

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

На правах рукописи

КОВАЛЬ СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПУТЕЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Игнатенко Татьяна Степановна

Донецк 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Структурно-функциональные нарушения сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД): патофизиологические и клинические особенности, принципы медикаментозной коррекции (обзор литературы)	12
1.1 Структура сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2-го типа...	12
1.2 Особенности лечения АГ у больных СД 2-го типа	14
1.3 Роль гиперволемии и задержки натрия в патогенезе АГ у больных СД 2-го типа	20
1.4 Роль других патогенетических механизмов в прогрессировании АГ у лиц с СД 2-го типа	23
1.5 Особенности клинического течения и принципы лечения АГ у больных СД 2-го типа	26
1.6 Целесообразность диуретической терапии у больных АГ и СД 2-го типа	27
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	33
2.1 Характеристика обследованных больных.....	33
2.2 Методы исследования	42
ГЛАВА 3. Ремоделирование миокарда у больных с АГ и СД 2-го типа ...	50
3.1 Структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных АГ и СД 2-го типа	50
3.2 Прогнозирование структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных АГ и СД 2-го типа	64
ГЛАВА 4. Диастолическая функция левого желудочка у больных с АГ и СД 2-го типа	68
ГЛАВА 5. Суточная вариабельность артериального давления у больных с АГ и СД 2-го типа	75

ГЛАВА 6. Динамика клинико-инструментальных и клинико-лабораторных параметров, качество жизни у больных с АГ и СД 2-го типа на фоне разных режимов диуретической терапии	83
6.1 Динамика параметров ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с АГ и СД 2-го типа на фоне разных режимов диуретической терапии	83
6.2 Динамика суточных ритмов артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, объема циркулирующей крови и плазмы на фоне разных диуретических режимов у больных АГ и СД 2-го типа	92
6.3 Динамика суточных уровней альбуминурии / протеинурии и функции почек на фоне разных диуретических режимов у больных с АГ и СД 2-го типа	101
6.4 Влияние разных режимов диуретической терапии на показатели качества жизни у больных АГ и СД 2-го типа	103
6.5 Побочные / нежелательные эффекты разных режимов диуретической терапии в период наблюдения за больными АГ и СД 2-го типа	107
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	111
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В современной литературе отмечается рост интереса к вопросам терапевтической коморбидности / мультиморбидности [26; 70; 196]. Это обусловлено высокой значимостью проблемы, ее сложностью и неоднозначностью с одной стороны и недостаточной изученностью ряда аспектов сосуществования различных заболеваний у одного пациента с другой стороны [147; 150].

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляют возможности выявления «ранних» изменений во внутренних органах и оценка их значимости в развитии артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующих заболеваний [87; 116; 203]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа и АГ взаимоотягощающие заболевания с повреждающим воздействием, направленным на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки, магистральные сосуды.

По данным разных авторов частота выявления АГ среди больных СД колеблется от 16,5 до 75 % [66; 229]. У лиц, страдающих СД 2-го типа, АГ наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с другими группами людей [14; 19; 100].

АГ в сочетании с метаболическими нарушениями при СД 2 типа [197] ускоряет развитие ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов (спазм, атеросклероз, тромбоз), обуславливая повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, снижения качества жизни, инвалидности и преждевременной смерти [33; 34; 69].

Несмотря на продолжительное изучение подходов к выбору лечебной тактики у лиц с АГ в сочетании с сопутствующими заболеваниями внутренних органов, многие аспекты этой проблемы продолжают оставаться предметом дискуссий [70; 147; 150]. Известно, что эффективность и

переносимость антигипертензивной терапии зависит от целого ряда факторов, включающих демографические показатели, образ жизни, наследственность и пр. Результаты исследований указывают на отличия в эффективности и переносимости антигипертензивной терапии у лиц с АГ при наличии различных сопутствующих состояний [3; 4; 176; 178; 181]. Таким образом, лечебная тактика у лиц с АГ и коморбидными состояниями может значительно отличаться от общепринятой при АГ [196].

Основным звеном патогенеза АГ при СД 2-го типа служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная им гиперинсулинемия [14; 19; 20; 40]. В дополнении к гиперинсулинемии и ее глюкозотоксичности выделяют ряд других механизмов, таких как блокада вазодилатирующего эффекта инсулина, которые совместно через активацию ряда механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки, усиливают, наряду с гиперсимпатикотонией, артериальный спазм [42; 43; 50; 51]. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов возрастает чувствительность рецепторов к воздействию сосудосуживающих факторов [53; 74; 81].

