот из жировой ткани, что приводит к повреждению сосудистой стенки и ускоряет процессы атерогенеза [260]. Снижение коронарного кровотока на 50–90% приводит к немедленному усилию синтеза лактата, что вызывает его накопление в миокарде и стимулирует расщепление гликогена, а это, в свою очередь, сопровождается значительным или полным угнетением сократительной функции и в случае достаточно продолжительной ишемии – развитием инфаркта миокарда.

При ИБС и СД ухудшение сократительной способности сердца обусловлено кардиальными и экстракардиальными причинами. Диабетическая миокардиодистрофия имеет в своей основе нарушения метаболизма кардиомиоцитов, диабетическую вегетативную нейропатию и микроангиопатию [4; 9]. При ИБС поражение миокарда развивается вследствие недостаточности коронарного кровообращения, гипоксии и метаболических изменений в сердечной мышце. При кардиометаболической коморбидной патологии коронарогенные и метаболические нарушения взаимно усугубляют энергетическую недостаточность и суммарно оказывают негативное влияние на функциональное состояние сердца [105; 183; 186; 236].

При анализе частотных изменений сердца, следует отметить, что у обследованных пациентов имел место тахикардиальный синдром с максимальной суточной частотой 129,3 уд./мин. (см. табл. 3.6). При этом, депрессия сегмента ST регистрировалась при частоте 99,2 уд./мин., т.е. ишемия была частота-зависимая. Суточная продолжительность ишемии составила 85,6 минут, а глубина зубца Т 2,4 мм.

Таблица 3.6 – Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т у больных БИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ

Параметры	Абс. (%)
Среднесуточная ЧСС, уд./мин.	106,2±2,31
Максимальная ЧСС за сутки, уд./мин.	129,3±2,90
Средняя ЧСС в момент начала депрессии сегмента ST, уд/мин.	99,2±1,56
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	28,4±0,30
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	3,16±0,05
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	85,6±1,80
Глубина снижения сегмента ST, мм	2,4±0,06

Установлена тесная высокодостоверная взаимосвязь между общей продолжительностью ишемии миокарда и уровнем гликированного гемоглобина (табл. 3.7).

Таблица 3.7 – Корреляции уровня гликозилированного гемоглобина с ишемическими изменениями миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	Коэффициент корреляции, уровень достоверности
Общая продолжительность ишемии	$r=+0,51$ , $p=0,001$
Количество эпизодов БИМ	$r=+0,12$ , $p=0,20$
Средняя продолжительность эпизода БИМ	$r=+0,33$ , $p=0,08$
Глубина депрессии сегмента ST	$r=-0,42$ , $p=0,09$

На начальной стадии диабетической кардиомиопатии отсутствуют как манифестирующая клиническая симптоматика, так и специфические гемодинамические изменения. В дальнейшем наблюдается повышение конечного диастолического давления на фоне нормального конечного диастолического объема. Происходит угнетение активности парасимпатической нервной системы, что приводит к появлению стойкой тахикардии (см. табл. 3.8).

Таблица 3.8 – Некоторые показатели ВСР у больных БИМ и у здоровых

Показатели ВСР	Больные (n=108)	Здоровые (n=30)
RR, мс	$718,0 \pm 8,15^*$	$758,1 \pm 11,01$
SDNN, мс	$46,1 \pm 3,10$	$61,8 \pm 2,14$
SDANN, мс	$64,6 \pm 4,54^*$	$81,1 \pm 4,03$
RMSSD, мс	$19,2 \pm 2,20^*$	$33,4 \pm 2,13$
pNN50, %	$5,9 \pm 0,09^*$	$9,9 \pm 1,21$
tr.ind	$11,8 \pm 1,02^*$	$26,8 \pm 2,18$
Индекс Баевского	$164,7 \pm 9,11^*$	$106,8 \pm 10,45$

## Продолжение таблицы 3.8

AMo, %	$43,5 \pm 1,13^*$	$34,0 \pm 1,11$
VLF, мс <sup>2</sup>	$1943,6 \pm 99,17^*$	$1684,1 \pm 104,28$
LF, мс <sup>2</sup>	$860,9 \pm 14,10$	$815,1 \pm 19,90$
HF, мс <sup>2</sup>	$364,9 \pm 26,05$	$546,2 \pm 25,10$
LF/HF	$4,6 \pm 0,15^*$	$1,4 \pm 0,19$
LFn, %	$85,1 \pm 2,16^*$	$59,0 \pm 1,16$
HFn, %	$23,0 \pm 1,20^*$	$39,1 \pm 1,10$

Примечание. \* – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Выявлена корреляция параметров временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с длительностью диабета [89, 205], уровнем гликированного гемоглобина [53]. При СД 2-го типа впервые выделили патофизиологические ВСР синдромы, проявляющиеся либо тотальной депрессией VLF, LF и HF, либо изолированной депрессией компонентов спектра ВСР [10]. Нарушение ВСР развивается на ранних стадиях диабета до развития клинических проявлений атеросклероза. Установлена зависимость ВСР с АГ [175; 182; 206], индексом массы тела, липидами плазмы, толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии, не выявлено взаимосвязи ВСР и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2-го типа после поправки на традиционные факторы риска.

При диабетическом поражении сердца имеет место нарушение функционирования прежде всего мелких нервных волокон, проявляющееся снижением параметров ВСР (снижение абсолютной мощности низких и высоких частот), которое предваряет клинические проявления вегетативной нейропатии и имеет негативное прогностическое значение. При этом, частотные нарушения уже имеют место на ранней, доклинической стадии болезни. Согласно полученных нами данных, у больных, в отличие от здоровых было установлено снижение суммарной мощности спектра в

основном в области низких частот, менее выраженное угнетение в области высоких на фоне преобладания активации симпатической составляющей сердечного ритма и существенного угнетения парасимпатической.

Изучение морфофункциональных показателей сердца по результатам ЭхоКГ показало, что у больных развивается умеренная левосторонняя атриодилатация (см. табл. 3.9).

Таблица 3.9 – Структурно-функциональные показатели сердца у больных БИМ и у здоровых

Показатели	Больные (n=108)	Здоровые (n=30)
ЛП р (см)	4,8±0,08 *	4,0±0,11
КДР ЛЖ (см)	5,1±0,09 *	4,7±0,07
КСР ЛЖ (см)	3,4±0,03	3,2±0,02
КДО ЛЖ (мл)	118,1±3,1 *	111,0±2,5
КСО ЛЖ (мл)	47,4±1,2 *	41,7±1,7
ТМЖПд (см)	1,14±0,02 *	0,96±0,04
ТЗСЛЖд (см)	1,06±0,03 *	0,87±0,03
ОТС	0,43±0,02 *	0,37±0,02
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	117,1±1,5 *	99,2±0,74
ФВ, %	66,0±0,13	65,8±0,39
ΔS ЛЖ, %	35,1±0,20	36,0±0,12

Примечание. \* – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Были установлены достоверно увеличенные величины конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) при неизменных величинах конечно-sistолического размера (КСР). Так же, имело место увеличение конечно-диастолического и конечно-sistолического объёмов (КДО и КСО соответственно) ЛЖ. Отражением процессов глобального ремоделирования является и ГЛЖ, которая проявляется увеличением толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), задней стенки

левого желудочка (ТЗСЛЖд) и относительной толщины стенки (OTC), а также величиной индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). При этом показатели систолической функции ЛЖ были сохранными (фракция выброса – ФВ и степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ во время систолы –  $\Delta S$ ) и не имели достоверных отличий от группы здоровых.

В Российской Федерации 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда ( $\text{ФВ ЛЖ} > 50\%$ ) [117]. Анализ крупных исследований показал, что распространенность ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ колеблется от 40 % до 71 %. Именно увеличению жесткости миокарда, его гипертрофии и аномальной диастолической функции, а также преходящей диссинергии миокарда при ее ишемии, по-видимому и принадлежит основная причина развития клинических проявлений ХСН при сохранных параметрах систолической функции. У отдельных пациентов с СД, в основном старшего возраста, это может быть связано связана с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла [181]. В Европе ХСН является прямой или косвенной причиной до 70 % всех госпитализаций больных старше 70 лет [3; 4].

СД достаточно часто приводит к развитию ХСН, как сопряжено с АГ и ИБС, так и в результате непосредственного влияния на функцию и морфологию сердца [119]. В ряде исследований СД выделяется в качестве основного независимого фактора риска развития ХСН. Во Фремингемском исследовании относительный риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (в возрасте 45–74 года) оказался в 2 раза выше у мужчин, и в 6 у женщин по сравнению с лицами без диабета [155]. По результатам другого крупного популяционного исследования, показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз у мужчин. С патогенетической точки зрения, в качестве основных причин развития ХСН у больных СД можно рассматривать 2 механизма. Первый – потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда. Влияние гиперлипидемии на атерогенез связано с модификацией

липопротеидов низкой плотности конечными продуктами гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, повышением агрегации тромбоцитов [59]. Поражение непосредственно миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот. В качестве второго механизма развития ХСН у больных с СД рассматривается непосредственное поражение мышцы сердца в результате длительной гипергликемии (развитие т.н. диабетической кардиомиопатии). На начальных стадиях данное состояние характеризуется снижением эластичности миокарда ЛЖ, что приводит к нарушению диастолы [2]. Диабетическая кардиомиопатия может рассматриваться как совокупность нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехоламинемии [9]. Однако необходимо помнить, что диастолическая дисфункция ЛЖ также характерна для АГ, часто сопутствующей СД 2-го типа. Патогенетические механизмы включают накопление продуктов гликозилирования синтез коллагена и развитие интерстициального фиброза, что приводит к нарушению гомеостаза кальция и рецепции инсулина. Эти процессы провоцируют миокардиальную контрактуру с нарушением расслабления ЛЖ и возникновением ригидности сердечной мышцы. В последующем она может привести к ишемии и некрозу. Нарушение обмена кальция также способствует обкрадыванию пула АТФ, который мог быть использован в процессе сердечного сокращения, а также при СД ввиду развития микро- и макрососудистых осложнений в значительной степени влияет на прогноз ХСН, что подтверждается результатами ряда исследований. Следует учитывать, что обследованной категории больных 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%) (см. табл. 3.10). Дилатация левого предсердия встречалась у 62,9%, что является следствием или отражением глобальных процессов ремоделирования миокарда происходящих при участии

и в совокупности метаболических, диастолических и гипертензивных механизмов. Следует подчеркнуть, что при сохранной систолической функции левого желудочка, его диастолическая дисфункция имела место у 82,4% больных. Относительно последнего, целесообразно дать некоторые пояснения.

Таблица 3.10 – Частота отдельных параметров ЭхоКГ у больных БИМ при СД 2-го типа

Параметры ЭхоКГ	Абс. (%)
Утолщение /фиброз митрального клапана	67 (62,0%)
Кальциноз митрального клапана	13 (12,0%)
Митральная регургитация:	71 (65,7%)
- минимальная	40 (56,3%)
-умеренная	15 (21,1%)
- выраженная	16 (22,5%)
Триkuspidальная регургитация	7 (6,5%)
Дилатация левого предсердия	68 (62,9%)
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	29 (26,8%)
Гипертрофия задней стенки ЛЖ	18 (26,8%)
Аортальная регургитация	5 (4,6%)
Дилатация ЛЖ	2 (1,8%)
Диастолическая дисфункция	89 (82,4%)
Систолическая дисфункция	4 (3,7%)

Диастолическая дисфункция ЛЖ относится к ранним осложнениям диабета. Ее определяют, как невозможность желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного увеличения давления в левом предсердии [24]. Она играет важную роль в патогенезе ограничения миокардиального резерва при ИБС, и особенно при его сочетании с СД. Распространенность ее среди больных СД 2-го типа без клинических

признаков заболевания сердца достигает 75 %. Нарушения диастолической функции почти всегда являются предвестниками снижения сократительной активности сердца [83; 93]. Имеются убедительные доказательства того, что показатели диастолической функции ЛЖ в большей степени, чем снижение сократимости миокарда, коррелируют с клиническими и инструментальными маркерами декомпенсации сердечной недостаточности и могут быть использованы как надежные гемодинамические параметры для оценки эффективности лечебных мероприятий и качества жизни больного, страдающего ИБС [98; 103; 110; 113]. К тому же, следует учитывать, что у 79,6% больных имела место концентрическая ГЛЖ (см. табл. 3.11).

Таблица 3.11 – Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у больных БИМ при СД 2-го типа

<b>Варианты ремоделирования миокарда ЛЖ</b>	<b>Абс. (%)</b>
Концентрическая гипертрофия	86 (79,6%)
Эксцентрическая гипертрофия	2 (1,8%)
Концентрическое ремоделирование	7 (6,5%)
Нормальная геометрия левого желудочка	13 (12,0%)

Следует отметить, что среди вариантов диастолической дисфункции значительно преобладает тип с нарушением релаксации (71,3%) (см. табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Варианты диастолической дисфункции у больных БИМ при СД 2-го типа (%)

<b>Варианты</b>	<b>Абс (%)</b>
Релаксационный	77 (71,3%)
Псевдонормальный	12 (11,1%)
Рестриктивный	2 (1,8%)

Нарушения ритма сердца у больных СД имеют особое значение, поскольку их появление является отражением не только структурных изменений сердечной мышцы, но и характеристикой биохимических нарушений. В таблице 3.13 представлены варианты нарушения ритма сердца, среди которых наиболее важное не только клиническое, но и прогностическое значение имеют фибрилляция предсердий (у 20,4% больных), частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (у 36,1%), групповая желудочковая экстрасистолия (у 37,9%) и так называемая «ранняя» (у 55,6%).

Таблица 3.13 – Нарушения ритма у больных БИМ при СД 2-го типа

Нарушения ритма	Абс. (%)
Частая наджелудочковая экстрасистолия (>30 в час)	5 (4,6%)
Пароксизмальная / персистирующая фибрилляция предсердий	22 (20,4%)
Частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (>30 в час)	39 (36,1%)
Полиморфная желудочковая экстрасистолия	11 (10,2%)
Групповая желудочковая экстрасистолия	41 (37,9%)
Ранняя желудочковая экстрасистолия (R на T)	60 (55,6%)

При этом частота классов желудочковых нарушений ритма обратно пропорциональна тяжести по результатам их типирования (табл. 3.14), т.е. по мере увеличения классности аритмии частота снижается.

Таблица 3.14 – Классы желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных БИМ при СД 2-го типа по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ

Классы	Абс. (%)
1	51 (47,2%)
2	40 (37,0%)
3	33 (30,6%)
4A	18 (16,7%)

Выделяют ряд отличительных признаков течения гипертензивного синдрома у больных СД 2 типа [15; 18; 90]: часто выявляется увеличение

пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно–сосудистых осложнений; более характерны повышенные цифры АД в ночное время (т.н. «ночная гипертензия»). Отсутствие оптимального снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов–мишней; больные СД более склонны к ортостатической гипотонии; при СД чаще регистрируется повышенное АД во время физической нагрузки, а также характерны значительные нарушения ауторегуляции АД. При анализе суточных показателей колебания АД оказалось, что у больных имело место преобладание ночных цифр давления над дневными с более высоким пульсовым АД (табл. 3.15).

Таблица 3.15 – Показатели суточной вариабельности АД у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых по результатам суточного мониторирования ( $M \pm m$ , мм рт. ст.)

<b>Показатели</b>	<b>Здоровые (n=30)</b>	<b>Больные (n=108)</b>
Среднесуточное систолическое	127,4±1,9	160,3±2,4*
Среднесуточное диастолическое	77,3±1,4	115,3±1,5*
Среднесуточное пульсовое АД	50,2±1,5	45,0±1,3*
Среднедневное систолическое АД	130,0±2,8	165,7±3,0*
Среднедневное диастолическое АД	85,5±1,3	110,5±1,8*
Среднедневное пульсовое АД	45,4±1,4	55,1±2,6*
Средне ночное систолическое АД	108,8±2,8	177,0±3,5*
Средненоочное диастолическое АД	70,1±1,7	130,4±2,4*
Средненоочное пульсовое АД	38,4±1,3	47,1±1,1*

Примечание. \* – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

При типировании суточных кривых колебания АД преобладающим вариантом явился Non-dipper (57,4 %) и Night-peaker (35,2 %) варианты, что указывает не только на отсутствие физиологического или около

физиологического понижения давления ночью или, напротив, на преобладание гипертензивного синдрома ночью на фоне резко выраженного периферического сосудистого спазма (см. табл. 3.16-3.17).

Таблица 3.16 – Типы суточной вариабельности АД у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых

<b>Типы суточной вариабельности АД</b>	<b>Здоровые (n=30)</b>	<b>Больные (n=108)</b>
Dipper	25 (83,3%)	8 (7,4%) *
Non-dipper	3 (10,0%)	62 (57,4%) *
Over (hyper)-dipper	2 (6,7%)	-
Night-peaker	-	38 (35,2%)

Примечание. \* - различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Таблица 3.17 – ОПСС у больных БИМ при СД 2-го типа и здоровых

ОПСС	Здоровые (n=30)	Больные (n=108)
ОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> / м <sup>2</sup>	902,4±2,14	1265,7±4,52*

Примечание. \* – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Результаты функциональных проб приведены в таблице 3.18, из которой следует, что 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.

Таблица 3.18 – Маркеры проб нейрогенной диабетической кардиомиопатии у больных БИМ на фоне СД 2-го типа и у здоровых

Пробы	Больные (n=108)	Здоровые (n=30)
Проба Вальсальвы (соотношение самого длинного к самому короткому RR интервалу до пробы и после пробы)	$0,82 \pm 0,02^*$	$1,45 \pm 0,10$
Соотношение 30:15 (соотношение интервала RR при 30-м к 15-му сердечному сокращению после вставания)	$0,88 \pm 0,04^*$	$1,15 \pm 0,08$
Вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании (максимальная минус минимальная ЧСС по ЭКГ), уд./мин.	$12,9 \pm 0,9^*$	$16,8 \pm 2,4$
Тест Шелонга (измерение систолического АД в ответ на ортостатическую нагрузку), мм рт.ст.	$32,8 \pm 1,5^*$	$9,2 \pm 1,8$
АД при изотонической мышечной нагрузке (подъем диастолического АД в ответ на сжатие динамометра в течение 5 минут до 1/3 максимальной силы руки), мм рт.ст.	$8,8 \pm 0,17^*$	$18,6 \pm 0,15$

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Величина АД у представителей 1-ой и 2-ой групп статистически достоверно различалась с группой здоровых и составила 9,8 мм рт.ст.

В процессе ишемии при СД 2-го типа в кардиомиоцитах преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению соединений (недоокисленные продукты и биологически активные вещества), которые «раздражают» нервные окончания в миокарде [1]. Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглиев, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. В нарушении формирования ноцицептивного потока играет роль уменьшение количества и чувствительности внутримиокардиальных рецепторов к аденоzinу, который является основным стимулятором болевых рецепторов и выделяется при ишемии миокарда, в том числе и безболевой, которая является одним из вариантов течения диабетической кардиопатии.

Снижение или потеря болевой чувствительности означает отсутствие лимитирующего фактора, заставляющего больного снижать физическую нагрузку, что само по себе повышает риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти [271]. Нарушения нервной трофики приводят к электрической негомогенности (нестабильности) миокарда и создает условия для жизнеопасных желудочковых нарушений ритма. Причины бессимптомной миокардиальной ишемии у больных СД до конца не определены, однако бесспорный вклад в её развитие вносит диабетическая нейропатия [271]. Некоторые авторы рассматривают безболевую ишемию при СД и автономную сердечную нейропатию в качестве единого многоэтапного и поликомпонентного патогенетического процесса [26].