Степень разработанности проблемы. К хорошо изученным механизмам развития гипертензивного синдрома относятся повышение уровня ангиотензина II и активация нейрогуморальных систем (симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой). Следствием такой активации является периферическая и почечно-артериолярная вазоконстрикция, повышение чувствительности барорецепторов и активности симпатической нервной системы, стимуляция высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержка воды в организме, приводящая как к повышению объёма циркулирующей крови и плазмы (ОЦК и ОЦП), так и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [13; 15; 16; 24].

Гиперволемиа и задержка натрия являются не только механизмами формирования гипертензивного синдрома, но и факторами, способствующими видоизменению (конформации) структурно-функциональных механизмов сердца, что требует проведения соответствующей оптимизации с целью предупреждения и торможения процессов ремоделирования миокарда у больных АГ и СД 2-го типа [92]. В этом контексте, заслуживает внимание применения у такой категории больных петлевого диуретика продленного действия торасемида, обладающего постоянством концентрации в крови и доказанными антифибротическими свойствами, что представляется важным с позиции как кардиосклеротических, так и нефросклеротических процессов у данной категории больных [124; 139; 152; 191].

Предполагаем, что изучение новых аспектов такой распространённой коморбидной патологии как АГ и СД 2-го типа при наличии у больных сохранной или сниженной функции почек на фоне применения разных режимов диуретической терапии позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи и улучшить прогноз у данной категории больных, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – оценить особенности ремоделирования миокарда у больных с АГ и СД 2-го типа в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП) и функционального состояния почек, обосновать и доказать оптимальные режимы диуретической терапии, как компонента комплексной антигипертензивной кардио- и нефропротективной программы, позволяющей улучшить качество жизни и прогноз у данной категории больных.

Задачи исследования

1. Оценить особенности структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ и СД 2-го типа в зависимости от функционального состояния почек.

2. Установить факторы риска развития ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа в зависимости от функционального состояния почек.
3. Выяснить параметры и варианты суточного профиля артериального давления (АД), ОПСС, ОЦК и ОЦП у больных АГ и СД 2-го типа у больных с разным функциональным состоянием почек.
4. Проследить динамику структурно-функциональных изменений ЛЖ и маркеров его ремоделирования на фоне разных режимов диуретической терапии у больных АГ и СД 2-го в зависимости от функционального состояния почек.
5. Проследить динамику суточных ритмов variability АД, частоты достижения целевых уровней давления, ОПСС, ОЦК, ОЦП, суточных уровней альбуминурии/протеинурии и функции почек на фоне разных диуретических режимов.
6. Сравнить параметры качества жизни на фоне разных диуретических режимов и провести корреляционные сопоставления с некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Объект исследования: течение АГ и СД 2-го типа на фоне разных режимов диуретической терапии.

Предмет исследования: параметры структуры и функции ЛЖ сердца, суточная динамика АД, показатели функция почек, альбуминурии / протеинурии, ОЦК, ОЦП и ОПСС, качество жизни.

Научная новизна исследования. Детализированы и систематизированы современные представления о характере процессов ремоделирования миокарда ЛЖ при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии в зависимости от функционального состояния почек. Впервые разработана математическая модель прогнозирования прогрессирования ГЛЖ. Впервые определены факторы развития диастолических нарушений в зависимости от состояния азотовыделительной функции почек. Впервые оценены суточные биоритмы АД, установлена роль

ОПСС, ОЦК и ОЦП в зависимости от функционального состояния почек. Впервые выполнен анализ динамики структурно-функциональных нарушений ЛЖ сердца, суточных биоритмов АД, лабораторных маркеров ремоделирования миокарда, частоты достижения целевых уровней давления, ОПСС, ОЦК, ОЦП, альбуминурии/протеинурии и функции почек, качества жизни, причин госпитализаций при годичном периоде наблюдения в зависимости от режима диуретической терапии.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования гипертензивного и диабетического синдромов, выявлены и систематизированы ранее малоизученные патогенетические механизмы формирования ремоделирования миокарда ЛЖ, проанализированы их особенности в зависимости от функционального состояния почек, оценена эффективность, безопасность, качество жизни и выживаемость у больных АГ и СД 2-го типа на фоне применения в комплексной антигипертензивной программе разных режимов диуретической терапии.