Таким образом, у больных БИМ на фоне СД 2-го типа в 72,2% случаев отсутствуют клиническое болевые признаки ишемии, а заболевания проявляется сердцебиением, аритмией, нарушением ритма сердца (преимущественно вентрикулярными или суправентрикулярно-вентрикулярными, групповыми, в т.ч. и R на Т), реже – ангиальным синдромом с малоэффективным ответом на нитраты, удлинением интервала Q-T на ЭКГ, транзиторной или косонисходящей депрессией сегмента ST, тахикардиальным синдромом, гиперактивацией симпатической составляющей сердечного ритма на фоне значительного угнетения парасимпатической, низко- и высокочастотных составляющих, признаками начальной дилатации левых отделов сердца, диастолической дисфункции по типу релаксационных нарушений (у 71,3%) при сохранной систолической функции левого желудочка, признаками митральной регургитации разной степени выраженности, преобладанием Night-peaker суточной вариабельности давления, признаками выраженного периферического артериального спазма [218]. Комплекс функциональной диагностики, включающий проведение пробы Вальсальвы, теста 30:15, вариации ЧСС, теста Шелонга и изменение АД при изотоническом напряжении, являются довольно простыми методами, позволяющими оценить функциональные параметры кардиоваскулярной

системы и выявить ранние, доклинические признаки поражения сердца у гипертензивных больных СД 2-го типа. Установлены признаки автономной кардиальной нейропатии, характеризующиеся некоторым снижением величины теста Вальсальвы, теста 30:15, вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании и большее выраженные патологические изменения тестов Шелонга и изменения АД при изотонической мышечной нагрузке. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях физиологической регуляции сердечного ритма, измененной (извращенной) реакции сосудистой системы на ортостаз и физическую нагрузку, нефизиологическом варианте регуляции сосудистого тонуса и величины АД.

## ГЛАВА 4

# ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Изучение полового диморфизма при СД 2-го типа во многом обусловлено особенностями клинического течения и прогнозом для такой категории больных, отнесенной к очень высокому кардиоваскулярному риску [37].

Хронические формы ИБС у недиабетических пациентов дебютируют к середине четвертого десятилетия жизни [269]. При этом преобладают мужчины, а женщины «догоняют» мужское население к началу пятого десятилетия. При СД 2-го типа распространенность как болевых, так и неболевых вариантов ИБС приблизительно одинаковая, но с дебютом в более ранние возрастные категории. Частота и сроки появления БИМ у такой категории больных изучена недостаточно и имеет спорные моменты. В одних исследованиях не установлено гендерных различий в частоте развития бессимптомного поражения миокарда у больных с диабетом [46; 258], в других выявлено, что наиболее неблагоприятный прогноз был характерен для пациентов женского пола и в возрасте до 65 лет [127; 223; 245].

При анализе полового диморфизма возникновения БИМ оказалось, что одновременное появление ишемии было тенденционно чаще у женщин (на 5,1%) (табл. 4.1). 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.

Таблица 4.1 – Половой диморфизм возникновения БИМ у больных СД 2-го типа

<b>Очередность появления БИМ</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Одновременная появление стенокардии и БИМ	20 (36,4%)	22 (41,5%)
Вначале появление стенокардии, а со временем БИМ	25 (45,5%)	10 (18,9%) *
Вначале появление БИМ, а со временем развитие стенокардии	9 (16,4%)	20 (37,7%) *

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

Отдельные клинические проявления проанализированы в таблице 4.2, из которой следует, что у мужчин достоверно чаще на 10,6 % встречалась загрудинная локализация боли с классической стенокардитической локализацией. У них же, на 8,8% чаще имела место связь появления боли с физической нагрузкой. 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. Одышка на 8,6% чаще беспокоила женщин.

Таблица 4.2 – Половой диморфизм частоты отдельных клинических проявлений БИМ у больных СД 2-го типа

<b>Клинические проявления БИМ</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Загрудинная локализация боли	11 (20,0%)	5 (9,4%) *
Иrrадиация боли в левую руку, нижнюю челюсть, межлопаточное пространство	12 (21,8%)	-
Связь появления прекардиальной боли с физической нагрузкой	8 (14,5%)	3 (5,7%) *
Антиангинальный эффект нитратов	6 (10,9%)	2 (3,8%) *
Сердцебиение	9 (16,4%)	39 (73,6%) *

## Продолжение таблицы 4.2

Ощущение перебоев в работе сердца	29(52,7%)	10(18,9%)*
Отсутствие жалоб	35(63,6%)	43(81,1%)*
Одышка при физической нагрузке	16(29,1%)	20(37,7%)*

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

В таблице 4.3 представлены ЭКГ-нарушения у представителей разного пола.

Таблица 4.3 – Половой диморфизм ЭКГ-признаков у больных БИМ

Показатели	Мужчины (n=55)	Женщины (n=53)
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	3 (5,5%)	12 (22,6%) *
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	19 (34,5%)	5 (9,4%) *
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	20 (36,4%)	13 (24,5%) *
Миграция водителя ритма	-	5 (9,4%)
Синдром удлинения интервала Q-T	22 (40,0%)	17 (32,1%) *
Внутрижелудочковая блокада	3 (5,5%)	3 (5,7%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	11 (20,0%)	5 (9,4%) *
Блокада правой ножки пучка Гиса	-	3 (5,7%)
ГЛЖ	33 (60,0%)	16 (30,2%) *
Гипертрофия/дилатация/перегрузка левого предсердия	38 (69,0%)	22 (41,5%) *
Патологические зубцы Q	8 (14,5%)	5 (9,4%) *
Диффузные изменения миокарда («низковольтная ЭКГ»)	7 (12,7%)	17 (32,1%) *
Синусовая аритмия	10 (18,2%)	35 (66,0%) *
Синусовая тахикардия	29 (52,7%)	21 (39,6%) *
Фибрилляция предсердий	12 (21,8%)	5 (9,4%) *

## Продолжение таблицы 4.3

Негативные зубцы Т	7(12,7%)	8(15,1%)
Депрессия сегмента ST	4(7,3%)	2(3,8%)
Снижение амплитуды зубцов R в V1-4	7(12,7%)	4(7,5%)*

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

Как оказалось, 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 было чаще у мужчин (на 7,9%), как, впрочем, и блокада левой ножки (на 10,6%). Генез последней, по всей вероятности, имеет ишемическое происхождение.

Следует отметить, что у 60% мужчин и 30,2% женщин имели место признаки ГЛЖ, что, по всей вероятности, обусловлено как более тяжелым течением у них гипертензивного синдрома, так и более активными процессами миокардиального ремоделирования, обусловленные комплексом специфических диабетических механизмов (помимо классических, еще и глюкозотоксичностью, липотоксичностью, изменением процессов миокардиального метаболизма, оксидативным стрессом).

Патологические зубцы Q зарегистрированы у 14,5% мужчин и 9,4% женщин. Напомним, что в исследование были включены пациенты без наличия инфаркта миокарда в анамнезе (т.е. при исходном включении их в исследование). Из этого следует, что появление данной патологии ассоциировано с безболевыми инфарктами миокарда.

Низковольтная ЭКГ на 19,7% чаще встречалась у женщин, что является отражением у них как тяжелого диффузного интерстициального процесса (фиброза, кальциноза), так и диффузным снижением сократительной способности ЛЖ.

Синусовая аритмия у женщин была на 47,8 % чаще, чем у мужчин, что, по нашему мнению, связано с нарушением электрофизиологических процессов в синусовом узле под воздействием болевой / безболевой ишемии. Следует отметить, что у 52,7% мужчин и 39,6% женщин в покое имела место тахикардия, что является отражением феномена «сердечной денервации» и является одним из клинических проявлений диабетической кардиомиопатии.

Изменения сегмента ST и зубца Т приведены в таблице 4.4, из которой следует, что горизонтальная депрессия сегмента 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 Т. В тоже время, косонисходящая депрессия встречалась одинаково часто у мужчин (27,3%) и женщин (26,4%).

Таблица 4.4 – Половой диморфизм изменения сегмента ST и зубца Т у больных БИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ

<b>Изменения сегмента ST и зубца Т</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	10 (17,9%)	6 (11,3%) *
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	15 (27,3%)	14 (26,4%)
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	9 (16,4%)	29 (54,7%) *
Инверсия зубца Т	3 (5,5%)	8 (15,1%) *

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

По результатам анализа суточного мониторирования ЭКГ оказалось, что у мужчин на 1,24 минуты дольше наблюдалось продолжительность одного эпизода ишемии и на 0,5 мм глубина депрессии сегмента ST (см. табл. 4.5). 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.

Таблица 4.5 – Половой диморфизм изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т у больных БИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ

<b>Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Среднесуточная ЧСС, уд./мин.	95,5±1,50	122,1±2,11 *
Максимальная ЧСС за сутки, уд./мин.	111,8±2,77	132,7±2,81 *
Средняя ЧСС в момент начала депрессии сегмента ST, уд./мин.	95,6±1,30	119,0±1,90 *
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	24,7±0,11	30,3±0,22 *
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	4,15±0,06	2,91±0,02 *
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	80,9±1,21	90,1±1,13 *
Глубина снижения сегмента ST, мм	2,5±0,08	2,0±0,04 *

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

Важным является то, что поражение миокарда при СД 2-го типа определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и специфическими изменениями, свойственными «поздним» осложнениям диабета (микроангиопатия и нейропатия) [11; 150; 257]. На основании морфологических исследований и был предложен термин диабетической кардиомиопатии, которая характеризуется комплексом сложных сочетанных патологических изменений, клинической картиной дилатационной кардиомиопатии с развитием ХСН при низкой ФВ ЛЖ у пациента с диабетом даже в отсутствии артериальной гипертензии [60] и выраженного атеросклероза коронарных артерий [117; 230]. Считается типичным для больных СД 2-го типа развитие фенотипа пациента, страдающего кардиомиопатией с ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ [233]. Часть авторов рассматривают такую рестриктивную

кардиомиопатию как своеобразную стадию дилатационной кардиомиопатии [238], другие обосновывают их независимость, доказывая клинические и патофизиологические различия [155]. Так или иначе, кардиомиопатия при СД 2-го типа проявляется большим спектром биохимических и структурных нарушений, опосредованных инсулинерезистентностью, гипергликемией, гиперлипидемией, нарушением обмена свободных жирных кислот и увеличением числа свободных радикалов [148]. Морфологически для такого варианта поражения миокарда характерна гисто- и ультраструктурная дезорганизация миокарда – гипертрофия кардиомиоцитов, накопление гликогена, большое количество незрелых эластических волокон, диффузный склероз интерстициальной ткани, липидная инфильтрация клеток миокарда, значительное расширение саркоплазматического ретикулума, микромитохондроиз, гиперплазия аппарата Гольджи, локальный миоцитоз [124].

Все исследователи однозначно подчеркивают специфическую роль диастолической дисфункции в развитии этой кардиомиопатии, указывая на патогенетическое значение комплекса всех осложнений при СД (микроangiопатия, вегетативная кардiovаскулярная нейропатия, коронарный атеросклероз, хроническая ишемия и нарушение метаболизма кардиомиоцитов) [103; 110; 199; 248]. По мнению некоторых исследователей, целесообразно разделять структурные изменения при СД 2-го типа с нейровегетативными нарушениями деятельности сердца, рассматриваемой с позиции самостоятельной (автономной) нейрокардиопатии [159; 179; 197]. Большинство авторов указывают на первичность автономного нейродисбаланса, который предшествует проявлениям кардиомиопатии как таковой, принимая непосредственное участие в формировании снижения сократительной способности миокарда. Считается, что сниженная систолическая функция ЛЖ является финальной стадией (исходом) течения многолетнего миокардиального процесса. Некоторые исследователи

приравнивают диастолическую дисфункцию ЛЖ к основным клиническим проявлениям вегетативной денервации сердца при СД 2-го типа [2; 101].

Анализ структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ показал наличие признаков миокардиального ремоделирования, к которым относятся дилатация левого предсердия, которая в свою очередь является отражением как гипертензивной, так и диабетической кардиомиопатии. Как вытекает из таблицы 4.6, атриомегалия имела место у представителей обоего пола, но более выраженная у мужчин.

Таблица 4.6 – Половой диморфизм структурно-функциональных показателей сердца у больных БИМ

<b>Показатели</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>	<b>Здоровые (n=30)</b>
ЛПр (см)	5,0±0,07 <sup>2</sup>	4,6±0,08 <sup>12</sup>	4,0±0,11
КДР ЛЖ (см)	5,4±0,02 <sup>2</sup>	5,0±0,03 <sup>12</sup>	4,7±0,07
КСР ЛЖ (см)	3,5±0,01	3,3±0,04	3,2±0,02
КДО ЛЖ (мл)	120,3±2,7 <sup>2</sup>	115,7±2,9 <sup>12</sup>	111,0±2,5
КСО ЛЖ (мл)	47,9±1,4 <sup>2</sup>	46,6±1,0 <sup>2</sup>	41,7±1,7
ТМЖПд (см)	1,18±0,03 <sup>2</sup>	1,05±0,07 <sup>1</sup>	0,96±0,04
ТЗСЛЖд (см)	1,12±0,06 <sup>2</sup>	1,02±0,02 <sup>12</sup>	0,87±0,03
ОТС	0,45±0,05 <sup>2</sup>	0,41±0,03 <sup>12</sup>	0,37±0,02
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	119,4±1,3 <sup>2</sup>	114,2±1,2 <sup>12</sup>	99,2±0,74
ФВ, %	65,10±0,09	66,7±0,10	65,8±0,39
ΔS ЛЖ, %	35,4±0,20	35,0±0,20	36,0±0,12

Примечания: <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Вполне возможно, что этим и объясняется нарушения функции синусового узла, а также наличие суправентрикулярных нарушений

сердечного ритма. Кроме того, у мужчин в отличие от женщин были большие клнечно-диастолические размеры ЛЖ, конечно-систолический объём ЛЖ, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, что указывает на более грубые органические изменения сердца именно у мужчин. 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 ГЛЖ (межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ), так же на 16,4% признаки диастолической дисфункции.

Таблица 4.7 – Половой диморфизм структурных изменений сердца у больных БИМ при СД 2-го типа

<b>Показатели</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Утолщение /фиброз митрального клапана	31 (56,4%)	36 (67,9%)*
Кальциноз митрального клапана	4 (7,3%)	9 (16,9%)*
Митральная регургитация:	31 (56,4%)	40 (75,5%)*
- минимальная	13 (23,6%)	27 (50,9%)*
-умеренная	5 (9,1%)	10 (18,9%)*
- выраженная	5 (9,1%)	11 (20,8%)*
Трикуспидальная регургитация	4 (7,3%)	3 (5,7%)
Дилатация ЛП	40 (72,7%)	28 (52,8%)*
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	17 (30,9%)	12 (22,6%)*
Гипертрофия задней стенки ЛЖ	11 (20,0%)	7 (13,2%)*
Аортальная регургитация	2 (3,6%)	3 (5,6%)
Дилатация ЛЖ	2 (3,6%)	-

## Продолжение таблицы 4.7

Диастолическая дисфункция	50 (90,9%)	39 (73,6%)*
Систолическая дисфункция	3 (5,5%)	1 (1,9%)

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

При этом наиболее частым вариантом у мужчин в отличие (на 17,7%) от женщин был релаксационный тип. Псевдонормальный вариант у мужчин встречался вообще значительно реже и на 3,3% реже, чем у женщин (табл. 4.8). Рестриктивный тип у мужчин зафиксирован у 3,6% больных, а у женщин не зарегистрирован вообще.

Таблица 4.8 – Половой диморфизм вариантов диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных БИМ при СД 2-го типа

Варианты ремоделирования миокарда ЛЖ	Мужчины (n=55)	Женщины (n=53)
Релаксационный	44 (80,0%)	33 (62,3%)*
Псевдонормальный	7 (12,7%)	5 (9,4%)*
Рестриктивный	2 (3,6%)	-

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

Анализ 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%). Полученные данные указывают на преобладание у

мужчин жизнеопасных нарушений ритма, рассматриваемых с позиции высокого риска внезапной смерти.

Таблица 4.9 – Половой диморфизм нарушения ритма сердца у больных БИМ при СД 2-го типа

<b>Нарушения ритма</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Частая наджелудочковая экстрасистолия (>30 в час)	3(5,5%)	2(3,8%)
Пароксизмальная / персистирующая фибрилляция предсердий	14(25,5%)	8(15,1%)*
Частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (>30 в час)	20(36,4%)	19(35,8%)
Полиморфная желудочковая экстрасистолия	7(12,7%)	4(7,5%)*
Групповая желудочковая экстрасистолия	24(46,3%)	17(32,1%)*
Ранняя желудочковая экстрасистолия (R на T)	37(67,3%)	23(43,4%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

Полученные ранее данные подтверждаются и довольно высокой частотой встречаемости у мужчин жизнеопасных нарушений ритма (см. табл. 4.10). Так класс 3 у них на 4,4 % был чаще женщин, а класс 4А – на 10,5%.

Таблица 4.10 – Половой диморфизм классов нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных БИМ при СД 2-го типа по результатам суточного мониторирования ЭКГ

<b>Классы</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
1	28 (50,9%)	31 (58,5%)*
2	20 (36,4%)	20 (37,7%)
3	18 (32,7%)	15 (28,3%)*
4А	12 (21,8%)	6 (11,3%)*

Примечание. \* – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны.

При анализе параметров суточной вариабельности АД оказалось, что у женщин дневные показатели систолического АД превосходили аналогичные у мужчин (см. табл. 4.11).

Таблица 4.11 – Половой диморфизм суточной вариабельности АД у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых ( $M \pm m$ , мм рт. ст.)

Показатели	Здоровые (n=30)	Мужчины (n=55)	Женщины (n=53)
Среднесуточное систолическое АД	127,4±1,9	158,2±2,6 <sup>2</sup>	162,0±2,0 <sup>2</sup>
Среднесуточное диастолическое АД	77,3±1,4	116,0±2,4 <sup>2</sup>	73,1±0,5 <sup>12</sup>
Среднесуточное пульсовое АД	50,2±1,5	43,6±1,7 <sup>2</sup>	89,6±2,0 <sup>12</sup>
Среднедневное систолическое АД	130,0±2,8	162,7±2,1 <sup>2</sup>	166,5±1,8 <sup>2</sup>
Среднедневное диастолическое АД	85,5±1,3	114,8±1,0 <sup>2</sup>	94,2±1,7 <sup>12</sup>
Средненочное систолическое АД	108,8±2,8	170,1±2,6 <sup>2</sup>	183,4±1,4 <sup>12</sup>
Средненочное диастолическое АД	70,1±1,7	135,1±1,2 <sup>2</sup>	90,1±1,7 <sup>12</sup>
Средненочное пульсовое АД	38,4±1,3	72,0±1,8 <sup>2</sup>	90,2±0,6 <sup>12</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

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 АД как днем, так и ночью. В этой связи, у мужчин речь может идти о преимущественно «дневном» варианте гипертензии с высоким диастолическим давлением, которое в свою очередь является отражением выраженного периферического сосудистого спазма [257]. Напротив, у женщин имела место преимущественно «ночная» гипертензия. Полученные данные согласуются с результатами типирования суточных кривых в таблице 4.12.

Как оказалось, у подавляющего числа пациентов имел место тип кривой с недостаточным (неоптимальным) ночных 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 ночных значениями давления [30].

Таблица 4.12 – Половой диморфизм суточной вариабельности АД у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых

<b>Типы суточной вариабельности АД</b>	<b>Здоровые (n=30)</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
Dipper	25 (83,3%)	7 (12,7%) <sup>2</sup>	1 (1,9%) <sup>12</sup>
Non-dipper	3 (10,0%)	35 (63,6%) <sup>2</sup>	27 (50,9%) <sup>12</sup>
Over (hyper)-dipper	2 (6,7%)	-	-
Night-peaker	-	14 (25,5%)	24 (45,3%) <sup>1</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.13 демонстрирует статистически достоверное преобладание ОПСС у мужчин по сравнению с женщинами.

Таблица 4.13 – Половой диморфизм ОПСС у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых

<b>ОПСС</b>	<b>Здоровые (n=30)</b>	<b>Мужчины (n=55)</b>	<b>Женщины (n=53)</b>
ОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> / м <sup>2</sup>	902,4±2,14	1288,1±3,69 <sup>2</sup>	1252,8±2,56 <sup>12</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны (все  $p < 0,05$ ).

Важным является половые различия функции сердечно-сосудистой системы (см. табл. 4.14).

Таблица 4.14 – Половой диморфизм маркеров проб нейрогенной диабетической кардиомиопатии у больных БИМ при СД 2-го типа и у здоровых

Пробы	Здоровые (n=30)	Мужчины (n=55)	Женщины (n=53)
Проба Вальсальвы (соотношение самого длинного к самому короткому RR интервалу до пробы и после пробы)	1,45±0,10	0,79±0,04 <sup>2</sup>	0,84±0,03 <sup>12</sup>
Соотношение 30:15 (соотношение интервала RR при 30-м к 15-му сердечному сокращению после вставания)	1,15±0,08	0,85±0,02 <sup>2</sup>	0,89±0,05 <sup>12</sup>
Вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании (максимальная минус минимальная ЧСС по ЭКГ), уд./мин.	16,8±2,4	12,0±0,5 <sup>2</sup>	13,4±0,3 <sup>2</sup>
Тест Шелонга (измерение систолического АД в ответ на ортостатическую нагрузку), мм рт.ст.	9,2±1,8	35,2±1,8 <sup>2</sup>	31,0±1,1 <sup>12</sup>
АД при изотонической мышечной нагрузке (подъем диастолического АД в ответ на сжатие динамометра в течение 5 минут до 1/3 максимальной силы руки), мм рт.ст.	18,6±0,15	8,0±0,05 <sup>2</sup>	9,2±0,08 <sup>12</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны (все p<0,05).

Как следует из данной таблицы, 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. Резюмирую данные этой таблицы, можно сказать, что в мужской группе имели более тяжелые нарушения, отражающие тяжесть нейрогенной диабетической кардиомиопатии [85].

Для разграничения особенностей морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы в таблице 4.15 представлены суммарные признаки полового диморфизма у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.

Таблица 4.15 – Половой диморфизм различий морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы

<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Дебют БИМ после появления стенокардии	Дебют БИМ ранее или одновременно со стенокардией
Преобладание БИМ и классических приступов стенокардии	Преобладание БИМ
Ощущения перебоев в работе сердца	Сердцебиение
Желудочковая экстрасистолия высоких градаций	Суправентрикулярные аритмии
Блокада левой ножки пучка Гиса	Диффузные изменения миокарда на ЭКГ
Гипертрофия левого желудочка	Синусовая аритмия
Левосторонняя атриодилатация	Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм
Синусовая тахикардия	Инверсия зубца Т
Фибрилляция предсердий	Большая суммарная продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм	Чаще склероз/фиброз митрального клапана, митральная регургитация разной степени тяжести
Чаще диастолическая дисфункция	АГ преимущественно ночного типа Night-peaker
АГ преимущественно дневного типа с низким пульсовым давлением и высоким ОПСС	
Более выраженные маркеры нейрогенной диабетической нейропатии	

## ГЛАВА 5

# ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В процессе ишемии преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению соединений (недоокисленные продукты, биологически активные вещества), которые раздражают нервные окончания в миокарде [12]. Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглий, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. Формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии [67]. У пациентов с СД 2-го типа ИБС часто протекает без «предупреждающего симптома» — боли. Это можно объяснить вегетативной нейропатией и пролонгацией порога ангинального восприятия. Установлено, что средняя продолжительность эпизода безболевой ишемии миокарда была значимо дольше у больных СД 2-го типа, чем у больных ИБС без диабета [94]. Обнаружены статистически значимые прямые взаимосвязи общей продолжительности ишемии миокарда с концентрацией гликированного гемоглобина и уровнем гликемии натощак, а также между средней продолжительностью эпизода безболевой ишемии миокарда и уровнем гликемии натощак [220].

При анализе клинических проявлений у больных БИМ при СД 2-го типа 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, что может рассматриваться с позиции прогрессирования атероматозного процесса (табл. 5.1). 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.

Таблица 5.1 – Динамика частоты отдельных клинических проявлений у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы исследования I II III	Группы и количество больных на каждом этапе исследования		
		1-я n=35	2-я n=37	3-я n=36
		n=35	n=37	n=36
		n=30	n=34	n=34
Загрудинная локализация боли	I	5(14,3%)	6(16,2%)	5(13,9%)
	II	4(11,4%)	3(8,1%)	2(5,6%) <sup>15</sup>
	III	6(20,0%) <sup>3</sup>	3(8,8%) <sup>24</sup>	2(5,9%) <sup>25</sup>
Иrrадиация боли в левую руку, нижнюю челюсть, межлопаточное пространство	I	4(11,4%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	II	3(8,6%)	3(8,1%)	3(8,3%)
	III	4(13,3%)	2(5,9%) <sup>4</sup>	-
Связь появления прекардиальной боли с физической нагрузкой	I	3(8,6%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	II	2(5,7%)	4(10,8%) <sup>4</sup>	3(8,3%)
	III	5(16,7%) <sup>23</sup>	3(8,8%) <sup>4</sup>	2(5,9%) <sup>25</sup>
Антиангинальный эффект нитратов	I	2(5,7%)	3(8,1%)	3(8,3%)
	II	3(8,6%)	5(13,5%) <sup>14</sup>	6(16,7%) <sup>15</sup>
	III	3(10,0%)	6(17,6%) <sup>24</sup>	9(26,5%) <sup>2356</sup>
Сердцебиение	I	16(45,7%)	16(43,2%)	16(44,4%)
	II	14(40,0%) <sup>1</sup>	16(43,2%) <sup>4</sup>	17(42,2%) <sup>5</sup>
	III	11(36,7%) <sup>3</sup>	14(41,2%) <sup>34</sup>	15(73,5%) <sup>35</sup>
Ощущение перебоев в работе сердца	I	13(37,1%)	14(37,8%)	12(33,3%)
	II	10(28,6%) <sup>1</sup>	10(27,0%) <sup>1</sup>	9(25,0%) <sup>1</sup>
	III	9(30,0%) <sup>2</sup>	9(26,5%) <sup>2</sup>	8(23,5%) <sup>2</sup>
Отсутствие жалоб	I	25(71,5%)	27(72,9%)	26(72,2%)
	II	23(65,7%) <sup>1</sup>	29(78,4%) <sup>14</sup>	29(80,6%) <sup>15</sup>
	III	25(83,3%) <sup>2</sup>	31(91,2%) <sup>234</sup>	33(97,1%) <sup>2356</sup>
Одышка при физической нагрузке и/или утомляемость	I	12(34,3%)	12(72,9%)	12(33,3%)
	II	10(28,6%) <sup>1</sup>	10(27,0%) <sup>1</sup>	9(25,0%) <sup>1</sup>
	III	10(30,0%) <sup>2</sup>	10(29,4%) <sup>2</sup>	9(26,5%) <sup>2</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на

этапе I и III статистически достоверны;<sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны;<sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны;<sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны;<sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

В группе 3 частота 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-й 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, что может быть обусловлено как вазодилатирующим эффектом оксида азота, который является основным действующим веществом, синтезируемым эндотелием под воздействием прерывистой гипоксии, так и дополнительным противоишемическим эффектом триметазидина. По нашему мнению, эти два совершенно разнородные терапевтические направления имеют в контексте ангиальных проявлений суммарный характер, результатом которого является уменьшение не только потребности в нитратах, но и снижение нитратной толерантности.

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, что по-видимому обусловлено на первых этапах лечения присутствием тахикардиального синдрома как реакции на воздействие гипоксии. 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 тенденционально меньше в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2.

Относительно механизмов эндотелиальной дисфункции при СД 2-го типа, лежащей в основе многочисленных кардиальных процессов и проявлений, мы сочли целесообразным дать некоторые пояснения. Как известно, увеличение гликированного гемоглобина на 1% (начальный уровень HbA1c от 6,5%) в 2 раза увеличивало риск микрососудистых осложнений (капилляров, артериол и даже венул), а при исходном уровне HbA1c от 7% возрастал риск развития макрососудистых заболеваний (поражение сосудов среднего и крупного калибра) на 38% [135]. Гипергликемия натощак более 6,5 ммоль/л и после еды более 7,9 ммоль/л способствует развитию эффекта глюкозотоксичности [12]. Это приводит к активации факторов сердечно-сосудистых повреждений, работающих через различные механизмы, такие как активация протеинкиназы C, полиола и гексозамина, повышенного производства конечных продуктов гликирования [232; 253]. В дополнение дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума способствуют накоплению активных форм кислорода [243], которые могут непосредственно повреждать липиды, белки или ДНК и модулировать внутриклеточные сигнальные пути, такие как митоген-активированные протеинкиназы и редокс-чувствительные факторы транскрипции, вызывающие изменения экспрессии белка и, следовательно, необратимые окислительные модификации [251]. Индуцированный гипергликемией окислительный стресс

вызывает эндотелиальную дисфункцию, которая играет главную роль в патогенезе микро- и макрососудистых осложнений диабета [32; 160]. В процессе инициации окислительного стресса гипергликемией происходит активация эндотелия. Эндотелий в таких условиях продуцирует провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, которые являются молекулами клеточной адгезии. Они стимулируют клеточную пролиферацию и тромбообразование, вызывают адгезию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками. Все это приводит к снижению биодоступности оксида азота, в связи с чем снижается вазорелаксация и повышается вазоконстрикция [73; 164]. Глюкоза оказывает токсическое действие не только при гипергликемии, но и при гипогликемических состояниях, а также вариабельности гликемии [12].

На тяжелую гипогликемию симпатическая нервная система реагирует повышением уровня катехоламинов, что приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов. Воспаление и эндотелиальная дисфункция как ответ на острую гипогликемию играют стимулирующую роль в развитии атеросклероза [121]. Катехоламины увеличивают сократимость сердечной мышцы, ударный объем, сердечный выброс и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Это может индуцировать ишемию миокарда у больных с ИБС в анамнезе. миокарда с удлинением интервала Q-T [224], что лежит в основе развития нарушений ритма сердца (желудочковой экстрасистолии, неустойчивой желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий) и независимым фактором развития внезапной смерти [271]. Вариабельность гликемии является независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа. Высокая ( $>5$  ммоль/л) амплитуда суточных колебаний гликемии более чем в два раза повышает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с СД 2-го типа. Моделирование вариабельности гликемии у здоровых лиц и у больных в условиях эуинсулинемического гипергликемического состояния показало, что периодические подъемы концентрации глюкозы от 5 до 15 ммоль/л в большей

степени, чем стабильная гипергликемия на уровне 10 или 15 ммоль/л, активируют свободнорадикальные процессы и ухудшают потокзависимую вазодилатацию [216; 235].

В контексте описанных механизмов взаимосвязи глюкозотоксичности, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и их связи с нарушениями функции сердца, мы проанализировали варианты нарушений ЭКГ (см. табл. 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика ЭКГ-признаков у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы исследования I II III	Группы и количество больных на каждом этапе исследования		
		1-я n=35	2-я n=37	3-я n=36
		n=35	n=37	n=36
		n=30	n=34	n=34
Суправентрикулярная экстрасистолия	I	5(14,3%)	5(13,5%)	5(13,9%)
	II	4(11,4%)	5(13,5%)	4(11,1%)
	III	4(13,3%)	4(11,7%)	2(5,9%) <sup>2356</sup>
Вентрикулярная экстрасистолия	I	8(22,9%)	8(21,6%)	8(22,2%)
	II	7(20,0%)	7(18,9%)	6(16,7%) <sup>1</sup>
	III	6(20,0%) <sup>2</sup>	6(17,6%) <sup>2</sup>	4(11,7%) <sup>2356</sup>
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	I	11(31,4%)	10(27,0%)	10(27,8%)
	II	10(28,6%)	9(24,3%)	7(19,4%) <sup>15</sup>
	III	7(23,3%) <sup>23</sup>	6(17,6%) <sup>23</sup>	4(11,7%) <sup>2356</sup>
Синдром удлинения синдром интервала Q-T	I	12(34,3%)	13(35,1%)	14(38,9%) <sup>5</sup>
	II	12(34,3%)	13(35,1%)	14(38,9%) <sup>5</sup>
	III	14(46,7%) <sup>23</sup>	10(29,4%) <sup>34</sup>	9(26,5%) <sup>35</sup>
Блокада левой ножки пучка Гиса	I	6(17,1%)	5(13,5%)	5(13,9%)
	II	5(14,3%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	III	5(16,7%)	4(11,7%)	4(11,7%)
ГЛЖ	I	16(45,7%)	17(45,9%)	17(47,2%)
	II	16(45,7%)	17(45,9%)	17(47,2%)
	III	20(66,7%) <sup>23</sup>	18(52,9%) <sup>4</sup>	15(44,1%) <sup>2356</sup>
Гипертрофия / дилатация/перегрузка левого предсердия	I	20(57,1%)	20(54,1%)	20(55,5%)
	II	17(48,6%) <sup>1</sup>	17(45,9%) <sup>1</sup>	16(44,4%) <sup>1</sup>
	III	16(53,3%) <sup>2</sup>	14(41,2%) <sup>234</sup>	11(32,4%) <sup>2356</sup>

## Продолжение таблицы 5.2

Патологические зубцы Q	I	4(11,4%)	5(13,5%)	4(11,1%)
	II	4(11,4%)	5(13,5%)	4(11,1%)
	III	9(30,0%) <sup>23</sup>	6(17,6%) <sup>4</sup>	4(11,7%) <sup>56</sup>
Диффузные изменения миокарда	I	8(22,9%)	8(21,6%)	8(22,2%)
	II	8(22,9%)	8(21,6%)	8(22,2%)
	III	11(36,7%) <sup>23</sup>	8(23,5%) <sup>4</sup>	5(14,7%) <sup>2356</sup>
Синусовая аритмия	I	15(42,6%)	15(40,5%)	15(41,7%)
	II	14(40,0%)	10(27,0%) <sup>1</sup>	10(27,8%) <sup>1</sup>
	III	12(40,0%) <sup>2</sup>	7(20,6%) <sup>24</sup>	5(14,7%) <sup>256</sup>
Синусовая тахикардия	I	17(48,6%)	17(45,9%)	16(44,4%)
	II	10(28,6%)	14(46,7%)	14(38,9%)
	III	9(30,0%) <sup>2</sup>	9(26,5%) <sup>23</sup>	9(26,5%) <sup>23</sup>
Негативные зубцы Т	I	5(14,3%)	5(13,5%)	5(14,7%)
	II	4(11,4%)	4(10,8%)	4(11,8%)
	III	4(13,3%)	4(11,8%)	1(2,9%) <sup>2356</sup>
Депрессия сегмента ST	I	2(5,7%)	2(5,4%)	2(5,6%)
	II	1(2,9%)	1(2,7%)	-
	III	1(3,3%)	-	-
Снижение амплитуды зубца R в V1-4	I	4(11,4%)	4(10,8%)	3(8,3%)
	II	4(11,4%)	4(10,8%)	3(8,3%)
	III	6(20,0%) <sup>23</sup>	4(11,8%) <sup>4</sup>	3(8,8%) <sup>5</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

Как оказалось, 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. Это является весьма важным, хотя и бессимптомным проявлением миокардиальных процессов, поскольку ассоциировано не только с жизнеопасными нарушениями ритма сердца, но и внезапной смертью аритмического генеза [224; 271]. 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, что нами расценивается в качестве ишемических проявления транзиторного нарушения проводимости. ГЛЖ [50; 104; 139] встречалась в каждом 3-м случае, но кисли 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, что, по нашему мнению, обусловлено как более значимым уменьшением АД, так и активным воздействием гипокситерапии на диастолические процессы и, возможно, на процессы ремоделирования предсердий [207]. Частота патологических зубцов Q в группе 1 достоверно увеличилась, что свидетельствует в пользу переносимых миокардиальных инфарктов (болевых или безболевых). 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 ФП в группе 1 в финале исследования была достоверно выше, чем при исходном, в группе 2 имелась тенденция роста и в группе 3 динамики не отмечено. Частота отрицательных зубцов Т 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 Т показал, что горизонтальная депрессия тенденционно уменьшилась в группе 1 (см. табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика изменений сегменты ST и зубца Т у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

<b>Показатели</b>	<b>Этапы исследования</b> <b>I</b> <b>II</b> <b>III</b>	<b>Группы и количество больных на каждом этапе исследования</b>		
		<b>1-я</b> <b>n=35</b>	<b>2-я</b> <b>n=37</b>	<b>3-я</b> <b>n=36</b>
		<b>n=35</b>	<b>n=37</b>	<b>n=36</b>
		<b>n=34</b>	<b>n=34</b>	<b>n=34</b>
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	I II III	5(14,3%) 4(11,4%) 4(13,3%)	5(13,5%) 3(8,1%) <sup>1</sup> 2(5,9%) <sup>24</sup>	6(16,7%) 2(5,6%) <sup>15</sup> -
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	I II III	9(25,7%) 6(17,1%) <sup>1</sup> 3(10,0%) <sup>23</sup>	10(27,0%) 5(13,5%) <sup>1</sup> 2(5,9%) <sup>23</sup>	10(27,8%) 4(11,1%) <sup>15</sup> 1(2,9%) <sup>235</sup>
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	I II III	13(37,1%) 10(28,6%) <sup>1</sup> 8(26,7%) <sup>23</sup>	13(35,1%) 8(21,6%) <sup>14</sup> 5(14,7%) <sup>234</sup>	12(33,3%) 6(16,7%) <sup>156</sup> 3(8,8%) <sup>2356</sup>
Инверсия зубца Т	I II III	4(11,4%) 4(11,4%) 3(10,0%)	3(8,1%) 3(8,1%) 1(2,9%) <sup>24</sup>	4(11,1%) 2(5,6%) <sup>135</sup> -

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически

достоверны;<sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

В группе 2 такое снижение приобрело характер достоверного, в группе 3 достоверное и более интенсивное снижение завершилось на этапе 3 отсутствием данного признака.

Напротив, частота косонисходящей депрессии снижалась более активно, что обусловлено, по нашему мнению, не только уменьшением ишемических изменения на ЭКГ, но и явлений перегрузки желудочков давлением. Аналогичная направленность изменений имела место и транзиторная депрессия, имеющая исключительно «ишемическое» происхождение [76]. Изменение негативного зубца Т было менее активным и наблюдалось оно наиболее активно в группе, начиная со 2-го этапа наблюдения.

На фоне хронической гипергликемии, ассоциированной с патологическими метаболическими изменениями, формируется диабетическая полинейропатия. Показано, что при манифестации СД 2-го типа у 3,5-7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5-14,5%, через 10 лет - у 20-25%, а через 25 лет - у 55-65% больных [158]. На этом фоне развивается диабетическая кардионейропатия, которая опасна возникновением внезапной смерти вследствие желудочных нарушений ритма сердца, синдрома обструктивного апноэ во сне, БИМ и инфаркта миокарда. Пятилетняя выживаемость с момента манифестации клинической симптоматики диабетической кардиомиопатии составляет около 50% [226]. Хроническая гипергликемия и эпизоды преходящей ишемии миокарда, в т.ч. и БИМ оказывают потенцирующий негативный эффект и приводят к повреждению нервных волокон [195]. Интенсификация неферментативного гликовирования белков сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных

продуктов гликирования. Содержание их в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД 2-го типа значительно выше, чем у здоровых. Накопление полиолов, конечных продуктов гликозилизации, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и уменьшению продукции NO, сопровождающему снижением реактивности сосудов и развитием ишемии на уровне микроциркуляции [160].

В условиях персистирующей гипергликемии парасимпатический и симпатический отделы вегетативной системы сердца одновременно вовлекаются в патологический процесс. Считается, что ранними признаками диабетической кардиомиопатии, как раз и являются нарушения ВСР, когда другие проявления осложнения еще отсутствуют. Происходит снижение активности симпатической нервной системы [135]. При диабетической нейрокардиопатии внимания заслуживают активация симпатоадреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и с миокардиальным ремоделированием [28; 68; 69; 138].

Метод оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) основывается на анализе изменений длительности интервалов R-R и частоты синусового ритма, которые зависят от активности автономной нервной системы и симпатоадреналовой системы. Вегетативная нервная система участвует в регулировке ЧСС, силы сердечных сокращений и скорости проведения импульса по атриовентрикулярному соединению [75]. Механическая или фармакологическая стимуляция *n. vagus* сопровождается урежением сердечного ритма. Парасимпатическая нервная система через *n. vagus* обеспечивает регуляцию ВСР и физиологическую аритмию дыхания [10]. В условиях покоя парасимпатическая активность доминирует над симпатическими влияниями.