Методы исследования: клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического АД); биохимические (мочевина, креатинин, холестерин, триглицериды, гликозилированный гемоглобин крови, микроальбуминурия (МАУ)); иммуноферментные (содержание в крови металлопротеиназы 1 (ММР-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМР-1); инструментальные (электрокардиограмма (ЭКГ) покоя, суточное мониторирование ЭКГ, суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ); социологический, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Морфофункциональные нарушения сердца у больных АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек характеризуются умеренно выраженной концентрической ГЛЖ, наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями

ритма, сохранной систолической функцией ЛЖ. Выраженность структурных и гипертрофических процессов зависит от функционального состояния функции почек.

2. У гипертензивных больных СД 2-го типа с сохранной функцией почек факторами риска формирования концентрической ГЛЖ явились: возраст, длительность гипертензивного синдрома, величина АД более 160/100 мм рт.ст., уровень МАУ более 12 мг/сутки и функциональное состояние почек, а у пациентов со сниженной функцией почек – протеинурия нефротического уровня, длительность диабетического анамнеза более 5 лет, наличие гипернатриемии, гиперкалиемии, величина диастолического АД, концентрация гемоглобина в периферической крови менее 120 Т/л.

3. Нарушения параметров диастолической функции ЛЖ у больных с сохранной функцией почек характеризовались преобладанием I типа (нарушение релаксации), в то время, как у пациентов со сниженной функцией почек – снижением частоты I типа и увеличением прогностически неблагоприятных нарушений – II типа (псевдонормальный варианта) и III типа (рестриктивный вариант).

4. При суточном мониторингировании АД у больных с сохранной функцией почек установлена умеренная систолодиастолическая АГ «night-peaker», реже «non-dipper» типов, а у лиц с почечной дисфункцией выявлено существенное преобладание типа «night-peaker».

5. Установлены признаки периферического артериального спазма и гиперволемии, более значимые у больных со сниженной функцией почек.

6. Торасемид продленного действия продемонстрировал способность безопасно тормозить прогрессирование ремоделирования миокарда ЛЖ и уменьшать проявления гиперволемического и ангиоспастического синдромов в большей степени у пациентов с сохранной функцией почек. Торасемид не показал преимуществ перед фуросемидом относительно влияния на величину суточной экскреции белка и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных, как с сохранной, так и со сниженной функцией почек.

7. Показатели качества жизни гипертензивных больных СД 2-го типа находятся в непосредственной зависимости от функционального состояния почек. Длительный прием торасемида продленного действия продемонстрировал улучшение всех параметров качества жизни, что в большей степени выражено у лиц с сохранной функцией почек.

8. Основными причинами госпитализации больных АГ и СД 2-го типа были осложненные гипертензивные кризы, нарушения ритма сердца, нарушения коронарного/мозгового кровообращения, носовые кровотечения, частота которых была выше в группах больных со сниженной функцией почек. Использование диуретиков, в большей степени продленного торасемида, продемонстрировало значимое снижение частоты госпитализацией не только по причине осложненных гипертензивных кризов, но и других кардио- и цереброваскулярных событий. Наилучшие результаты лечения относительно превентирования кардио- и цереброваскулярных осложнений получены в группе торасемида у пациентов с сохранной функцией почек.

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

Материалы диссертации были представлены на ежегодных Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы

терапии» (Донецка, 2016, 2017, 2018), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019).

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка (кардиологическое и терапевтическое отделения), Центральной городской клинической больницы № 1 (кардиологическое, терапевтическое и нефрологическое отделения), Дорожной клинической больницы станции Донецк (отделение кардиологии, отделение эндокринологии).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: 9 статей, из которых 7 в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 4 работы – апробационного характера.

ГЛАВА 1

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы)

1.1 Структура сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа

В 50-80% случаев СД 2-го типа сочетается с АГ, что существенно увеличивает риск развития осложнений [5; 6]. Повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. у больных с СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20 % [7; 9; 10; 41]. Именно по этой причине пациенты СД при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии относят к категории пациентов очень высокого риска [92].

Существование АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (острые или хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, кардиопатия, ретинопатия, ангиопатия нижних конечностей) осложнений [98]. Вовлечение в процесс коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом оказывает влияние на качество и продолжительность жизни [100].

Присоединение АГ у больных СД 2-го типа существенно увеличивает и без того исходно высокий риск смертности [221]. У таких больных общая смертность в 4-7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД и без диабета [25; 27].

Важнейшей особенностью СД 2-го типа является значимая частота сердечно-сосудистых осложнений, высокий уровень смертности, а также стоимость лечения декомпенсированных больных [20; 29; 30].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с СД в 2-3 раза, а у женщин – в 3-5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Продемонстрировано, что у больных СД 2 типа риск возникновения ИБС в 2-4 раза, а хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета [37; 47; 48; 49].