Мощность в диапазоне частот, характеризующих ВСР в целом, является интегральным показателем и отражает воздействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [53]. Сердце в

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

По результатам анализа основных показателей ВСР 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 (см. табл. 5.4).

Таблица 5.4 – Динамика некоторых показателей ВСР у больных БИМ на фоне СД 2-го типа и у здоровых

Показатели ВСР	Этапы иссл-ния	Здоровые	Группы больных		
			1-я	2-я	3-я
RR, мс	I	758,1±	714,5±7,85	718,3±8,20	720,1±7,90
	II	11,01	720,1±5,69 <sup>1</sup>	725,6±4,56 <sup>14</sup>	730,2±5,62 <sup>156</sup>
	III		726,1±6,47 <sup>23</sup>	731,8±8,50 <sup>234</sup>	744,9±5,88 <sup>2356</sup>
SDNN, мс	I	61,8±	45,6±2,19	46,0±2,08	46,7±2,25
	II	2,14	48,5±2,58	49,9±1,36 <sup>1</sup>	52,2±2,54 <sup>15</sup>
	III		50,1±1,49 <sup>2</sup>	54,1±2,16 <sup>234</sup>	58,2±2,30 <sup>2356</sup>
SDANN, мс	I	81,1±	64,0±2,39	64,2±2,46	64,9±3,32
	II	4,03	66,2±2,05	69,2±2,57 <sup>14</sup>	72,1±2,42 <sup>156</sup>
	III		67,7±2,10 <sup>2</sup>	72,2±3,21 <sup>234</sup>	77,4±2,50 <sup>2356</sup>

Продолжение таблицы 5.4

RMSD, мс	I II III	33,4± 2,13 24,4±1,90 <sup>23</sup>	18,8±1,40 20,4±2,55 <sup>1</sup> 24,4±1,90 <sup>23</sup>	19,0±1,23 22,8±1,80 <sup>1</sup> 27,9±1,92 <sup>234</sup>	19,8±2,24 25,5±2,60 <sup>156</sup> 30,3±2,08 <sup>2356</sup>
pNN50, %	I	9,9±	5,8±0,99	5,9±1,30	6,0±2,27
	II	1,21	6,1±1,24	6,6±1,24 <sup>1</sup>	7,1±1,95 <sup>156</sup>
	III		6,6±1,66 <sup>23</sup>	7,5±1,70 <sup>234</sup>	8,4±1,48 <sup>2356</sup>
tr.ind	I	26,8±	11,7±1,58	11,8±2,29	11,9±1,18
	II	2,18	14,1±1,69	17,9±1,40 <sup>14</sup>	19,8±0,92 <sup>156</sup>
	III		16,8±1,20 <sup>2</sup>	19,9±1,54 <sup>24</sup>	21,8±1,22 <sup>2356</sup>
Индекс Баевс-кого	I	106,8±	162,3±7,48	164,4±7,40	166,2±8,21
	II	10,45	155,2±6,50 <sup>1</sup>	136,0±6,58 <sup>14</sup>	128,0±6,25 <sup>156</sup>
	III		140,7±8,24 <sup>23</sup>	124,1±6,98 <sup>234</sup>	116,9±7,51 <sup>2356</sup>
AMo, %	I	34,0±	43,0±0,80	43,2±0,66	44,1±0,74
	II	1,11	42,1±1,12	40,1±0,35 <sup>1</sup>	38,2±0,54 <sup>15</sup>
	III		39,3±0,92 <sup>23</sup>	38,1±1,50 <sup>2</sup>	36,6±0,39 <sup>23</sup>
VLF, мс <sup>2</sup>	I	1684,1±	1921,2±90,87	1940,2±92,62	1948,6±92,24
	II	104,28	1895,3±88,75 <sup>1</sup>	1875,2±90,50 <sup>14</sup>	1861,3±91,70 <sup>156</sup>
	III		1866,0±90,42 <sup>23</sup>	1842,2±91,18 <sup>234</sup>	1810,2±92,54 <sup>2356</sup>
LF, мс <sup>2</sup>	I	815,1±	855,6±10,48	860,2±10,64	863,8±10,06
	II	19,90	846,6±9,50 <sup>1</sup>	840,7±10,21 <sup>1</sup>	833,1±10,52 <sup>156</sup>
	III		835,9±10,22 <sup>23</sup>	830,2±9,87 <sup>234</sup>	820,1±10,48 <sup>2356</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	I	546,2±	360,1±20,10	363,8±20,24	370,1±13,20
	II	25,10	355,2±19,28 <sup>1</sup>	353,8±20,15 <sup>1</sup>	350,9±10,54 <sup>1</sup>
	III		353,6±18,60 <sup>22</sup>	348,8±8,86 <sup>234</sup>	346,1±9,20 <sup>235</sup>
LF/HF	I	1,4±	4,5±0,10	4,6±0,11	4,7±0,6
	II	0,19	4,0±0,09	3,5±0,06 <sup>1</sup>	3,1±0,11 <sup>15</sup>
	III		3,8±0,12 <sup>2</sup>	3,0±0,08 <sup>24</sup>	2,7±0,12 <sup>2356</sup>
LFn, %	I	59,0±	83,2±2,21	84,5±1,85	85,3±2,14
	II	1,16	77,4±2,18 <sup>1</sup>	72,2±1,90 <sup>14</sup>	70,1±2,80 <sup>15</sup>
	III		70,1±2,06 <sup>23</sup>	66,2±2,24 <sup>234</sup>	62,2±2,26 <sup>2356</sup>
HFn, %	I	39,1±	22,6±1,09	23,1±1,31	23,9±1,20
	II	1,10	23,8±1,25	26,1±1,18 <sup>1</sup>	28,5±1,60 <sup>15</sup>
	III		25,5±1,60 <sup>23</sup>	28,6±1,06 <sup>23</sup>	31,1±1,33 <sup>2356</sup>

#### Примечания к таблице 5.4:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

Количественная методика ВРС на основе временного и спектрального анализа дает возможность оценить взаимодействие различных отделов вегетативной нервной системы на уровне синусового узла. Поученные нами результаты позволили установить угнетение вагусной активности со смещением вегетативного баланса в сторону гиперсимпатикотонии у всех больных при исходном исследовании, причём нарушения ВРС усугубляются при нарастании тяжести проявлений заболевания [147; 211; 212].

По результатам анализа можно судить о том, что у представителей 2, но в большей степени 3-ей группы, происходят изменения, которые с одной стороны указывают на повышение суммарной мощности ритма сердца, а, с другой, на постепенное (в большей степени в 3-й группе, в меньшей во 2-ой) возрастание вагусных влияния на ритм, что суммарно приводило к 3-му этапу исследований к относительному «выравниванию» активности симпатической/парасимпатической составляющей сердечного ритма.

Хроническая гипергликемия способствует морфофункциональным перестройкам миокарда, приводящим к диабетической кардиомиопатии, которая определяется как совокупность нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехоламинемии [145; 162]. Нередко

диабетическая кардиомиопатия описывается как ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ, при этом первой отличительной чертой является диастолическая дисфункция в сочетании с концентрической ГЛЖ. Диастолическая дисфункция считается первым идентифицируемым функциональным изменением при кардиомиопатии [184]. У некоторых пациентов на ранней стадии не может быть отсутствие клинических симптомов и/или есть признаки умеренной диастолической дисфункции, а при прогрессировании патологического процесса у пациентов могут развиться следующие симптомы: одышка, усталость, слабость и отеки [3]. Интерстициальный и периваскулярный фиброз является гистологическим признаком диабетической кардиомиопатии, а степень фиброза коррелирует с гипертрофией миокарда [151; 187; 250; 242].

Термин миокардиальное «ремоделирование» предполагает многофазовый адаптивно/дезадаптивный процесс, складывающийся из совокупности изменений структуры и функционального состояния сердца и направленный на оптимальное функционирование миокарда в условиях любого патологического процесса или повреждающего фактора [28]. Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков [68]. В многочисленных исследованиях установлено ведущее прогностическое значение ремоделирования не только в возникновении аритмий, становления и прогрессирования сердечной недостаточности, но и в отношении сердечно-сосудистой смертности [261]. Увеличение массы миокарда ЛЖ, опосредованное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента, выявляется у больных СД 2-го типа даже при отсутствии АГ.

Одним из важных предикторов кардиоваскулярных осложнений является ГЛЖ [262]. Аналогично гипертрофии миокарда левого желудочка, у пациентов с АГ и сопутствующим СД 2-го типа ОТС является

самостоятельным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [265].

Морфологический субстрат ремоделирования ЛЖ характеризуется тотальной перестройкой всех уровней структурной организации сердца: молекулярных, клеточных, интерстициальных, и сопровождается клиническим выражением в виде изменения размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора [28]. Гиперинсулинемия приводит к активации медиаторов симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и факторов роста, которые способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Эти процессы являются причиной клеточной пролиферации, лежащей в основе структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы. В то же время считается, что с определенного этапа поражения сердца прогрессирование сердечной недостаточности происходит по общим закономерностям, практически не зависящим от этиологического фактора. Ключевыми звеньями прогрессирования ХСН являются гипертрофия миокарда и ремоделирование сердца [101].

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 размерах по сравнению с исходными данными (см. табл. 5.5).

Таблица 5.5 – Динамика структурно-функциональных показателей сердца у больных БИМ на фоне СД 2-го типа и у здоровых

Показатели	Этапы иссл-ния	Здоровые	Группы больных		
			1-я	2-я	3-я
ЛПр (см)	I	4,0±0,11	4,7±0,03	4,8±0,05	4,8±0,09
	II		4,7±0,02	4,8±0,06	4,8±0,05
	III		5,0±0,09 <sup>12</sup>	4,9±0,02	4,8±0,02 <sup>4</sup>
КДР ЛЖ (см)	I	4,7±0,07	5,0±0,06	5,1±0,03	5,1±0,09
	II		4,7±0,08	5,0±0,01	5,1±0,04
	III		4,9±0,09 <sup>2</sup>	5,0±0,07	5,0±0,02

## Продолжение таблицы 5.5

КСР ЛЖ (см)	I	3,2±0,02	3,4±0,02	3,4±0,04	3,4±0,03
	II		3,5±0,06	3,4±0,02	3,4±0,09
	III		3,6±0,06	3,5±0,02	3,2±0,07 <sup>4</sup>
КДО ЛЖ (мл)	I	111,0±2,5	118,0±2,9	118,1±3,4	118,4±2,2
	II		119,0±3,0	118,2±2,1	118,4±2,7
	III		121,2±3,2 <sup>1</sup>	119,0±2,0 <sup>3</sup>	118,5±2,4 <sup>4</sup>
КСО ЛЖ (мл)	I	41,7±1,7	47,0±0,9	47,3±1,4	47,4±1,7
	II		47,2±1,1	47,3±1,3	47,4±1,1
	III		48,0±1,2	47,6±1,2 <sup>3</sup>	47,5±1,6
ТМЖПд (см)	I	0,96±0,04	1,13±0,01	1,15±0,02	1,14±0,02
	II		1,13±0,03	1,15±0,07	1,13±0,01
	III		1,17±0,06	1,16±0,04	1,10±0,08 <sup>45</sup>
ТЗСЛЖд (см)	I	0,87±0,03	1,05±0,02	1,06±0,05	1,07±0,06
	II		1,05±0,04	1,06±0,07	1,07±0,09
	III		1,10±0,03 <sup>1</sup>	1,07±0,01	1,02±0,02 <sup>4</sup>
OTC	I	0,37±0,02	0,43±0,01	0,42±0,02	0,43±0,05
	II		0,43±0,06	0,42±0,04	0,43±0,04
	III		0,46±0,03	0,43±0,03	0,43±0,03
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	I	99,2±0,74	117,2±0,8	117,0±1,3	117,1±1,7
	II		117,1±1,1	117,0±1,5	117,1±0,4
	III		118,0±1,6	117,1±1,0	116,3±0,3
ФВ, %	I	65,8±0,39	66,0±0,08	66,1±0,14	66,2±0,09
	II		66,0±0,11	66,0±0,13	66,2±0,07
	III		64,1±0,12 <sup>1</sup>	66,0±0,16 <sup>3</sup>	66,3±0,06 <sup>4</sup>
$\Delta S$ ЛЖ, %	I	36,0±0,12	35,0±0,18	35,1±0,10	35,2±0,17
	II		35,1±0,13	35,0±0,09	35,1±0,14
	III		34,5±0,24	34,9±0,11	35,0±0,15

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год.

В группе 2 имела место тенденция увеличения размеров предсердия при отсутствии динамики в группе 3. КДР ЛЖ в группах 2 и 3 не менялся, а в

группе 1 имел тенденцию к снижению. Напротив, КДО ЛЖ в группе 3 не изменялся, а в группе 1 увеличился. В группе 2 такое увеличение было тенденционным. КСО ЛЖ в группе 1 тенденционно увеличился, а в группах 2 и 3 остался без изменений. Если в группе 1 и 2 ТМЖП тенденционно увеличилась, что в группе 3 – регрессировала. ИММЛЖ в группе 1 имел тенденцию к росту, в группе 2 – не изменился, а в группе 3 – тенденционно снизился. Величина ФВ ЛЖ не имела существенных отличий между этапами в группах 2 и 3, а в группе отмечено достоверное снижение.  $\Delta S$  ЛЖ не претерпел существенных изменений.

Вместе с тем, определенные морфологические изменения сердца на протяжении годичного периода времени произошли (см. табл. 5.6).

Таблица 5.6 – Динамика частоты основных параметров ЭхоКГ у больных БИМ на фоне СД 2-го типа и у здоровых

<b>Показатели</b>	<b>Этапы иссл-ния</b>	<b>Группы и количество больных на каждом этапе исследования</b>		
		<b>1-я n=35</b>	<b>2-я n=37</b>	<b>3-я n=36</b>
Утолщение / фиброз митрального клапана	I	22(62,8%)	22(59,5%)	23(63,9%)
	II	22(62,8%)	22(59,5%)	23(63,9%)
	III	27(90,0%) <sup>1</sup>	26(76,5%) <sup>12</sup>	26(76,5%) <sup>12</sup>
Кальциноз митрального клапана	I	4(11,4%)	5(13,5%)	4(11,1%)
	II	4(11,4%)	5(13,5%)	5(13,9%)
	III	6(20,0%) <sup>12</sup>	6(17,6%)	6(17,6%) <sup>1</sup>
Митральная регургитация	I	24(68,6%)	24(64,9%)	23(63,9%)
	II	23(65,7%)	24(64,9%)	23(63,9%)
	III	27(90,0%) <sup>12</sup>	26(76,5%) <sup>12</sup>	25(73,5%) <sup>124</sup>
Дилатация ЛП	I	23(65,7%)	23(62,1%)	22(61,1%)
	II	23(65,7%)	23(62,1%)	22(61,1%)
	III	27(90,0%) <sup>12</sup>	25(73,5%) <sup>123</sup>	23(67,4%) <sup>45</sup>

## Продолжение таблицы 5.6

Гипертрофия МЖП	I	10(28,6%)	9(24,3%)	10(27,8%)
	II	10(28,6%)	9(24,3%)	10(27,8%)
	III	14(46,7%) <sup>12</sup>	12(35,3%) <sup>1233</sup>	11(32,4%) <sup>45</sup>
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	6(17,1%)	6(16,2%)	6(16,7%)
	II	6(17,1%)	6(16,2%)	6(16,7%)
	III	9(30,0%) <sup>12</sup>	7(20,6%)	6(17,6%) <sup>4</sup>
Диастолическая дисфункция	I	30(85,7%)	31(83,8%)	30(83,3%)
	II	29(82,9%)	30(81,1%)	29(80,6%)
	III	30(100,0%)	30(88,2%)	25(73,5%) <sup>124</sup>
Систолическая дисфункция	I	1(2,9%)	1(2,7%)	2(5,6%)
	II	1(2,9%)	1(2,7%)	2(5,6%)
	III	2(6,7%)	2(5,9%)	2(5,9%)

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

Так, 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 МЖП, так и ЗСЛЖ. 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.

Распространенность диастолической дисфункции у больных СД 2-го типа колеблется от 50% до 75%, в ряде работ – до 87%. Соответственно, сочетание СД 2-го типа и АГ повышает риск развития как макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также увеличивает частоту выявления признаков диастолической дисфункции [56].

Диастолическая дисфункция рассматривается как наиболее ранний доклинический маркер нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы у больных СД 2-го типа который при прогрессировании приводит к развитию симптомов манифестной ХСН [93]. Именно пациенты с диастолической дисфункцией на фоне диабета имели более высокий риск развития ХСН в последующие 5 лет, чем пациенты без диастолической дисфункции (36,9% против 16,8%). Установлена корреляция показателей диастолической функции левого желудочка с маркерами декомпенсации сердечной недостаточности, доказана надежность использования данных параметров для оценки эффективности проводимой терапии и качества жизни у пациентов, страдающих ИБС.

Тяжесть и вариант диастолических нарушений зависит от стажа диабета и эндотелиальной дисфункции. Распространенность этих состояний была намного выше при стаже СД более 5 лет – 50% и 75%, соответственно. В то время как у лиц, страдающих СД менее 5 лет, частота диастолической дисфункции составила 37%, а эндотелиальной – 50% [114; 174; 191].

Считается, что формирование диастолической дисфункции при диабете происходит на ранних стадиях нарушений внутрисердечной гемодинамики [9; 215; 228]. Данные о взаимосвязи показателей углеводного обмена с показателями диастолической функции довольно противоречивы. Указывается, что декомпенсация углеводного обмена (гликированный гемоглобин более 7,5%) приводит к утяжелению диастолических расстройств независимо от наличия АГ. Патогенетическую роль гликометаболических

процессов в развитии и прогрессировании диастолических нарушений связывают с формированием гипертрофии под влиянием инсулинерезистентности и активацией процессов фиброза на фоне гипергликемии [2; 128; 241]. Первостепенную роль среди метаболических расстройств при диабете отводят нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов [122; 214]. В условиях инсулинерезистентности происходит сдвиг динамического равновесия с преобладанием жирно кислотной системы над глюкозной системой в энергообеспечении кардиомиоциты. Это запускает каскад разобщения окислительного фосфорилирования в миокарде, снижения процессов гликолиза. Негативное действие жирных кислот распространяется и на регуляцию кальциевого обмена кардиомиоцита. Избыточное поступление жирных кислот в митохондрии приводит к накоплению продуктов β-окисления. Это способствует угнетению кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, увеличивает образование циклического аденоzinмофосфата, вызывает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, повышает ригидность миокарда и ухудшает его растяжимость [2]. Внутрисердечное накопление свободных жирных кислот и продуктов их метаболизма обуславливает формирование феномена «кардиальной липотоксичности», который характеризуется появлением зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами, признаками «гибернации», дифференцировки и апоптотической дегенерации [9]. В формировании процессов фиброза миокарда при диабете важная роль принадлежит гипергликемии, а именно образованию конечных продуктов избыточного гликирования, вызывая замедление релаксации и растяжимости миокарда. Причем, имеется зависимость степени фиброза миокарда и диастолической дисфункцией от уровня гликированного гемоглобина [71]. В развитии диастолической дисфункции при СД имеет значение и ухудшение кровоснабжения миокарда из-за развития генерализованной микроангиопатии. По результатам позитронно-эмиссионного сканирования, диабетическая микроангиопатия при наличии интактных коронарных сосудов

уменьшает резерв коронарного кровотока на 37% по сравнению с коронарным кровотоком у здоровых лиц того же возраста. Степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем HbA1c в крови и не зависит от липидного профиля крови [194]. Установлена достоверная корреляция автономной кардиальной нейропатии с формированием не только систолической, но и диастолической дисфункции левого желудочка [185].

В контексте представленных данных, хотелось бы отметить, что в ходе наблюдения в группе 1 частота релаксационного типа диастолической дисфункции тенденционно снизилась, а псевдонормального – достоверно увеличилась (см. табл. 5.7).