Включение гипертензивных пациентов в категорию очень высокого кардиоваскулярного риска означает на практике, что в течение ближайших 10 лет у более чем 20 % таких больных возникнут инсульт или инфаркт миокарда [55].

При наличии СД относительный риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний в 2,8-13,3 раз выше, чем у лиц без диабета [56]. В 60 % случаев причиной смерти больных СД 2 типа являются кардиоваскулярные события, а в 10 % – цереброваскулярные расстройства [57]. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50 %, а у женщин – на 300 % чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [61; 64].

Причинами высокой заболеваемости и смертности пациентов с СД от кардиоваскулярных заболеваний является наличие у них, наряду с традиционно популяционными факторами риска ИБС, факторов риска, специфичных только для СД [76]. К ним относятся: гипергликемия (натощак и/или постпрандиальная), инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, колебания гликемии, наличие микроальбуминурии (МАУ) / протеинурии [98; 101].

Риск микрососудистых и макрососудистых осложнений СД ассоциируется с уровнем гликемии, ее вариабельностью, гликозилированным гемоглобином. Риск развития кардиальной патологии при инсулинорезистентности обусловлен атеросклерозом [102]. Инсулин не только регулирует процесс расщепления жиров и концентрацию свободных жирных кислот, но также играет существенную роль в регуляции обмена липопротеидов различной плотности [108]. Инсулинорезистентность приводит к увеличению поступления в печень жирных кислот и глюкозы, тем

самым, способствуя, образованию липопротеидов высокой плотности. Результатом синтеза липопротеидов очень низкой плотности и нарушения их периферического разрушения является развитие гипертриглицеридемии, а активация печеночной липазы, приводит к уменьшению частиц липопротеидов высокой плотности и увеличивает их клиренс [109].

1.2 Особенности лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

При выявлении АГ на первом этапе рекомендуется в течение 3 месяцев модификация стиля жизни, направленная на снижение массы тела и ограничение соли в рационе питания. Эти рекомендации основаны на доказательности снижения уровня АД при регрессии массы тела и частом выявлении избыточной «соль чувствительности», приводящей к задержке натрия и воды в просвете сосудов и формированию гиперволемического синдрома. Ограничение соли повышают эффективность антигипертензивного лечения и снижают вероятность гиперволемии [109; 110].

Снижение массы тела является эффективным методом снижения АД и достижения компенсации СД, что доказано многочисленными исследованиями и является несомненной, хотя и труднодостижимой целью. Согласно многочисленным исследованиям, снижение массы тела на 10 кг приводит к снижению на 20-25 % общей смертности, на 30-40 % смерти от СД. При не достижении целевых уровней АД инициируется медикаментозная терапия [133].

При отсутствии альбуминурии может быть использован любой гипотензивный препарат, исключая α -блокаторы. Оптимальными препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны), предпочтение которым отдается в связи с доказанностью снижения риска прогрессирования нефропатии и сердечно-сосудистой летальности, а также их позитивным влиянием на инсулинорезистентность [143; 145].

При СД, осложнённом нефропатией, их назначают даже при нормальном уровне АД для профилактики ее прогрессирования. К тому же, эти два класса лекарственных препаратов уменьшают инсулинорезистентность [43].

Антагонисты рецептора ангиотензина II наряду с перечисленными преимуществами ИАПФ уменьшают ГЛЖ, что соотносится с общепринятым в настоящее время подходом к выбору гипотензивного препарата, основанным на оценке влияния не только на степень АГ, но и на сопутствующую патологию и поражения органов-мишеней [146; 153; 180].

Из группы диуретиков при наличии коморбидной патологии – АГ и СД показаны тиазидные и тиазидоподобные, что обусловлено высокой солевой чувствительностью и объём-зависимым характером АГ [124]. Оптимальным считается использование диуретиков в комбинации с ИАПФ или β -адреноблокаторами. Предпочтение использования тиазидоподобных диуретиков у данной категории больных объясняется их выраженным органопротективным эффектом, возможностью использования при нефропатии и хорошей переносимостью. Следует помнить, что тиазидные диуретики противопоказаны при диабетической нефропатии [140; 188; 190]. Относительно петлевых диуретиков, однозначного ответа о целесообразности их применения у такой категории больных с точки зрения компонента антигипертензивной программы нет [218].

β -адреноблокаторы являются предпочтительными при наличии признаков ИБС, в остром постинфарктном периоде и при ХСН. Доказано, что их отмена при СД у лиц с ИБС в остром постинфарктном периоде приводит к возрастанию риска смертности в 2 раза [146; 180; 183]. При СД имеет значение возможность снижения порога чувствительности к гипогликемии, что требует особого внимания к пациенту, особенно в начале лечения. Неселективные β -адреноблокаторы повышают риск диабета вследствие усиления инсулинорезистентности, поэтому нежелательны в терапии СД [184]. Селективные β -адреноблокаторы лишены указанных недостатков и к

тому же повышают чувствительность к инсулину и оказывают нефропротективный эффект [130].

α -адреноблокаторы не оптимальны при СД, несмотря на благоприятное метаболическое влияние на гликемию, инсулинорезистентность и липидный профиль, т.к. увеличивают риск сердечно-сосудистой недостаточности и часто вызывают коллапсы [19; 204; 206]. По результатам исследования ALLHAT, назначение α -адреноблокаторов привело к повышению риска общей смертности и развития сердечной недостаточности через 2 года после начала наблюдения в группе лиц старше 55 лет, что привело к досрочному прекращению исследования в связи с получением отрицательных результатов. α -адреноблокаторы не следует использовать в терапии у лиц с автономными формами диабетической нейропатии (высокий риск ортостатических коллапсов и нераспознанных гипогликемических реакций). Согласно мнению отдельных экспертов, группой выбора для α -адреноблокаторов остаются пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты [40].

Блокаторы кальциевых каналов метаболически нейтральны. Предпочтение следует отдавать препаратам дигидропиридинового ряда длительного действия, которые показаны для профилактики инсульта при изолированной систолической АГ [206; 213; 214]. Препараты короткого действия не рекомендуется назначать при нестабильной стенокардии, в остром периоде инфаркта миокарда, при наличии сердечной недостаточности, что обусловлено возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности. При наличии нефропатии предпочтение должно отдаваться негидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов обеспечивают профилактику инсульта у пожилых людей и при изолированной систолической АГ, они обладают менее выраженным кардиопротективным эффектом, чем ИАПФ, поэтому рекомендуется их использовать при комбинированной терапии.

Среди препаратов центрального действия следует отметить группу селективных агонистов имидазолиновых рецепторов подтипа I₁, которые в последние годы получают всё более широкое распространение [114]. Это обусловлено получением данных о преимуществах препаратов этой группы, включающих не только блокаду симпатической нервной системы, но и благоприятное метаболическое действие на углеводный обмен, активацию липолиза. К сожалению, доказательная база использования моксонидина и рилменидина в настоящее время недостаточна для уровня рекомендаций А или В. Тем не менее, агонисты имидазолиновых рецепторов I₁ могут быть использованы в комбинированной терапии АГ при СД до получения доказательности их органопротективного действия и влияния на сердечно-сосудистые исходы. Препараты центрального действия – агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин, метилдопа) – не рекомендуется применять при СД для постоянной терапии. Также не рекомендуются для постоянного приема алкалоиды раувольфии и гуанетидин.

По данным UKPDS 38 и 39, три и более препаратов понадобились 31 % и 27 % пациентам в группах с начальным назначением атенолола и каптоприла соответственно для достижения АД < 144/82 мм рт. ст. В исследовании INSIGHT необходимость использования двух и трех препаратов составила 38,4 % и 6,6 % против 27,6 % и 3,1 %; в исследовании LIFE число больных, нуждающихся в комбинированной гипотензивной терапии, составило 92 %, STOP-Hyper-tension – 66 %, ALLHAT – 62 %, HOT – 74 %. При этом высокая частота неудачной монотерапии приводит к «психологической резистентности» больных и врачей при достижении целевых уровней АД, поэтому целесообразно введение более агрессивной стратегии терапии, включающей назначение комбинации 2-5 препаратов, особенно в группах высокого риска [112; 120].

В последние годы всё шире используются фиксированные комбинации гипотензивных препаратов (ИАПФ и диуретик, блокатор кальциевых каналов и диуретик и др.) [18]. Актуальность использования комбинированной

терапии обусловлена тем, что в развитии АГ принимают участие несколько различных патогенетических механизмов и блокада различных факторов, влияющих на повышение АД, может обеспечивать оптимальный гипотензивный эффект при использовании минимальных дозировок лекарственных средств. Низкодозовые фиксированные комбинации гипотензивных препаратов позволяют обеспечить минимизацию побочных эффектов, уменьшить количество и кратность принимаемых таблеток и, следовательно, оптимизировать качество жизни.