Таблица 5.7 – Динамика вариантов диастолической дисфункции ЛЖ у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы исследования I II III	Группы и количество больных на каждом этапе исследования		
		1-я n=35	2-я n=37	3-я n=36
		n=35	n=37	n=36
		n=30	n=34	n=34
Релаксационный	I	25(71,4%)	26(70,3%)	26(72,2%)
	II	24(68,6%)	22(59,5%) <sup>14</sup>	21(58,3%) <sup>15</sup>
	III	23(76,7%) <sup>2</sup>	24(70,6%) <sup>23</sup>	19(55,9%) <sup>2356</sup>
Псевдонормальный	I	4(11,4%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	II	4(11,4%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	III	6(20,0%) <sup>23</sup>	4(11,7%) <sup>4</sup>	3(8,8%) <sup>5</sup>
Рестриктивный	I	-	1(2,7%)	1(2,8%)
	II	-	1(2,7%)	1(2,8%)
	III	1(3,3%)	1(2,9%)	1(2,9%)

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными

показателями на этапе II и III статистически достоверны;<sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

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.

Диабет, по данным ряда исследований (Honolulu Heart Program, 1995; IDE, 2000) относится к прогностическим факторам внезапной смерти [271]. В силу общности факторов риска патогенеза, СД 2-го типа ассоциирован с различной патологией – АГ, ИБС, атеросклерозом. Известно, что распространенность ИБС среди пациентов с СД 2-го типа выше в 2-4 раза, АГ – в 3 раза, инфаркта миокарда – в 4-7 раз выше, чем среди лиц без этого заболевания.

Внезапная сердечная смерть среди всей кардиоваскулярной летальности при диабете достигает 50%, в основе которой лежит феномен «электрической нестабильности миокарда» [167]. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер диабета, ведь он повышает риск внезапной смерти у

пациентов с ХСН (независимо от величины ФВ ЛЖ) и после инфаркта миокарда.

В основе нарушения электрической стабильности миокарда при СД лежат неспецифические механизмы [167]. Специфический трансмембранный фосфоинозитоловый механизм, объясняющий формирование электрофизиологического ремоделирования ионных каналов сарколеммальной мембраны миокардиоцита у больных диабетом. В норме он представляет своеобразный глюкозотранспортный механизм, который активируется при связи инсулина с клеточным рецептором, или при взаимодействии производных сульфанилмочевины с клеточным компонентом фосфолипазы С. Образующийся диацилглицерол, стимулируя пируваткиназу С, повышает доступность транспортеров глюкозы и способствует диффузии глюкозы внутрь кардиомиоцита. Одновременно происходит формирование электролитных потоков кардиомиоцита, обеспечивающих правильный потенциал действия миокардиальной клетки, периоды ее электрической рефрактерности. Электрофизиологическую деятельность ионных каналов резко нарушают процессы инсулинорезистентности и/или отсутствия инсулина. Высокий риск электрофизиологических нарушений при диабете связывают с перегрузкой кардиомиоцитов ионами кальция. На фоне резкого снижения гликолиза возникает ситуация, при которой саркоплазматический ретикулум оказывается неспособным поглощать кальций с нормальной скоростью. К ним относятся: раннее развитие диастолической дисфункции с увеличением размеров левого предсердия и формированием очагов фиброза, часто сопутствующая АГ, ускоренное развитие коронарного атеросклероза с его мощным ишемизирующим воздействием на миокард с формированием очаговых зон фиброзклероза как морфологической основы феномена «re-entry». Значимая роль придается повышению маркера системного воспаления – С-реактивного протеина, ускоряющего развитие миокардиального фиброза и диастолической дисфункции [124].

В этом контексте мы оценили динамику частоты нарушений сердечного ритма под влиянием 3-х режимов лечения (см. табл. 5.8).

Таблица 5.8 – Динамика нарушений ритма у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы исследования I II III	Группы и количество больных на каждом этапе исследования		
		1-я n=35	2-я n=37	3-я n=36
		n=35	n=37	n=36
		n=30	n=34	n=34
Частая наджелудочковая экстрасистолия	I	1(2,9%)	2(5,4%)	2(5,6%)
	II	1(2,9%)	1(2,7%)	-
	III	-	-	-
Пароксизмальная / персистирующая фибрилляция предсердий	I	7(20,0%)	8(21,6%)	7(19,4%)
	II	7(20,0%)	7(18,9%)	6(16,7%) <sup>6</sup>
	III	5(16,7%) <sup>23</sup>	4(11,7%) <sup>23</sup>	3(8,8%) <sup>235</sup>
Частая мономорфная желудочковая экстрасистолия	I	12(34,3%)	14(37,8%) <sup>4</sup>	13(36,1%)
	II	10(28,6%) <sup>1</sup>	12(32,4%) <sup>14</sup>	10(27,8%) <sup>16</sup>
	III	8(26,7%) <sup>23</sup>	7(20,6%) <sup>23</sup>	5(14,7%) <sup>256</sup>
Полиморфная желудочковая экстрасистолия	I	3(8,6%)	4(10,8%)	4(11,1%)
	II	1(2,9%) <sup>1</sup>	1(2,7%) <sup>1</sup>	-
	III	2(6,7%)	1(2,9%) <sup>2</sup>	-
Групповая желудочковая экстрасистолия	I	13(37,1%)	14(37,8%)	14(38,9%)
	II	7(20,0%) <sup>1</sup>	6(16,2%) <sup>1</sup>	4(11,1%) <sup>156</sup>
	III	5(16,7%) <sup>23</sup>	4(11,7%) <sup>23</sup>	-
Ранняя желудочковая экстрасистолия (R на T)	I	19(54,3%)	21(56,8%) <sup>4</sup>	20(55,6%)
	II	12(34,3%) <sup>1</sup>	10(27,0%) <sup>14</sup>	7(19,4%) <sup>156</sup>
	III	12(40,0%) <sup>2</sup>	9(26,3%) <sup>234</sup>	5(14,7%) <sup>2356</sup>

Примечания к таблице 5.8:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

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, что и представлено в таблице 5.9.

Как видно из таблицы 5.9 лечение с включение 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.

Таблица 5.9 – Динамика классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

<b>Показатели</b>	<b>Этапы исследования</b> I II III	<b>Группы и количество больных на каждом этапе исследования</b>		
		<b>1-я</b> <b>n=35</b>	<b>2-я</b> <b>n=37</b>	<b>3-я</b> <b>n=36</b>
1	I	17(48,6%)	17(45,9%)	17(47,2%)
	II	15(42,8%) <sup>1</sup>	10(27,0%) <sup>14</sup>	6(16,7%) <sup>156</sup>
	III	3(10,0%) <sup>23</sup>	1(2,9%) <sup>234</sup>	-
2	I	13(37,1%)	13(35,1%)	14(38,9%)
	II	11(31,4%) <sup>1</sup>	10(27,0%) <sup>1</sup>	8(22,2%) <sup>156</sup>
	III	9(30,0%) <sup>23</sup>	8(23,5%) <sup>23</sup>	6(17,6%) <sup>2356</sup>
3	I	12(34,3%)	11(29,7%)	11(30,6%)
	II	11(31,4%)	11(29,7%)	9(25,0%) <sup>156</sup>
	III	11(36,7%)	10(29,4%)	8(23,5%) <sup>256</sup>
4А	I	6(17,1%)	6(16,2%)	6(16,7%)
	II	6(17,1%)	6(16,2%)	6(16,7%)
	III	9(30,0%) <sup>23</sup>	7(20,6%) <sup>4</sup>	5(14,7%) <sup>56</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

АГ значительно увеличивает и без того высокий риск смертности больных диабетом. Повышение систолического АД на каждые 10 мм. рт. ст. у больных диабетом увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20% [11]. Особенностью АГ у больных СД 2 типа является выраженное нарушение суточного ритма АД. У больных СД в отсутствии АГ выявляется более высокий уровень ночного АД по сравнению со здоровыми лицами и отсутствие ночного снижения давления. Для них характерна более высокая частота развития инсультов, а также ГЛЖ и повышенная экскреция альбумина с мочой [149]. Нарушения суточного ритма АД обусловлены поражением автономной нервной системы, в результате чего теряется нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции их тонуса, а также извращением суточного ритма активности ренин-ангиотензиновой системы. Другая особенность АГ у больных СД 2 типа - гипертония положения с ортостатической гипотонией. При этом состоянии определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя. Эти изменения связаны с автономной полинейропатией, вследствие которой нарушаются иннервация сосудов и поддержание их тонуса [150]. Еще одна особенность АГ у больных СД 2 типа — высокая сольчувствительность, представляющая собой существенное повышение уровня АД в ответ на высокое употребление соли с пищей.

Как оказалось, в результате анализа основных показателей суточной вариабельности АД, в группе 1 не происходило понижения давления до оптимальных цифр, обеспечивающих оптимальную органопротекцию [88] (табл. 5.10). 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, что указывает на эффект периферической вазодилатации, которая, по нашему мнению, обусловлена феноменом прерывистой гипоксии и активацией продукции оксида азота сосудистым эндотелием.

Таблица 5.10 – Динамика основных показателей суточной вариабельности АД у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы иссл-ния	Здоро-вые	Группы больных		
			1-я	2-я	3-я
Среднесуточное систолическое АД, $M \pm m$ , мм рт. ст.	I	127,4 $\pm$ 1,9	159,6 $\pm$ 2,1 <sup>7</sup>	160,2 $\pm$ 2,6 <sup>7</sup>	160,9 $\pm$ 2,3 <sup>7</sup>
	II		150,2 $\pm$ 1,8 <sup>17</sup>	142,3 $\pm$ 2,0 <sup>147</sup>	140,1 $\pm$ 2,4 <sup>157</sup>
	III		144,1 $\pm$ 1,3 <sup>237</sup>	133,5 $\pm$ 2,6 <sup>2347</sup>	122,1 $\pm$ 2,7 <sup>2356</sup>
Среднесуточное диастолическое АД, $M \pm m$ , мм рт. ст.	I	77,3 $\pm$ 1,4	115,0 $\pm$ 1,2 <sup>7</sup>	115,6 $\pm$ 1,6 <sup>7</sup>	115,8 $\pm$ 1,2 <sup>7</sup>
	II		110,2 $\pm$ 1,7 <sup>17</sup>	92,5 $\pm$ 1,7 <sup>147</sup>	90,1 $\pm$ 1,3 <sup>157</sup>
	III		100,2 $\pm$ 1,9 <sup>237</sup>	84,5 $\pm$ 2,0 <sup>2347</sup>	81,0 $\pm$ 0,8 <sup>2357</sup>
Среднесуточное пульсовое АД, $M \pm m$ , мм рт. ст.	I	50,2 $\pm$ 1,5	44,9 $\pm$ 0,9 <sup>7</sup>	45,1 $\pm$ 1,1 <sup>7</sup>	45,6 $\pm$ 1,3 <sup>7</sup>
	II		40,2 $\pm$ 1,3 <sup>17</sup>	50,0 $\pm$ 1,8 <sup>14</sup>	50,1 $\pm$ 1,4 <sup>15</sup>
	III		43,6 $\pm$ 0,6 <sup>37</sup>	49,2 $\pm$ 0,7 <sup>24</sup>	50,4 $\pm$ 1,0 <sup>25</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

В группе 3 достигнуты еще более низкие значения, чем в группах 1 и 2. Однако это касается только систолического АД. Из приведенных данных следует, что в этой группе имеет место феномен взаимного потенцирования антигипертензивных эффектов.

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 (см. табл. 5.11).

Таблица 5.11 – Динамика показателей суточной вариабельности АД у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	Этапы исследования I II III	Здоро-вые	Группы и количество больных на каждом этапе исследования		
			1-я n=35 n=35 n=30	2-я n=37 n=37 n=34	3-я n=36 n=36 n=34
Dipper	I	25(83,3%)	2(5,7%) <sup>7</sup>	3(8,1%) <sup>7</sup>	3(8,3%) <sup>7</sup>
	II		6(17,1%) <sup>17</sup>	12(32,4%) <sup>14</sup>	13(36,1%) <sup>57</sup>
	III		8(26,7%) <sup>237</sup>	14(41,2%) <sup>2374</sup>	16(47,1%) <sup>23567</sup>
Non-dipper	I	3(10,0%)	20(57,1%) <sup>7</sup>	21(56,7%) <sup>7</sup>	21(58,3%) <sup>7</sup>
	II		22(62,6%) <sup>17</sup>	24(64,9%) <sup>147</sup>	23(63,9%) <sup>7</sup>
	III		16(53,3%) <sup>237</sup>	20(58,8%) <sup>347</sup>	18(52,9%) <sup>23567</sup>
Over (hyper)-dipper	I	2(6,7%)	-	-	-
	II		-	1(2,7%) <sup>7</sup>	1(2,7%) <sup>7</sup>
	III		-	-	-
Night-peaker	I	-	13(37,1%)	13(35,1%)	12(33,3%)
	II		7(20,0%) <sup>17</sup>	1(2,7%) <sup>147</sup>	-
	III		6(20,0%) <sup>27</sup>	-	-

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

Однако, максимальное число Dipper 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, что обусловлено значительной реакцией гипокситерапии на синтез эндогенного оксида азота и мощной вазодилатацией, приведшей к системного чрезмерному понижению давления. В последующем, на поддерживающих режимах ИНБГТ в результате наступившей адаптации к гипоксии такие эпизоды чрезмерного снижения АД не наблюдались.

Следует отметить, что частота достижения целевого уровня АД достигнута в группе 1 – 36,7%, в группе 2 – 58,8%, в группе 3 – 70,6% (см. табл. 5.12).

Таблица 5.12 – Частота достижения целевого уровня АД у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Этапы исследования	Группы больных		
	1-я n=35	2-я n=37	3-я n=36
I	5(14,3%)	4(10,8%)	5(13,9%)
II	10(28,6%)	15(40,5%) <sup>14</sup>	16(44,4%) <sup>15</sup>
III	11(36,7%) <sup>2</sup>	20(58,8%) <sup>1234</sup>	24(70,6%) <sup>2356</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год;

3. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к числу выживших больных в каждой из групп на каждом этапе исследования.

При этом, важно отметить, что в группах с использованием ИНБГТ как одного из компонентов терапевтической программы, статистически достоверно уменьшилась ОПСС по сравнению с группой наблюдения, не получавшая такого лечения (см. табл. 5.13).

Таблица 5.13 – Динамика ОПСС у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

ОПСС	Этапы	Здор- вье	Группы больных		
			1-я	2-я	3-я
ОПСС, дин . с . $\text{см}^{-5} / \text{м}^2$	I	902,4 $\pm$	1262,3 $\pm$ 2,19 <sup>6</sup>	1266,5 $\pm$ 2,29 <sup>6</sup>	1268,1 $\pm$ 2,34 <sup>6</sup>
	II	2,14	1246,2 $\pm$ 1,98 <sup>16</sup>	1220,1 $\pm$ 2,14 <sup>146</sup>	1219,1 $\pm$ 280 <sup>156</sup>
	III		1230,1 $\pm$ 1,40 <sup>236</sup>	1204,5 $\pm$ 2,07 <sup>2346</sup>	1201,6 $\pm$ 2,91 <sup>2356</sup>

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год.

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 (см. табл. 5.14).

Таблица 5.14 – Динамика маркерных проб нейрогенной диабетической кардиомиопатии на фоне двух режимов лечения и у здоровых

Пробы	Этапы	Группы больных			Здоровые
		1-я	2-я	3-я	
Проба Валь- сальвы	I	0,82 $\pm$ 0,02 <sup>7</sup>	0,83 $\pm$ 0,03 <sup>7</sup>	0,81 $\pm$ 0,06 <sup>7</sup>	1,45 $\pm$ 0,10
	II	0,95 $\pm$ 0,06 <sup>17</sup>	1,17 $\pm$ 0,01 <sup>147</sup>	1,22 $\pm$ 0,04 <sup>157</sup>	
	III	1,02 $\pm$ 0,08 <sup>27</sup>	1,23 $\pm$ 0,02 <sup>247</sup>	1,36 $\pm$ 0,07 <sup>2567</sup>	
Соотно- шение 30:15	I	0,88 $\pm$ 0,04 <sup>7</sup>	0,87 $\pm$ 0,06 <sup>7</sup>	0,86 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,08
	II	0,90 $\pm$ 0,02 <sup>7</sup>	1,01 $\pm$ 0,04 <sup>147</sup>	1,08 $\pm$ 0,09 <sup>15</sup>	
	III	0,95 $\pm$ 0,05 <sup>27</sup>	1,08 $\pm$ 0,07 <sup>27</sup>	1,13 $\pm$ 0,01 <sup>256</sup>	

Продолжение таблицы 5.14

Вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании	I II III	$12,9 \pm 0,9^7$ $13,4 \pm 0,1^7$ $13,9 \pm 0,3^7$	$13,0 \pm 0,5^7$ $14,2 \pm 0,7^7$ $14,8 \pm 0,6^7$	$12,8 \pm 0,2$ $14,9 \pm 0,4^1$ $15,3 \pm 0,7^{235}$	$16,8 \pm 2,4$
Тест Шелонга	I II III	$32,8 \pm 1,5^7$ $29,5 \pm 1,3^7$ $25,1 \pm 1,6^{237}$	$33,1 \pm 1,2^7$ $22,1 \pm 2,0^{147}$ $19,4 \pm 1,2^{2347}$	$32,5 \pm 1,0$ $19,0 \pm 1,5^{15}$ $15,6 \pm 1,7^{23567}$	$9,2 \pm 1,8$
АД при изотонической мышечной нагрузке	I II III	$8,8 \pm 0,17^7$ $10,3 \pm 0,10^{17}$ $11,8 \pm 0,19^{27}$	$8,7 \pm 0,10^7$ $13,6 \pm 0,12^{147}$ $14,2 \pm 0,26^{247}$	$8,6 \pm 0,90$ $14,0 \pm 0,13^1$ $16,0 \pm 0,14^{23567}$	$18,6 \pm 0,15$

Примечания:

1.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями на I и II этапах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и III статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе II и III статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны;

2. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней, III – через год.

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-й группе полученные результаты были идентичными группе контроля и не имели достоверных отличий от здоровых.

Различия в 1-й 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.

Прирост величины АД на фоне лечения между 1-м и 3-м этапами обследования составил 3,0, 5,5 и 7,4 соответственно. Максимальный прирост данного показателя отмечен у представителей 3-й группы, хотя и между 3-м этапом лечения и здоровыми имели место достоверные различия.

Таким образом, гипокситерапия в сочетании с триметазидином на фоне стандартной кардиопротективной, антигипертензивной и противодиабетической терапии, позволяет получить больший антиангинальный, антигипертензивный, антиаритмический и кардионейровегетативный эффекты, чем только традиционная медикаментозная терапия. Вместе с тем, механизмы достижения установленных эффектов разные. Согласно данных литературы, гипокситерапия позволяет достичь больших антиангинальный, антигипертензивных и вазоактивных результатов за счет активации синтеза оксида азота в результате тренирующего режима чередования гипоксии и нормоксии [109; 131]. Получение лучших антиангинальных и миокардиальных результатов в большей степени связано с оптимизацией процессов метаболизма миокарда на фоне длительного периода применения триметазидина. В данном, случае сложно разграничить принадлежность эффектов ИНБГТ и метаболитотропного препарата [161; 222; 252; 259]. Считаем, что наилучшие полученные кардиотропные результаты получены в результате взаимного потенцирования большинства эффектов, полученных разными способами (фармакологическим и нефармакологическим).

## ГЛАВА 6

### ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ БИМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

#### **6.1 Эффективность лечения БИМ у больных СД 2-го типа и факторы ее определяющие**

Оценивание эффективности годичного лечения с использованием 3-х режимов терапии по разработанным критериям показало, что в группе 1 отсутствует очень хорошие результаты (табл. 6.1).

Таблица 6.1 – Эффективность годичного лечения БИМ на фоне СД 2-го типа

<b>Критерии эффективности</b>	<b>Группы больных</b>		
	<b>1-я (n=30)</b>	<b>2-я (n=34)</b>	<b>3-я (n=36)</b>
Ухудшение	10(33,3%)	7(20,6%) <sup>1</sup>	5(13,8%) <sup>23</sup>
Без перемен	14(46,7%)	16(47,1%) <sup>1</sup>	15(41,7%)
Незначительное улучшение	6(20,0%)	6(17,6%)	10(27,8%) <sup>23</sup>
Значительное улучшение	-	5(14,7%)	6(16,7%)

Примечания:

1. В каждой колонке таблицы представлен процент по отношению к общему количеству выживших пациентов через год наблюдения;

2.<sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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 ( $\chi^2=8,5$ ,  $p=0,02$ ).

В таблице 6.2 представлена зависимость эффективности лечения через год от некоторых исходных параметров.

Таблица 6.2 – Зависимость эффективности годичного лечения от исходных параметров некоторых показателей ( $r$ )

Параметры	Группы больных		
	1-я	2-я	3-я
Возраст	+0,17	-0,05	-0,12
Пол	-0,24	+0,10	-0,15
Длительность анамнеза БИМ	-0,44*	-0,48*	-0,32*
Продолжительность одного эпизода БИМ	-0,55*	-0,41*	-0,49*
Стадия ХСН	-0,15	+0,06	-0,13
Сочетание БИМ с приступами стенокардии	+0,49*	+0,32*	+0,58*
Появление ФП после развития БИМ	+0,41*	+0,51*	+0,39*
Появление желудочковых нарушений ритма	-0,35*	-0,27	+0,11
Степень выраженности ГЛЖ	-0,31*	-0,20	+0,18
Тяжесть митральной регургитации	+0,31*	+0,39*	+0,41*
КДО ЛЖ	-0,14	-0,12	-0,10
ФВ ЛЖ	-0,11	+0,09	+0,13
Выраженность дилатации левого предсердия	-0,09	-0,16	-0,08
Наличие диастолической дисфункции	+0,36*	+0,39*	+0,34*

Примечание. \*— статистически значимый показатель.

К наиболее значимым относятся: длительность анамнеза БИМ, длительность 1 эпизода БИМ, возникновение ФП на фоне БИМ (по нашему мнению, нарушения ритма в данном случае обусловлены ишемическими изменениями с нарушением возбудимости), появление желудочковых нарушений ритма, ГЛЖ, наличие диастолических нарушений левого желудочка.

Среди классов лекарственных / нелекарственных средств, оказывающих влияние на эффективность лечения БИМ, относятся: в 1-ой группе (БАБ, антагонисты кальция, антиагреганты, триметазидин); во 2-ой группе (БАБ, антиагреганты, ИНБГТ, триметазидин); в 3-ей группе (БАБ, антиагреганты, триметазидин, ИНБГТ) (табл. 6.3).

Таблица 6.3 – Степень влияния медикаментозных / немедикаментозных компонентов комплексной терапии БИМ на эффективность лечения больных БИМ у больных СД 2-го типа (D)

<b>Классы/ группы</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
1	3,21 0,04	3,02 0,05	2,88 0,12	3,16 0,04	0,13 0,41	2,89 0,29	1,32 0,41	3,32 0,03		0,58 -	1,46 0,33	3,45 0,19
2	3,15 0,04	2,98 0,06	2,71 0,15	3,02 0,07	0,08 0,81	2,8 0,24	1,14 0,46	3,22 0,04	3,26 0,03	0,65 0,37	1,55 0,16	3,52 0,01
3	3,25 0,03	2,91 0,07	2,66 0,19	2,95 0,10	0,23 0,78	2,77 0,23	1,06 0,42	3,20 0,04	3,26 0,04	0,49 0,51	1,69 0,18	3,67 0,02

Примечания:

1. В верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния;
2. 1 – БАБ, 2 – ИАПФ, 3 – сартаны, 4 – блокаторы кальциевых каналов, 5 – диуретики, 6 – статины, 7 – фибрараты, 8 – антиагреганты, 9 – ИНБГТ, 10 – нитраты, 11 – амиодарон, 12 – триметазидин.

Обоснование органопротективного аспекта клинических протоколов лечения ИАПФ/сартанами с позиции доказательной медицины базируется на

концепции сердечно-сосудистого континуума [95]. Это обусловлено тем, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система рассматривается матрицей в сложной цепи общих патофизиологических процессов от воздействия факторов риска до развития функциональных и структурных изменений в различных органах и тканях [133]. Многоцентровое рандомизированное исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) одно из первых крупных исследований (9193 пациента с АГ и ГЛЖ), которое позволило с уверенностью говорить о способности сартанов предотвращать развитие ГЛЖ. У пациентов, которые на протяжении 4,8 лет принимали лозартан отмечали снижение ЭКГ признаков ГЛЖ на 10,2% (в сопоставлении с исходными данными), в параллельной группе атенолола снижение составило только 4,4%. Валсартан продемонстрировал уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности на 13,2%, снижение госпитализаций по причине ХСН [238]. Активация рецепторов АТ-II 1-го типа запускает процесс структурных изменений (гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза). В этом контексте, именно ранее и продолжительное применение сартанов является эффективным с точки зрения превенции процессов миокардиального ремоделирования, БИМ, жизнеопасных нарушений ритма [33; 126; 177; 205].

Коррекция эндотелиальной дисфункции становится новой терапевтической стратегией при лечении и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с сопутствующими АГ и ИБС [25; 269]. Известно, что до 90% всего объема АПФ находится на мемbrane эндотелиальных клеток. Активированная рениновой системы может становиться триггером эндотелиальной дисфункции. Роль рениновой системы в отношении эндотелиальной дисфункции [51] связана как с вазоконстрикторной активностью ангиотензина II, так и медиаторной активацией свободнорадикального окисления, результатом которой является стимуляция выработки суперокислительного аниона, высвобождение

цитокинов, протеаз и факторов роста с последующим развитием воспаления в сосудистой стенке и гиперплазией интимы.

При этом, наиболее «удачными» комбинациями кардиотропной терапии с точки зрения эффективности лечебных мероприятий для 1-ой группы была (иАПФ/сартан, БАБ, антиагрегант, статин, антагонист кальция или нитрат); для 2-ой группы (ИАПФ/сартан+БАБ+антиагрегант+статин+ИНБГТ) и для 3-ей (ИАПФ/сартан+БАБ+антиагрегант+статин+триметазидин+ИНБГТ) (табл. 6.4).

Таблица 6.4 – Степень влияния и достоверность влияния отдельных терапевтических комбинаций на эффективность лечения БИМ у больных СД 2-го типа (D)

Комбинации	Группы больных		
	1-я	2-я	3-я
ИАПФ/сартан+БАБ+антиагрегант+статин+антагонист кальция/нитрат	D=2,91, p=0,06	-	-
ИАПФ/сартан+БАБ+антиагрегант+статин+триметазидин+ИНБГТ	-	-	D=3,54, p=0,01
ИАПФ/сартан+БАБ+антиагрегант+статин+ИНБГТ	-	D=3,10, p=0,03	-

Способность сартанов уменьшать эктопическую активность и тормозить электрическое ремоделирование левого предсердия продемонстрирована в исследованиях LIFE, CHARM, ValHeFT (снижение относительного риска новых случаев фибрилляции предсердий на 20-35%). Большинство исследователей объясняют патогенетические механизмы улучшения данных состояний на фоне терапии сартанами «торможением и уменьшением выраженности ГЛЖ с оптимизацией диастолической функции левого желудочка и вторично снижением давления в устье легочных вен; а также снижением давления в левом предсердии, и прямым торможением его

геометрического и электрического ремоделирования, что способствует уменьшению в нем электрической дисперсии» [187; 199].

## **6.2 Причины экстренных кардиальных госпитализаций больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа**

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%) (см. табл. 6.5).

Таблица 6.5 – Влияние разных режимов лечения на частоту экстренных кардиальных госпитализаций на протяжении годичного наблюдения

<b>Причины экстренных госпитализаций</b>	<b>Группы больных</b>		
	<b>1-я (n=35)</b>	<b>2-я (n=37)</b>	<b>3-я (n=36)</b>
Дестабилизация стенокардии	9(25,7%)	7(18,9%) <sup>1</sup>	4(11,1%) <sup>23</sup>
Болевой инфаркт миокарда	5(14,3%)	5(13,5%)	5(13,9%) <sup>2</sup>
Безболевой инфаркт миокарда	3(8,6%)	2(5,4%)	-
Осложненный гипертензивный криз	7(20,0%)	4(10,8%) <sup>1</sup>	4(11,1%) <sup>2</sup>
Ишемический инсульт / ТИА	3(8,6%)	2(5,4%)	1(2,8%) <sup>2</sup>
Геморрагический инсульт	1(2,9%)	1(2,7%)	-
Аритмии	7(20,0%)	4(10,8%) <sup>1</sup>	3(8,3%) <sup>2</sup>
Среднее количество госпитализаций на 1 человека	4,2±0,1	3,6±0,2 <sup>1</sup>	2,9±0,4 <sup>23</sup>

Примечания: 1. В таблице представлен процент по отношению к численности больных в каждой из групп на начало исследования; 2. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей

групп статистически достоверны;<sup>3</sup> - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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.

### **6.3. Причины смерти больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа**

Течение заболевания у пациентов с ИБС в сочетании с СД имеет ряд особенностей. Риск развития ИБС у больных СД повышен в 3–5 раз, течение ИБС на фоне СД зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести СД. Осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше, чем при его отсутствии; к 50-летнему возрасту у 40–50% больных СД возникает по меньшей мере одно из сердечно-сосудистых осложнений. ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно как безболевая ишемия миокарда вплоть до безболевых инфарктов [52]. ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма. При ИБС на фоне СД быстрее развивается застойная сердечная недостаточность, в т. ч. после инфаркта [46]. Ускоренное прогрессирование бляшки, несмотря на медикаментозную терапию, диктует необходимость агрессивной антиатеросклеротической стратегии применения статинов у пациентов с СД [22]. Большинство больных СД погибают от сердечно-сосудистых осложнений, которые занимают ведущее место среди причин смерти. Сочетание СД и ИБС неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии [31].

Как следует из таблицы 6.6, 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.

Таблица 6.6 – Причины смерти больных БИМ

Причины смерти	Группы больных		
	1-я (n=35)	2-я (n=37)	3-я (n=36)
Фатальный инфаркт миокарда	4(11,4%)	4(10,8%)	2(5,6%) <sup>1)2)</sup>
Желудочковые нарушения ритма	5(14,3%)	5(13,5%)	4(11,1%)
Внезапная аритмическая смерть	3(8,6%)	3(8,1%)	2(5,6%)
Всего	12(34,3%)	12(32,4%)	8(22,2%) <sup>1)2)</sup>

Примечание. <sup>1)</sup> - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; <sup>2)</sup> - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

#### 6.4. Качество жизни больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа

Показатели качества жизни у больных существенно отличались от здоровых (см. табл. 6.7).

Таблица 6.7 – Показатели качества жизни в зависимости от проводимого лечения через год наблюдения шкала (SF-36)

Шкалы	Группы больных			Здоровые
	1-я	2-я	3-я	
ПРФФ	74,0±1,22 <sup>4</sup>	76,2±1,70 <sup>234</sup>	81,1±1,21 <sup>14</sup>	91,1±2,60
ПФФ	72,8±1,11 <sup>4</sup>	74,5±2,56 <sup>34</sup>	79,3±1,30 <sup>14</sup>	80,2±1,30
ПБ	61,2±1,70 <sup>4</sup>	53,1±1,08 <sup>44</sup>	46,4±1,38 <sup>14</sup>	31,0±1,07
ПОЗ	63,2±2,09 <sup>4</sup>	68,3±2,34 <sup>24</sup>	71,2±1,81 <sup>14</sup>	81,4±2,34

## Продолжение таблицы 6.7

ПЖ	$40,6 \pm 2,24^4$	$45,4 \pm 1,20^{34}$	$50,4 \pm 2,66^{14}$	$71,3 \pm 2,12$
ПСФ	$72,1 \pm 1,31^4$	$76,7 \pm 1,16^{24}$	$78,5 \pm 1,30^1$	$79,8 \pm 1,07$
ПРЭФ	$64,7 \pm 1,17^4$	$67,5 \pm 1,77^{34}$	$70,5 \pm 1,18^{14}$	$78,2 \pm 1,20$
ППЗ	$72,5 \pm 1,06^4$	$74,2 \pm 1,24^4$	$73,4 \pm 1,50^4$	$81,2 \pm 1,30$

Примечания:

1. Аббревиатуры: 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;

2. <sup>1)</sup> - различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2)</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; <sup>3)</sup> – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; <sup>4)</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

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) [16, 25]. 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.

## 6.5 Побочные/нежелательные эффекты лечения БИМ у больных СД 2-го типа

Считается, что у больных с ИБС в сочетании с СД или при БИМ на фоне СД, триметазидин может быть эффективным и безопасным дополнением к любому антиангинальному препарату с гемодинамическим действием [196]. В основе антиишемического действия триметазидина лежит его способность повышать синтез аденоzinтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного перераспределения метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь – окисление глюкозы [267]. Описаны единичные случаи непереносимости триметазидина. Специфических нежелательных эффектов у препарата нет.

Вместе с тем, при использовании ИНБГТ возможно развитие тахикардиального синдрома как результат физиологической реакции организма на гипоксию [54, 79, 80]. Такие случаи являются нередкими и встречаются у каждого 4-5 пациента независимо от возраста и имеющейся патологии. Формирование долгосрочной адаптации к гипоксии позволяет избежать в последующем таких эпизодов [7-8]. Этот момент является важным, поскольку для диабетического поражения сердца является характерным синусовая тахикардия, чаще всего без видимой причины, устойчивая к воздействию БАБ. В последующем, после формирования адаптации, тахикардиальный синдром регressирует. При этом не требуется применение препаратов, обладающих ритмозамедляющими свойствами.

Как следует из таблицы 6.8, именно наличие/появление тахикардии было присуще пациентам 2-ой и 3-ей групп, которые и получали сеансы ИНБГТ.

Таблица 6.8 – Побочные/нежелательные явление

<b>Побочные/нежелательные явление</b>	<b>Группы больных</b>		
	<b>1-я (n=35)</b>	<b>2-я (n=37)</b>	<b>3-я (n=36)</b>
Транзиторная тахикардия	-	5(13,5%)	6(16,7%)
Головная боль (нитраты)	13(37,1%)	2(5,4%) <sup>1</sup>	2(5,6%) <sup>2</sup>
Аллергические явления	2(5,7%)	1(2,7%)	1(2,8%)
Артериальная гипотензия	2(5,7%)	5(13,5%) <sup>1</sup>	5(13,9%) <sup>2</sup>
Нитратная толерантность	11(31,4%)	5(13,5%) <sup>1</sup>	4(11,1%) <sup>2</sup>

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к численности больных в каждой из групп на начало исследования;

2. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Нитратная головная боль была присуща 37,1% больных 1-ой группы, а в группах 2 и 3 – 5,4 и 5,6% соответственно. Это обусловлено как более низкой частоте приема нитратов, так и позитивным воздействием прерывистой гипоксии не только на состояние артериального кровотока, но и венозного, в т.ч. интрацеребрального. В группах с ИНБГТ было достоверно больше эпизодов гипотензии, что и обусловлено вазодилатирующим эффектом прерывистой гипоксии [21; 227], которая потенцировалась базисными классами антигипертензивных препаратов. Следует отменить, что в группах с ИНБГТ было достоверно меньше лиц с нитратной толерантностью, что обусловлено основным эффектом прерывистой гипоксии по отношению к синтезу эндотелиальными клетками артерий оксида азота – естественного вазодилататора [264].

## **6.6 Прогноз у больных БИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа**

Известно, что возникновение БИМ, в особенности при сочетании БИМ с классической стенокардией напряжения, является прогностически неблагоприятным фактором и судьба практически здоровых людей с указанным феноменом, мало отличается от больных с клинически проявляющейся ИБС. Вместе с тем, считается, что БИМ является независимым/самостоятельным маркером неблагоприятного прогноза у больных СД 2-го типа [237]. Выявление БИМ у больных с клинически явной ИБС также отягощает прогноз по сравнению с пациентами, у которых она не регистрируется. При этом отмечено, что с увеличением длительности безболевой ишемии, а также с нарастанием глубины снижения сегмента ST, выявляемых при суточном мониторировании ЭКГ, у больных ИБС отчетливо прогрессирует риск развития серьезных осложнений уже в ближайшее время [240]. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у больных с суммарной продолжительностью безболевой ишемии при суточном мониторировании ЭКГ более 60 мин. за сутки. Ангиографически при такой продолжительности ишемических эпизодов в 3-7 раз чаще, чем при менее длительной ишемии, выявляются признаки трёхсосудистого поражения или основного ствола левой коронарной артерии.

Как следует из таблицы 6.9, 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 относится: 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%). Как видим, наименьшая частота событий наблюдается в группе 3.

Таблица 6.9 – Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза кардиоишемического синдрома

<b>Маркеры неблагоприятного прогноза</b>	<b>Группы больных</b>		
	<b>1-я (n=35)</b>	<b>2-я (n=37)</b>	<b>3-я (n=36)</b>
Увеличение суточного количества и продолжительности эпизодов БИМ	6(17,1%)	6(16,2%)	3(8,3%) <sup>23</sup>
Появление БИМ вне связи с появлением болевых приступов стенокардии	3(8,6%)	3(8,1%)	1(2,8%) <sup>23</sup>
Появление/увеличение численности желудочковых экстрасистол высоких градаций	4(11,4%)	3(8,1%)	1(2,8%) <sup>23</sup>
Синусовая тахикардия, резистентная к БАБ	5(14,3%)	4(10,8%)	2(5,6%) <sup>23</sup>
Появление «новых» патологических зубцов Q (QS) на ЭКГ	3(8,6%)	1(2,7%) <sup>1</sup>	-
Появление нарушений локальной сократимости миокарда по типу «гипокинеза» или «акинеза»	2(5,7%)	3(8,1%)	2(5,6%)

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к численности больных в каждой из групп на начало исследования;

2. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Отдельными клиническими факторами, влияющими на кардиальный прогноз, являются следующие (см. табл. 6.10).

Таблица 6.10 – Влияние отдельных клинических факторов на кардиальный прогноз у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1-я группа												
0,10 0,32	0,09 0,45	0,50 0,03	0,53 0,02	0,21 0,08	0,44 0,03	0,19 0,14	0,60 0,01	0,25 0,06	0,29 0,07	0,54 0,03	0,08 0,32	0,54 0,02
2-я группа												
0,09 0,87	0,03 0,23	0,15 0,13	0,40 0,03	0,48 0,02	0,21 0,08	0,31 0,05	0,40 0,03	0,07 0,44	0,29 0,13	0,20 0,08	0,06 0,60	0,34 0,04
3-я группа												
0,09 0,88	0,03 0,23	0,14 0,15	0,47 0,03	0,49 0,02	0,19 0,08	0,33 0,06	0,41 0,04	0,05 0,46	0,31 0,11	0,22 0,06	0,07 0,58	0,34 0,04

Примечания:

1. в верхней части каждой клеточки представлена величина критерия W, а в нижней – уровень достоверности p;

2. 1 – пол, 2 – возраст, 3 – длительность БИМ, 4 – сочетание БИМ с болевыми эпизодами стенокардии, 5 – частота неосложненных гипертензивных кризов, 6 – наличие других микрососудистых осложнений диабета, 7 – длительность БИМ, 8 – функциональный класс стабильной стенокардии, 9 – функциональный класс ХСН, 10 – преимущественно ночная гипертензия, 11 – выраженность периферического сосудистого спазма, 12 – гиперсимпатикотония, 13 – желудочковые нарушения ритма.

В 1-ой группе: длительность БИМ, сочетание болевых и безболевых эпизодов, функциональный класс стабильной стенокардии, выраженность ОПСС, 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.

К факторам, оказывающим влияние на кардиальный прогноз и длительность жизни относятся: учащение и увеличение продолжительности БИМ, появление у больным БИМ после болевых приступов стенокардии, появление зон гипо-/акинеза по данным ЭхоКГ, тахикардиальный синдром, прогрессирующий характер стабильной стенокардии, желудочковые нарушения ритма, появление патологических зубцов Q на ЭКГ (табл. 6.11).