Преимуществом комбинированной терапии является возможность воздействия на несколько патогенетических механизмов, большая эффективность (синергизм воздействия) и достижение более быстрого эффекта; возможность минимизации доз лекарственных средств и количества таблеток (при использовании фиксированных комбинаций) и улучшение приверженности лечению [2; 26; 45; 53; 73].

ИАПФ – периндоприл обеспечивает не только стабильное и выраженное снижение АД, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, в том числе сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда; снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации; предупреждает риск повторного инсульта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт [86].

В настоящее время показана эффективность комбинации периндоприла и индапамида по сравнению с монотерапией ателололом. Достигнуто максимальное снижение АД в группе фиксированной комбинации САД до 23,2 мм рт. ст. против 16,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [42]. Особенно значимые различия получены при оценке центрального АД, измеряемого на каротидной артерии. В этом же исследовании проводилась оценка динамики ГЛЖ. Отмечено, что фиксированная комбинация периндоприл + индапамид, по данным эхокардиографии, обеспечивала снижение массы миокарда ЛЖ на 13,6 г по сравнению с 4,3 г в группе ателолола, что подтверждает высокую

степень органопroteкции указанной комбинации. Аналогичные результаты были получены в исследовании PICXEL (Preterax In a double-blind Controlled study versus Enalapril in LVH). В исследовании STRATHE (STRATegies of Treatment in Hypertension Evaluation stage II) оценивалась эффективность фиксированной комбинации «Нолипрела» в сравнении с титрованием доз при монотерапии атенололом, валсартаном, лозартаном, амлодипином и пошаговым, ступенчатым добавлением второго и третьего препаратов у 470 пациентов в течение 6-9 месяцев. Выявлены несомненные преимущества фиксированной комбинации «Нолипрела»: достижение целевых уровней АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) в данной группе составило 62 % по сравнению с другими подходами (49 и 47 % соответственно).

Оценка эффективности фиксированной комбинации периндоприла и индапамида при МАУ при СД 2 была проведена в исследовании PREMIER (PREterax in MIcroalbuminuria rEGRession). Итоги исследования подтвердили не только гипотензивную преимущественную эффективность комбинации, но и снижение экскреции альбумина по сравнению с эналаприлом [227].

Рациональность использования комбинации блокатора кальциевых каналов (амлодипина) и ИАПФ (лизиноприла) основана на ряде фармакологических предпосылок и подтверждена несколькими исследованиями. ИАПФ нейтрализуют эффект развития периферических отеков на фоне приема блокаторов кальциевых каналов, их натрийуретический эффект приводит к созданию отрицательного баланса натрия и усилению гипотензивного эффекта ИАПФ. ИАПФ нейтрализуют активацию симпатoadренальной системы под влиянием блокаторов кальциевых каналов [55].

Комбинированное применение ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы сопровождается более мощным органопroteктивным эффектом, по сравнению с монотерапией. В исследовании HOT и Syst-Eur доказано более значимое снижение ГЛЖ [107; 119], частоты регистрации стенокардии и нормализации липидного

профиля при снижении кардиоваскулярной смертности. Так, в исследовании ELVERA при впервые выявленной АГ кроме снижения АД было доказано уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий при использовании комбинированной терапии ИАПФ и дигиропиридинового блокатора кальциевых каналов. Аналогичные результаты были получены в исследованиях ALERT, SELECT и SOLAGE, в которых изучалась эффективность фиксированной комбинации амлодипина 2,5 мг + беназеприла 10 или 20 мг (Лотрел). Гипотензивная активность фиксированной комбинации превышала монотерапию практически в 2 раза, а частота побочных эффектов снижалась на 50 %.

1.3 Роль гиперволемии и задержки натрия в патогенезе артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Считается, что у больных СД гипертензивный синдром может являться как первичным, т.е. самостоятельным заболеванием, так и носить вторичный (симптоматический) характер, наиболее часто являясь проявлением диабетического поражения почек или почечных артерий [232]. Относительно больных СД 2-ого типа в большинстве случаев гипертензивный синдром у данной категории больных опережает по времени диабетический. В этом случае СД 2-го типа «наслаивается» на эссенциальную АГ, результатом чего является не только более агрессивное прогрессирующее течение АГ, но и вовлечение в процесс почек, которое с одной стороны является фактором, утяжеляющим гипертензию, а, с другой, значительно ускоряет повреждение почек и приближает развитие терминальной стадии почечной недостаточности [218]. Таким образом, почки в условиях коморбидности повреждаются как за счет неоптимального АД, так и за счет самостоятельного диабетического микро- и/или макроангиопатического процесса, происходящего в почечных капиллярах или почечной артерии в целом [147].