Таблица 6.11 – Показатель влияния (D) и уровень достоверности (pD) влияния некоторых факторов на кардиальный прогноз и продолжительность жизни у больных БИМ на фоне СД 2-го типа

Показатели	D	p D
Учащение и увеличение продолжительности БИМ	4,9	0,001
Появление у больных с БИМ болевых приступов стенокардии	4,2	0,02
Дилатация левого предсердия	1,3	0,24
Зоны акинеза по данным ЭхоКГ	4,1	0,03
Зоны гипокинеза по данным ЭхоКГ	4,5	0,02
Увеличение Q-T	2,6	0,08
Тахикардиальный синдром	3,9	0,04
Нитратная толерантность	0,2	0,45
Диастолическая дисфункция левого желудочка	1,7	0,13
Прогрессирование стенокардии	3,8	0,04
Желудочковые аритмии высоких градаций	3,4	0,04
Достижение целевых цифр АД	1,9	0,08
Появление патологических зубцов Q на ЭКГ	6,3	0,002

Включение к комплексную длительную лечебную программу гипокситерапии и метаболитотропного препарата триметазидин позволило повысить суммарную эффективность лечения, при этом их целесообразно использовать в комбинации с ИАПФ/картаном, БАБ, статином и антиагрегантом. Предложенное комбинированного лечение позволяет снизить частоту госпитализаций по причине дестабилизации стенокардии, безболевого инфаркта миокарда, осложненных гипертензивных кризов, нарушений ритма сердца, снизить частоту фатального инфаркта миокарда, желудочковых аритмий и внезапной аритмической смерти и оптимизировать некоторые параметры качества жизни и частоту нежелательных явлений (нитратная головная боль, нитратная толерантность), а также улучшить прогноз.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические признаки стенокардии напряжения у 40,7% больных появились одновременно с БИМ, признаки которой были установлены при суточном мониторировании 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%). Нарушения ритма у такой категории больных является следствием не только ишемии, но и негативного влияния миокардиального метаболизма, в том числе и по влиянию на функцию синусового узла. Постоянная тахикардия и нередко отсутствие эффекта от терапии БАБ, являются косвенными признаками, указывающими как на формирования диабетической нейропатии, так и нарушения метаболизма синусового узла. Весьма важным является одышка при физической нагрузке и/или утомляемость (33,3%), которые могут являться признаками ХСН. Наряду с одышкой часто предъявляемой жалобой является утомление (утомляемость). У обследованной категории больных преобладали жулудочковые нарушения ритма у 22,2%, либо сочетание вентрикулярных и суправентрикулярных экстрасистол у 30,6% больных. Весьма интересным является снижение амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях, которые могут отражать либо тяжесть атеросклеротических изменений, либо

являться следствием перенесенного в анамнезе безболевого инфаркта миокарда.

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ показал, что у 35,2% больных имела место транзиторная депрессия сегмента ST, у 26,8% – косонисходящая и у 14,8% – горизонтальная депрессия сегмента ST. Частота инверсии (негативизации зубца Т) имела место в 10,2% случаев.

Имел место тахикардиальный синдром с максимальной суточной частотой 129,3 уд./мин. При этом, депрессия сегмента ST регистрировалась при частоте 99,2 уд./мин., т.е. ишемия была частота-зависимая. Суточная продолжительность ишемии составила 85,6 минут, а глубина зубца Т 2,4 мм.

У больных, в отличие от здоровых было установлено снижение суммарной мощности спектра в основном в области низких частот, менее выраженное угнетение в области высоких на фоне преобладания активации симпатической составляющей сердечного ритма и существенного угнетения парасимпатической. Изучение морфофункциональных показателей сердца по результатам ЭхоКГ показало, что у больных развивается умеренная левосторонняя атриодилатация. Установлены достоверно увеличенные величины КДР ЛЖ при неизменных величинах его КСР. Имело место увеличение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. При этом показатели систолической функции ЛЖ были сохранными (ФВ ЛЖ и  $\Delta S$ ) и не имели достоверных отличий от группы здоровых. 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%. У 79,6% больных имела место концентрическая ГЛЖ. Фибрилляция предсердий имела место у 20,4% больных, частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (у 36,1%), групповая желудочковая экстрасистолия (у 37,9%) и так называемая «ранняя» (у 55,6%).

У больных имело место преобладание ночных цифр давления над дневными с более высоким пульсовым АД. При типировании суточных

кривых колебания 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. Величина АД у представителей 1-ой и 2-ой групп статистически достоверно различалась с группой здоровых и составила 9,8 мм рт.ст.

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 на 10,6% встречалась загрудинная локализация боли с классической стенокардитической локализацией. У них же, на 8,8% чаще имела место связь появления боли с физической нагрузкой. 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. Одышка на 8,6% чаще беспокоила женщин. Как оказалось, суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия 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 было чаще у мужчин (на 7,9%), как, впрочем, и блокада левой ножки (на 10,6%). У 60% мужчин и 30,2% женщин имели место признаки ГЛЖ. Патологические зубцы Q зарегистрированы у 14,5% мужчин и 9,4% женщин. Напомним, что в исследование были включены пациенты без наличия инфаркта миокарда в анамнезе. Из этого следует, что появление данной патологии ассоциировано с безболевыми инфарктами миокарда. Низковольтная ЭКГ на 19,7% чаще встречалась у женщин, что является отражением у них как тяжелого диффузного интерстициального процесса (фиброза, кальциноза), так и диффузным снижением сократительной способности левого желудочка. Синусовая аритмия у женщин была на 47,8% чаще, чем у мужчин, что, по нашему мнению, связано с нарушением электрофизиологических процессов в синусовом узле под воздействием болевой/безболевой ишемии. У 52,7% мужчин и 39,6% женщин в покое имела место тахикардия, что является отражением феномена «сердечной денервации» и является одним из клинических проявлений диабетической кардиомиопатии. Горизонтальная депрессия сегмента 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 Т. В тоже время, косонисходящая депрессия сегмента ST встречалась одинаково часто у мужчин (27,3%) и женщин (26,4%).

У мужчин на 1,24 минуты дольше наблюдалось 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 частота сердечных сокращений, 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.

У мужчин в отличие от женщин были большие диастолические размеры левого желудочка, конечный систолический объем, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, что указывает на более грубые органические изменения сердца именно у мужчин. 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 ГЛЖ (межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка), так же на 16,4% признаки диатолической дисфункции ЛЖ. При этом наиболее частым вариантом у мужчин в отличие (на 17,7%) от женщин был релаксационный тип. Псевдонормальный 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.

У мужчин частая суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия 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%). Полученные ранее данные подтверждаются и довольно высокой частотой встречаемости у мужчин жизнеопасных нарушений ритма. Так класс 3 у них на 4,4% был чаще женщин, а класс 4А – на 10,5%.

У женщин дневные показатели систолического АД превосходили аналогичные у мужчин. У мужчин речь может идти о преимущественно

«дневном» варианте гипертензии с высоким диастолическим давлением, которое в свою очередь является отражением выраженного периферического сосудистого спазма. Напротив, у женщин имела место преимущественно «ночная» гипертензия. Как оказалось, у подавляющего числа пациентов имел место тип кривой с недостаточным ночных 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 ночных значениями давления. Данные демонстрируют статистически достоверное преобладание ОПСС у мужчин по сравнению с женщинами.

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 у больных БИМ при СД 2-го типа 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, что может рассматриваться с позиции прогрессирования атероматозного процесса. 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 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 антиангиального 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, что по-видимому обусловлено на первых этапах лечения присутствием тахикардиального синдрома как реакции на воздействие гипоксии. 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 тенденционально 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, что нами расценивается в качестве ишемических проявления транзиторного нарушения проводимости. ГЛЖ встречалась в каждом 3-м случае, но если в группе 1 ее частота нарастала, то в группе 2

имела тенденцию к снижению, а в группе 3 – достоверное уменьшение. Частота патологических зубцов Q в группе 1 достоверно увеличилась, что свидетельствует в пользу переносимых миокардиальных инфарктов (болевых или безболевых). 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 ФП в группе 1 в finale исследования была достоверно выше, чем при исходном, в группе 2 имелась тенденция роста и в группе 3 динамики не отмечено. Частота отрицательных зубцов Т 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 Т 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. Напротив, частота косонисходящей депрессии снижалась более активно, что обусловлено, по нашему мнению, не только уменьшением ишемических изменения на ЭКГ, но и явлений перегрузки желудочков давлением. Аналогичная направленность изменений имела место и транзиторная депрессия, имеющая исключительно «ишемическое» происхождение. Изменение негативного зубца Т было менее активным и наблюдалось оно наиболее активно в группе, начиная со 2-го этапа наблюдения. В группе стандартного лечения практически все показатели вариабельности сердечного ритма 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.

По результатам анализа можно судить о том, что у представителей 2-ой, но в большей степени 3-ей группы, происходят изменения, которые с одной стороны указывают на повышение суммарной мощности ритма сердца, а, с другой, на постепенное (в большей степени в 3-й группе, в меньшей во 2-ой) возрастание вагусных влияния на ритм, что суммарно приводило к 3-му этапу исследований к относительному «выравниванию» активности симпатической / парасимпатической составляющей сердечного ритма.

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 размерах по сравнению с исходными данными. В группе 2 имела место тенденция увеличения размеров предсердия при отсутствии динамики в группе 3. КДР ЛЖ в группах 2 и 3 не менялся, а в группе 1 имел тенденцию к снижению. Напротив, КДО ЛЖ в группе 3 не изменялся, а в группе 1 увеличился. В группе 2 такое увеличение было тенденционным. КСО ЛЖ в группе 1 тенденционно увеличился, а в группах 2 и 3 остался без изменений. Если в группе 1 и 2 толщина межжелудочковой перегородки тенденционно увеличилась, что в группе 3 – регрессировала. Индекс массы миокарда ЛЖ в группе 1 имел тенденцию к росту, в группе 2 – не изменился, а в группе 3 – тенденционно снизился. Величина ФВ ЛЖ не имела существенных отличий между этапами в группах 2 и 3, а в группе отмечено достоверное снижение. Процент передне-заднего укорочения ЛЖ не претерпел существенных изменений.

Вместе с тем, определенные морфологические изменения сердца на протяжении годичного периода времени произошли. Так, 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 МЖП, так и ЗСЛЖ. 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.

Все методы лечения приводили к исчезновению частой суправентрикулярной экстрасистолической аритмии, 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. 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, что указывает на эффект периферической вазодилатации, которая, по нашему мнению, обусловлена феноменом прерывистой гипоксии и активацией продукции оксида азота сосудистым эндотелием. В группе 3 достигнуты еще более низкие значения, чем в группах 1 и 2. Однако это касается только систолического АД. При анализе частоты разных типов суточной вариабельности давления оказалось, что в группе 1 имел место достоверный прирост частоты Dipper-типа, хотя интенсивность прироста в группе 2 по сравнению с группой 1 на 3-м этапе была двукратной. Максимальное число Dipper 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, что обусловлено значительной реакцией гипокситерапии на синтез эндогенного оксида азота и мощной вазодилатацией, приведшей к системного чрезмерному понижению давления. В последующем, на поддерживающих режимах ИНБГТ в результате наступившей адаптации к гипоксии такие эпизоды чрезмерного снижения АД не наблюдались. 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 ОПСС по сравнению с группой наблюдения, не получавшая такого лечения.

На фоне лечения прирост пробы Вальсальвы в 1-й группе был недостоверный на 0,23, а во 2-й – статистически значимым – на 0,47, а в 3-й группе – 0,55. При этом величина на 2-м этапе во 2-й 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-й 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-й группе полученные результаты были идентичными группе контроля и не имели достоверных отличий от здоровых. Различия в 1-й 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. Прирост величины АД на фоне лечения между 1-м и 3-м этапами обследования составил 3,0, 5,5 и 7,4 соответственно. Максимальный прирост данного показателя отмечен у представителей 3-й группы, хотя и между 3-м этапом лечения и здоровыми имели место достоверные различия.

Оценивание эффективности годичного лечения показало, что в группе 1 отсутствует очень хорошие результаты. 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 (БАБ,

антагонисты кальция, антиагреганты, триметазидин); во 2-ой группе (БАБ, антиагреганты, ИНБГТ, триметазидин); в 3-ей группе (БАБ, антиагреганты, триметазидин, ИНБГТ). Наиболее «удачными» комбинациями кардиотропной терапии с точки зрения эффективности лечебных мероприятий для 1-ой группы была (ИАПФ/сартан, БАБ, антиагрегант, статин, антагонист кальция или нитрат); для 2-ой группы (ИАПФ/сартан + БАБ + антиагрегант + статин + ИНБГТ) и для 3-ей (ИАПФ/сартан + БАБ + антиагрегант + статин + триметазидин + ИНБГТ).

Основными причинами госпитализации больных явились: дестабилизация стенокардии (25,7; 18,9; 11,1% соответственно в группах 1, 2 и 3); болевой инфаркт (14,3; 13,5; 13,9% соответственно в группах 1, 2 и 3); осложненный гипертензивный криз (20,0; 10,8; 11,1% соответственно в группах 1, 2 и 3); аритмии (20,0; 10,8; 8,3% соответственно в группах 1, 2 и 3).

Основными причинами смерти больных были фатальный инфаркт миокарда, желудочковые аритмии и внезапная смерть аритмического генеза. 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.

К факторам, оказывающим влияние на кардиальный прогноз и длительность жизни относятся: учащение и увеличение продолжительности БИМ, появление у больным БИМ после болевых приступов стенокардии, появление зон гипо-/акинеза по данным ЭхоКГ, тахикардиальный синдром, прогрессирующий характер стабильной стенокардии, желудочковые нарушения ритма, появление патологических зубцов Q на ЭКГ.

## 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 Т

(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 тахикардии на ЭКГ и пароксизмов ФП, признаками диастолических нарушений левого желудочка, преимущественно дневным типом АГ с высокими значениями ОПСС 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 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).

4. Длительное комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение более эффективно, чем только медикаментозное и только ИНБГТ, оказывало влияние на частоту и продолжительность ангиальных и безболевых приступов, частоту суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений сердечного ритма преимущественно 1-3 классов, признаков дилатации левого предсердий, 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, снижение ОПСС, 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 безболевой 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, вароженность ОПСС, 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, суточное мониторирование ЭКГ 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 5x5x5 заключается разных «точках приложения воздействия» и наличия феномена взаимного потенцирования кардиологических эффектов. «Точной приложения» воздействия триметазидина является влияние на процессы миокардиального метаболизма, превентирующие возникновения инфаркта, усугубление процессов миокардиального ремоделирования и развитие ХСН. «Точной 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 нормокислического 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% О<sub>2</sub> на первой ступени, затем с 14 об% О<sub>2</sub> на второй, а при удовлетворительной переносимости (при сатурации кислорода крови более 86%) – с 12 об% О<sub>2</sub>. на третьей ступени. Нормокислический 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. Продолжительность гипоксической экспозиции (в маске) не должна превышать 5 минут, с паузой нормокислической 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. Тахикардиальный 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.

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 тахикардиальным синдромом, резистентным к БАБ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
БАБ	– бета-адреноблокаторы
БИМ	– безболевая ишемия миокарда
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗСЛЖд	– задняя стенка левого желудочка в диастолу
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИНБГТ	– интервальная нормобарическая гипокситерапия
КДО	– конечно диастолический объем
КСО	– конечно систолический объем
КДР	– конечно диастолический размер
КСР	– конечно систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
МЖПд	– межжелудочковая перегородка в диастолу
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ОТС	– относительная толщина стенки
СД	– сахарный диабет
ФВ	– фракция выброса
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
М	– среднее значение
m	– ошибка среднего значения
р	– критерий достоверности

r – коэффициент корреляции

$\Delta S$  – процент укорочения переднезаднего размера левого желудочка

$\chi^2$  – критерий хи-квадрат

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдурахманова, А. И. Безболевая ишемия миокарда / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, Г. Б. Сайфуллина / Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, Вып. 6. – С. 103-114.
2. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11. – С. 5-8.
3. Агеев, Ф. Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (диастолической сердечной недостаточности) / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.79, №5. – С. 297-299.
4. Актуальные вопросы эндокринологии в терапевтической практике: рук. для врачей / М. Н. Калинкин, Л. В. Шпак, Ю. А. Волкова и др. // Тверь: Фактор и К, 2014 . – 698 с.
5. 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.
6. 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.
7. Александров, Ан.А. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке / Ан. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 53-60.
8. 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. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса

/ М. Н. Алексин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.

10. Алиева, А. М. Вариабельность сердечного ритма в оценке клиникофункционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 42-55.

11. 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.

12. 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.

13. Аметов, А. С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, И. О. Курочкин, А. А. Зубков // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2014. – №13. – С. 943-958.

14. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – 3-е изд., перераб. и доп. // А. С. Аметов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 350 с.

15. 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.

16. Аронов, Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. П. Зайцев // Кардиология. - 2002. - №5. - С. 92-95.

17. Артериальная гипертензия [Текст] / под. ред. В. Зидека, пер. с нем. под ред. Д. А. Аничкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 206 с.

18. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Гаяви, О. Ю. Михопарова, О. Б. Ощепкова, Э. Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, прил. 1. – С. 78-81.

19. 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.
20. Артериальная гипертензия: учеб. пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.
21. Асанов, Э. О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / Э. О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – №2. – С. 191-194.
22. Аскеров, М. М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М. М. Аскеров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. - Том 8, №2. – С. 4-8.
23. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - № 1. - С. 10-15.
24. Бабий, Л. Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Л. Н. Бабий, Н. П. Строганова, Ю. О. Хоменко // Український кардіологічний журнал. – 2017. - №3. – С. 20-26.
25. 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.
26. Баринов, А. Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение / А. Н. Баринов, М. В. Новосадова // Фарматека. – 2010. – №12. – С. 55-61.
27. Безболевая ишемия миокарда: особенности диагностики и лечения/ И. П. Татарченко, Г. Е. Бриль, А. Г. Мордовина и др. / Пенза, 2011.– 174 с.
28. Белеленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход / Ю. Н. Белеленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 4. – С. 162–164.

29. Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.
30. Беловол, А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А.Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоровье Украины. – 2014. – №3 (27). – С. 28-29.
31. Бенца, Т.М. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / Т. М. Бенца // Ліки України. – 2017. - №4(210). – С. 26-32.
32. 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.
33. Бова, А. А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? / А. А. Бова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №1 (20). – С. 113-125.
34. Бокарев, И. Н. Сахарный диабет : рук. для врачей / И. Н. , В. К. Великов, О. И. Шубина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 394 с.
35. Бокерия, Л. А. Особенности статистики службы сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в РФ / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Здравоохранение. – 2013. – Т. 5. – С. 22–32.
36. 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.
37. Болтач, А. В. Безболевая ишемия миокарда / А. В. Болтач, М. А. Лис // Журнал ГрГМУ. – 2007. – №4. – С. 110-117.
38. Бондарь, И. А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным

диабетом 2 типа / И. А. Бондарь, А. А. Демин, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 41–43.

39. Борисов, Л. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Л. А. Борисов // Медицинская статистика и оргметодработка в учреждениях здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 65-70.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью серца / И. Н. Ворожцова, О. В. Будникова, С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева // Siberian Medical Journal. – 2018. - №33(1). - С. 31-36.

46. Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №4. – С. 59-64.

47. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - № 4. - С. 96-98.

48. 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.

49. Галстян, Г. Р. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии / Г. Р. Галстян, М. Ю. Гиляров // Сахарный диабет. – 2016. - №19(3). – С. 229-236.

50. 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.

51. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, и др. // Здоровье и образование в ХХІ веке. – 2016. – Vol. 18 (№2). – С. 25-30.

52. Гемодинамические особенности и структурно-функциональные нарушения у лиц с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия микроальбуминурии / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, Д. К. Милославский, И. В. Шуть / Медицина сьогодні і завтра. – 2014. - №4(65). – С. 59-64.

53. Герус, А. Ю. Особенности вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Герус, А. Н. Флейшман // Вестник

НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – №8 (выпуск 1). – С. 96-100

54. Глазачев, О. С. Технологии коррекции психофизиологических функций и повышения резерва человека: реализация принципов адаптационной медицины / О. С. Глазачев // Вестник международной академии наук. - 2013. - №1. – С. 45-54.

55. Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. - №3(279). – С. 21-24.

56. Голухова, Е. З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Е. З. Голухова, А. З. Мустафева // Креативная кардиология. – 2013. - №2. – С. 46-52.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорецкий // Днепропетровск, 2005. - 200 с.

61. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 344 с.

62. 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.
63. Дедов, И. И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2015. – №18 (1S.) – С. 1–112.
64. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18, №3. – С. 5-22.
65. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. - №19(2). – С. 104-112.
66. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет.- 2017. - №20(1). – С. 13-41.
67. Денисова, А. Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете: обоснование выбора терапии / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова // Курортная медицина. – 2016. – №2. – С. 26-30.
68. Денисова, А. Г. Структурно-функциональное ремоделирование при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. – №3. – С. 46-51.
69. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией / П. Х Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С.10-13.

70. 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.

71. Драпкина, О. М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (1). – С. 62-65.

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

73. Значимость эндотелиальной дисфункции артерий в обосновании миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №1. – С. 33-39.

74. 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.

75. Ефремова, О. Н. Оценка нарушений и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ефремова, Н. А. Хорошаева, В. И. Прекина, М. В. Есина и др. // Медицинский альманах. – 2014. – №5. – С. 131-134.

76. Иванов, Г. Г. Новые методы электрокардиографии / Г. Г. Иванов, С. В. Грачев, А. Л. Сыркин – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.

77. Игнатенко, Г. А. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция у молодых больных гипертонической болезнью и стабильной стенокардией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2016. - №4. - С. 26-29.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. Ишемическое преокондиционирование и возможности гипокси-гиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.

82. 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.

83. Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология.– 2011.– № 1.– С. 78–90.

84. Кардиоваскулярные осложнения при нарушении углеводного обмена: факторы риска в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Денисова, О. И. Морозова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – №10 (1). – С. 17-21.

85. Кардиоваскулярные синдромы при сахарном диабете/ И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова / Пенза, 2011.– 179 с.

86. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
87. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 800 с.
88. Кардиопротективная терапия у больных безболевой ишемией миокарда в условиях кардиометаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, А. С. Дзюбан, И. В. Мухин и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №1. – С. 55-61.
89. Кардиореабилитация [Текст] : практ. рук. / пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. - М.: Логосфера, 2012. - 328 с.
90. Карпов, Ю. А. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа: оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2005. - №19. - С. 1238-1240.
91. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 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.
92. Касаткина, С. Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // Fundamental research. – 2011. – № 7. – С. 248-252.
93. Кинощенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К. Ю. Кинощенко, Н. Е. Мищук // Лики Украины. – 2017. - №8(214). – С. 50-58.
94. Кисляк, О. А. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений / О. А. Кисляк, Т. О. Мысляева, Н. В. Малышева // Кардиология. - 2008. - № 1. – С. 45-149.
95. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Белялова. – 4–е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 127 с.

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

97. Клинико-функциональные показатели в оценке пульскорrigирующей терапии при ишемической болезни сердца / Н. В. Позднякова, И. П. Татарченко, А. Г. Мордовина и др.// Функциональная диагностика. – 2013. – №3. – С. 20-25.

98. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Денисова, О. И. Морозова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – №2, том 61.– С. 21-27.

99. 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.

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

101. Кобалава, Ж. Д. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности – место торасемида пролонгированного высвобождения / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Кардиология. - 2014. – №54 (4). – С.69-77.

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

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

104. 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.

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

106. Комаров, А. Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А.Илющенко [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 1. – С. 4–14.

107. Кондратьева, Л. В. Статины - обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа / Л. В. Кондратьева // Лечащий врач. - 2013. - №3. – С. 12-18.

108. 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.

109. Коркушко, О. В. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації). - К.: 2010. - 30 с.

110. Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - №3. – С. 20-25.

111. Кошля, В. И. Безболевая ишемия миокарда при сахарном диабете 2 типа / В. И. Кошля, А. В. Мартыненко // Запорожский медицинский журнал. – 2015. - №6(93). – С. 88-92.

112. К патогенезу артериальной гипертонии при сахарном диабете 2 типа / В. С. Волков, Е. В. Руденко, С. А. Роккина, О. Б. Поселюгина // Сахарный диабет. – 2011. - №2. – С. 53-55.

113. Кратнов, А. Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа / А.Е. Кратнов, О.Е. Сергеева // Клиническая медицина. - 2011. - № 5. - С.41-43.

114. Кратнов, А. Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 тип / А. Е. Кратнов, Е. В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №2. – С. 58-62.

115. Кузнецова, И. Г. Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете 1 типа / И. Г. Кузнецова, Т. Л. Настаушева, В. П. Денисенко, В. С. Григорьев и др. // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С. 10-14.

116. Кушнаренко, Н. Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнаренко, А. В. Говорин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(5) – С. 482-487.

117. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой хронической сердечной недостаточности (2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 37–48.

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

119. Мамедов, М. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика / М. Н. Мамедов, Б.У. Марданов, Е. Н. Дудинская // М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. – 106 с.

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

121. 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.

122. Машина, Т. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т. В. Машина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – №4. – С. 43–52.

123. Миокардиальная ишемия у больных сахарным диабетом: значимость вазомоторной дисфункции артерий / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки. – 2015. – №1 (33). – С. 65-77.

124. Михалева, Т. В. Структурно-функциональное состояние миокарда при фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка сердца / Т. В. Михалева // Український кардіологічний журнал. – 2014. - №4. – С. 102-110.

125. 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.

126. Мордовина, А. Г. Клинико-функциональная оценка кардиопротективных эффектов блокаторов ангиотензиновых рецепторов первого и второго поколения при сахарном диабете типа 2 / Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, И. П. Татарченко// Функциональная диагностика. – 2012. – №3. – С. 47-52.

127. Мохорт, Т. В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современное состояние проблемы : учеб.-метод. пособие / Т. В. Мохорт. – Минск : БГМУ, 2007. – 40 с.

128. Мрикаев, Д. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сердечной недостаточностью / Д. В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2017. - № 11 (2). – С. 145-158.

129. 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.
130. Нарушение вазомоторной функции артерий как фактор риска безболевой ишемии миокарда при сахарном диабете: диагностические возможности / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова // Функциональная диагностика. – 2013. – №3. – С. 26-32.
131. Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. - Витебск: ВГМУ, 2015. - 150 с.
132. 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, Вып. 2. – С. 47-53.
133. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации // Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов // Москва, из-во Силицея Полиграф. – 2010. - 593 с.
134. 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.
135. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 312 с.
136. 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.
137. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с безболевой ишемией миокарда / С. Д. Маянская, Д. Р. Тавкаева // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 4. — С.74—79.

138. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа / С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, М. В. Егорова и др. / Сахарный диабет. – 2019. - №22(1). – С. 25-34.

139. Першина, Е. С. Гипертрофия левого желудочка и возможности ее регресса у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа / Е. С. Першина, Т. Г. Старченко, С. Н. Коваль // Укр. Терапевтичний журнал. – 2009. - №2. – С. 90-93.

140. 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.

141. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – М.: Литерра, 2016. – 784 с.

142. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / [под ред. И.Н. Макаровой]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.

143. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / В. М. Коваленко, О. С. Сичов, М. М. Долженко та ін. // Аритмологія. – 2013. – Т. 1, №5. – С. 7–40.

144. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 3(107).

145. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э. Г. Малев, А. Р. Пшепий, Л. В. Васина и др. // Российский кардиологический журнал. -2013. - №2 (100). – С. 12–17.

146. 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.

147. 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.

148. Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. –1424 с.

149. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И. И. Дедов, В. В. Омельяновский, М. В. Шестакова, М. В. Авксентьева, В. И. Игнатьева // Сахарный диабет. – 2016. - №19(1). – С. 30-43.

150. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2018. - №21(3). – С. 144-159.

151. Сигитова, О. Н. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией / О. Н. Сигитова, Э. И. Саубанова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - №4. – С. 33-37.

152. Сіренко, Ю. М. Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2-го типу: оцінка наукових доказів / Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2012. – №5(25). – С. 46–50.

153. Связь вариабельности ритма сердца, динамики нейропатии вегетативного отдела нервной системы и изменений температурной чувствительности у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом / М. П. Морозова, С. А. Гаврилова, Е. В. Иванов и др. // Сахарный диабет.- 2019. - №22(3). – С. 233-243.

154. Сергиенко, В. А. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия; каковы перспективы в лечении? / В. А. Сергиенко, А. А. Сергиенко // Артериальная гипертензия. – 2016. - №1. – С. 17-20.

155. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н. А. Петунина, И. В. Трухин, Л. В. Трухина и д. // Сахарный диабет. – 2019. - №22(1). – С. 79-87.
156. Серебровская, Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия индуцируемый фактор / Т. В. Серебровская // Вестник МАН. - 2006. -№ 1. - С. 29-34.
157. 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.
158. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований / В. В. Салухов, Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов, Д. В. Кадин // Сахарный диабет. - 2018. – №21(3). – С. 193-205.
159. Соколов, Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 416 с.
160. 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.
161. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца / Н. Б. Амиров, Н. А. Цибулькин, А. А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 4. — С.12—19.
162. Титова, Ю. Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинерезистентности и сахарном диабете 2 типа / Ю. Ф. Титова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). - С. 1326-1329.

163. Ткачёва, О. Н. Диабетическая автономная нейропатия / О. Н. Ткачёва, А. Л. Верткин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
164. 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.
165. Уксула Вилкенсхоф, Ирмтраут Крук Справочник по эхокардиографии. – М.: Медицинская литература, 2009.-240 с.
166. Шахбазиди, Г. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации / Г. Шахбазиди, Д. Д. Дунаева, Г. И. Гордеева // Крымский терапевтический журнал. – 2006. - №2. – С. 62-66.
167. Электрическая нестабильность миокарда при диастолической сердечной недостаточности и нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, А. Г. Денисова, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки. – 2015. – №1 (33). – С. 101-111.
168. 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.
169. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова и д. // Сахарный диабет. – 2019. - 22(2). – С. 105-114.
170. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография. Пер. с англ. / Х. Фейгенбаум.– М.: Вицар, 1999.– 512 с.
171. Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова // Cardio Somatica. – 2014. – №2. – С. 31-35.

172. Харченко, Е. П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.
173. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 21–28.
174. Штегман, О. А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? / О. А. Штегман, Ю. А. Терещенко // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 82–86.
175. 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.
176. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. - Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, Suppl. 1. - S1-135.
177. Anti-albuminuric effects of the angiotensin AT1 receptor blocker telmisartan in hypertensive patients / J. C. Rodríguez-Pérez, M. A. García-Bello, A. Anabitarte-Prieto et al. // Clin. Exp. Hypertens. – 2011. – Vol. 33(8). – P. 506-510.
178. Armstrong, W. Feigenbaum's Echocardiography / W. Armstrong, T. Ryan // Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 816 p.
179. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests / P. Koytak, B. Isak, D. Borucu, et al. // Muscle & Nerve. – 2011. – Vol. 43(3). – P. 317–323.
180. Avogaro, A. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus / A. Avogaro, S.V. de Kreutzenberg, G.Fadini // Diabetes research and clinical practice. – 2008. – Vol. 82(2). – P.94–101.

181. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.
182. Carcίa-Donaire, J. A. Recent advances in the management of hypertension / J. A. Carcίa-Donaire, L. M. Ruilope // F1000 Med. Rep. – 2010. – Vol. 15, N2. – P. 19.
183. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165–166.
184. Cardiac remodeling with rhythm versus rate control strategies for atrial fibrillation in patients with heart failure: Insights from the AF-CHF echocardiographic sub-study / V. Henrard, A. Ducharme, P. Khairy [et al.] // Intern. J. Cardiology. – 2013. – Vol. 165. – P. 430–436.
185. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function / F. A. Flachskampf, T. Biering-Sorensen, S. D. Solomon et al. // JACC. – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1071–1093.
186. 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.
187. 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. 17061712.
188. Cederholm, J. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II) / J. Cederholm, S. Gudbjornsdottir, B. Eliasson, B. Zethelius et al. / J. hypertens. – 2012. – Vol.30. – P.2020–2030.
189. Chrissofolis, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissofolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, B. K. Kemp-Harper et al. // Front. Biosci. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P.1733–1745.

190. 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.
191. Dalal, J. J. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure / J. J. Dalal, S. Mishra // *Indian. Heart J.* – 2017. – Vol. 69(3). – P. 393–401.
192. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management / J. M. Pappachan, G. I. Varughese, R. Sriraman, G. Arunagirinathan // *World J. Diabetes.* – 2013. – Vol. 15, № 4(5). – P. 177–189.
193. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment / K. Trachanas, S. Kevos, S. Ideris et al. // *Hellenic J. Cardiol.* - 2014. – Vol. 55. – P. 411-421.
194. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L. Ling, P. Kistler, A. Ellims [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. –P. 2402–2408.
195. 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.
196. Dézsi, C. A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence / *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23(3). – P. e871–e879.
197. Dimitropoulos, G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus / G. Dimitropoulos, A. A. Tahrani, M. J Stevens // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 15, № 5(1). – P. 17–39.
198. 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.

199. 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.
200. 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.
201. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [et al.] // Echocardiography. – 2013.–Vol. 30. – P. 140–146.
202. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using threedimensional echocardiography [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, W. Tsang [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.
203. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // Circulation J. - 2009. - Vol. 3. - P. 411–415.
204. 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.
205. 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.
206. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31.– P. 1281–1357.
207. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / O. S. Andersen, O. A. Smiseth, H. Dokainish et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, №15. – P. 1937–1048.
208. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients / M. Fornal, R. A. Korbut, J.

Królczyk, T. Grodzicki // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2010. – Vol. 45(2–4). – P. 155–159.

209. Ferranti, S. D. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association / S. D. de Ferranti, I. H. de Boer, V. Fonseca, C. S. Fox et al. // Diabetes care. – 2014. – Vol. 37(10). – P.2843-2863.

210. Gotto, A. M. Pleiotropic effects of statins: do they matter? / A. M. Gotto, J. A. Farmer // Curr. Opin. Lipidol. - 2010. - № 10. - P. 277-284.

211. Grassi, G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / G. Grassi // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 1052-1060.

212. 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.

213. 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. – 2160–2236.

214. 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.

215. Issa, V. S. Glycaemia and prognosis of patients with chronic heart failure subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial / V. S. Issa, A. F. Amaral, F. D. Cruz, S. M. Ayub-Ferreira et al. // Am. Heart J. – 2010 – Vol. 159, N 1. – P. 90-97.

216. Hamer, M. Psychophysiological risk markers of cardiovascular disease / M. Hamer, L. Malan // Neurosci Biobehav. Rev. – 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 76-83.

217. 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.

218. 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.

219. Hypertensive myocardial fibrosis / C. Cuspidi, M. Ciulla, A. Zanchetti // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 20–23.

220. 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.

221. Fisher, V. L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V. L. Fisher, A. A. Tahrani // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2017. – Vol. 10. – P. 419–434.

222. Kones, R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization / R. Kones // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 749–774.

223. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 636–648.

224. Khoharo, H.K. QTc interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / H. K. Khoharo, A. W. Halepoto // J. Pak. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 62 (4). – P. 328-31.

225. Lang, R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux at al. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3(95). - P. 1-28.

226. 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.
227. 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.
228. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation / J. Lee, C. Shim, J. Wi [et al.] // Circ. J.– 2013. – Vol. 77. – P. 697 –704.
229. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial / S. Apostolakis, R. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 170. – P. 303–308.
230. Makrilia, M. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes / K. Makrilia, S. Liatis // J. Diabetes Res. – 2017. – Vol. 2017. – P. 89-90.
231. 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.
232. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered 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.
233. McMurray, J. J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio et al. // Eur Heart J. – 2012. – Vol.33. – P.1787–1847

234. MicroRNAs as Potential Pharmaco-Targets in Ischemia-Reperfusion Injury Compounded by Diabetes / H. Dehaini, H. Awada, A. El-Yazbi et al. // Cells. – 2019. – Vol. 8(2). – P. 12-18.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Mozaffarian, D. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: a report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett et al. // Circulation. – 2015. – Vol.131 (4). – P.29–322.
240. Rapsomaniki, E. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients / E. Rapsomaniki, A. Shah, P. Perel, et al. // Eur. Heart. J. – 2014. – Vol. 35, № 13. – P. 844–852.
241. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials / Kelly J.P., Mentz R.J., Mebazaa A., Voors A.A., Butler J., Roessig L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol.65. – P. 1668–1682.
242. 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.

243. Piarulli, F. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update / F. Piarulli, G. Sartore, A. Lapolla // Acta Diabetol. – 2013. – Vol. 50(2). – P.101–110.
244. Pinter, A. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, and M. Kollai // Autonomic Neuroscience. – 2012. – Vol. 169(2). – P.107–112.
245. Redon, J. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) / Redon J., Mancia G, Sleight P, Schumacher H. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol.59. – P.74–83.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
250. 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.

251. Rodney, A. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / A. Rodney, M. D. Hayward et al. // Engl. J. Med. – 2015. – № 372–2197.
252. Rosano, G. M. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / G. M. Rosano, C. Vitale, G. Fragasso // Amer. J. Cardiology. - 2006. - Vol. 98, № 5A. - P.14-18.
253. Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardio-vascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). / L. Ryden, PJ. Grant et al. // Eur. Heart J. – 2013. –№ 34 (39). – P. 303–587.
254. 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.
255. Shammas, R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shammas, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // Int. J. Cardiol. -2007. - № 115 (3). - P. 284-292.
256. Serhiyenko, V. A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment / V. A Serhiyenko, A. A. Serhiyenko // World. J. Diabetes. – 2016. – Vol. 15, № 9(1). – P. 1–24.
257. Standards of medical care in diabetes 2014 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37(Suppl.1). - S14-S80.
258. 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. Terezhalmey // Quintessence Int. – 2005. – Vol. 36 (2). – P.119–137.

259. Tarkin, J. M. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris / J. M. Tarkin, J. C. Kaski // Clin. Med. – 2013. – Vol. 13(1). – P. 63–70.
260. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: a pilot study / W. Puavilai, D. Laorugpongse, C. Deerchanawong [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 182–187.
261. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation / M. Akkaya, N. Marrouche, K. Higuchi [et al.] // Arch Turk Soc. Cardiol. – 2014. – Vol. 42.– P. 11–19.
262. 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.
263. The association of cardiovascular disease with impaired health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus / M. Chieng Tan, O. Chuan Ng, T. W. Wong et al. // Singapore Med. J. – 2014. – Vol. 55(4). – P. 209–216.
264. 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.
265. Tovillas-Moran, F. Cardiovascular morbidity and mortality and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients treated in primary care / F. Tovillas-Moran, E. Zabaleta-del-Olmo, A. Dalfo-Baque // Rev. Esp. Cardiol. – 2009. № 62 (3). – P. 246–254.
266. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. / N. Townsend, M. Nichols et al. // European Heart Journal. – 2015. – № 36 (40) – C. 2696–705.
267. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers / G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone et al. // Eur. Cardiol. – 2018. – Vol. 13(2). – P. 104–111.

268. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study / E. Donal, L. H. Lund, E. Oger et al. // Eur. Heart J. - 2016. – Vol. 17. – P. 106–113.
269. Zannad, F. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations - challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy / F. Zannad, J. Dallongeville, R. J. Macfadyen, M. Ruilope et al. // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2012 – Vol. 19(6). – P.1454–1464.
270. Zipes, D.P. Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / D. P. Zipes, A. J. Camm, M. Borggrefe, A. E. Buxton et al.// Circulation. – 2006. – Vol.114. – P.385–484.
271. Udelson, J. Heart failure with preserved ejection fraction / J. Udelson // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – e540–e543.
272. Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019 / G. S. Feitosa-Filho, J. M. Peixoto, J. E. S. Pinheiro et al. // Arq. Bras. Cardiol. – 2019. – Vol. 112(5). – P. 649–705.