Считается, что в 30-35 % случаев АГ при СД является проявлением гипертонической болезни (т.е. эссенциальной АГ), в 40-45% – имеется

изолированная систолическая гипертензия, в остальных 25-35% случаях она носит симптоматический характер и обусловлена наличием диабетической нефропатии и поражением почечных артерий [53].

В основе повышения АД при эссенциальной АГ лежит повышение тонуса артериол с уменьшением их диаметра и нарушением реактивности. При АГ у больных СД 2 типа важную роль в повышении АД совсем иные факторы, чем у больных без диабета. К ним относятся: инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, задержка натрия и воды, в организме, внутриклеточное накопление натрия и кальция, тогда как роль повышения тонуса артериол в патогенезе повышения АД при этой патологии остается неясной [74; 81]. Именно в ракурсе воздействия на механизмы задержки натрия и воды, вопросы коррекции остаются не разработанными [94; 106]. Остается не доказана роль диуретиков, как компонентов основной антигипертензивной программы у гипертензивных пациентов с СД 2-го типа [23; 63].

Основным звеном патогенеза АГ при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия [44; 58; 117; 215]. В дополнении к гиперинсулинемии и её гипоксизотоксичности выделяют ряд других механизмов, таких, как блокада вазодилатирующего эффекта инсулина и, соответственно, повышение тонического напряжения сосудистой стенки [127]. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов возрастает чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Гиперволемиа, задержка натрия в организме у такой категории больных требует проведения соответствующей коррекции [142].

К довольно хорошо изученным механизмам относятся повышение уровня ангиотензина II и активация нейрогуморальных систем (симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой). Следствием

такой активации является периферическая и почечно-артериолярная вазоконстрикция, повышение чувствительности барорецепторов и активности симпатической нервной системы, стимуляции высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также в увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме [133]. Наряду с существованием трансмембранного нарушения транспорта ионов, данный механизм является одним из наиболее сложных и наименее изученных. В результате наблюдается повышение как систолического, так и диастолического АД, что опосредуется через увеличение ОЦК, активацию симпатической нервной системы, минутного объема сердца и ОПСС [168; 169, 192]. Последующая структурно-морфологическая перестройка резистивных сосудов, включение других механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к стабилизации АД на высоком уровне.

Основные эффекты активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в периферической и почечно-артериолярной вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов и симпатической гиперактивации, стимуляции высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также в увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме [37]. Таким образом, у гипертензивных пациентов СД 2-го типа помимо поликомпонентности патогенеза АГ, ведущим механизмом является задержка натрия и жидкости, что приводит не только к отёчности тканей, но и к увеличению ОЦК, что является одним из важных факторов повышения систолического и диастолического АД. В этом патогенетическом контексте, включение диуретиков, в т.ч. петлевых в комплексную антигипертензивную программу является актуальным и современным направлением терапии таких больных [23; 63; 77]. Кроме того, снижение функции почек, являющееся следствием комбинированного воздействия АГ и СД, является еще одним показанием к применению

современных диуретических средств у такой категории больных, особенно при возникновении нефротического синдрома [134; 166].

1.4 Роль других патогенетических механизмов в прогрессировании артериальной гипертензии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

Дисфункция сосудистого эндотелия (нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой релаксации; повышение тромбогенности эндотелиальной выстилки) приводит к преобладанию вазоконстрикторов над вазодилататорами, что с одной стороны приводит к еще большему повышению АД, а с другой, способствует дополнительному повреждению эндотелия, потере его функции и ускорению развития атеросклероза [31; 128].

Увеличение продукции лептина является малоизученным процессом, но у больных СД 2-го типа почти всегда ассоциируется с ожирением и метаболическими нарушениями (гиперлипидемия, гиперурикемия) [197].

Стимуляция симпатической нервной системы сопровождается увеличением сердечного выброса, тахикардией, спазмом периферических артерий и ростом ОПСС, что приводит суммарно к повышению АД [192].

СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [71]. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних этапах атерогенеза и характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов. Причиной дисфункции эндотелия служит снижение концентрации оксида азота (NO) [228]. Именно NO-продуцирующая функция эндотелия является наиболее ранимой при СД. Метаболические и гемодинамические нарушения, происходящие при СД, подавляют синтез молекулы NO и ускоряют ее распад. NO модулирует ряд физиологических процессов: уменьшает агрегацию тромбоцитов, ингибирует экспрессию молекул адгезии на поверхность эндотелия, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, влияет на проницаемость

эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных молекул. В характерные для атеросклероза биохимические и морфологические изменения вовлечены главным образом субэндотелиальные клетки сосудистой стенки. В них происходит внутриклеточное накопление липидов с атерогенными свойствами, что стимулирует интенсивную при атеросклерозе пролиферативную активность клеток с активным синтезом коллагена и глюкозамингликанов. Формируется густая коллагеновая сеть с осевшими в ней липидными компонентами, в результате чего сосуд становится более подверженным спазму, что является важным патогенетическим механизмом ИБС. По мере накопления липидов в стенке сосудов нарушается целостность эндотелия, могут возникать изъязвления и разрывы фиброзного покрова атеросклеротической бляшки, приводящие к образованию тромбоцитарных агрегатов, микротромбообразованию в сосудистом русле [79].

Воспаление играет важнейшую роль на разных этапах атерогенеза. Это относится к прикреплению и миграции лейкоцитов сквозь эндотелий, что сопровождается повреждением сосуда. Выброс хемокинов и миграция моноцитов в «критическую» область атеросклеротической бляшки, повышение склонности бляшки к разрушению во время воспаления – очевидные этапы процесса развития атеросклероза [167]. Цитокины могут стимулировать в гладкомышечных клетках экспрессию гена, вызывающего разрушение коллагена и разрыв фиброзной «шапочки» бляшки. Они повышают содержание в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, активируют коагуляцию и ухудшают липидный профиль [200].

В последние годы считается, что инсулинорезистентность и глюкозотоксичность являются независимыми факторами риска развития атеросклероза [142; 161; 172]. Однако точный механизм, посредством которого инсулинорезистентность ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови [173]. Отмечаются отклонения в системе гомеостаза,

характеризующиеся: (1) гиперкоагуляцией и депрессией (что может способствовать внутрикоронарному тромбозу), (2) увеличением агрегации тромбоцитов, (3) снижением фибринолитической активности, (4) повышением синтеза и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1. Также отмечается уменьшение способности эритроцитов к деформации в кровотоке, их гиперагрегационная активность, нарастание гиперфибриногенемии [142; 161; 172; 173].

Важное место при этом отводится нарушениям функциональной взаимосвязи между метаболитами арахидоновой кислоты — простаглицлином и тромбосаном. Тромбосан А2, вырабатываемый главным образом тромбоцитами, является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и оказывает вазоконстрикторное действие. Простаглицлин, синтезируемый в основном интимой сосудов (эндотелием), обладает, напротив, выраженной антиагрегационной активностью и вызывает дилатацию коронарных артерий. Есть мнение, что при нарушении динамического равновесия между тромбосаном и простаглицлином формируются тромбоцитарные агрегаты, усугубляются расстройства коронарного кровообращения, прогрессирует ИБС и ее осложнения [142; 161; 172; 173].

Атеросклероз при СД имеет ряд особенностей: начинается на 8-10 лет раньше по сравнению с лицами без диабета; распознается ещё на стадии нарушения толерантности к глюкозе; значительно быстрее прогрессирует и протекает в более тяжелой форме; атеросклеротическое поражение носит полисегментарный характер, чаще локализуется в сосудах среднего диаметра [200].

Терапия статинами рекомендуется: пациентам с СД независимо от исходных значений показателей липидного обмена в дополнение к мерам по изменению образа жизни необходимо назначать статины при: диагностированной ИБС; старше 40 лет без ИБС, но в случае наличия одного или нескольких факторов риска ИБС (семейный анамнез по ИБС, АГ, курение, дислипидемия или альбуминурия) [224]. Пациентам с меньшим

риском статины назначаются при уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 2,6 ммоль/л. Если с помощью максимально переносимых доз статинов у пациентов не удастся достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП, альтернативной терапевтической целью является снижение концентрации ХС ЛПНП на 30-40% от исходного уровня. Целевой уровень триглицеридов в крови <150 мг/дл (1,7 ммоль/л). Не менее важным компонентом гиполипидемической терапии считается повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Целевой уровень ХС ЛПВП >40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и >50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин. Если целевых уровней липидов не удастся достичь с помощью максимально переносимых доз статинов, может быть рассмотрена целесообразность назначения комбинации статинов с другим липидснижающим препаратом. Однако следует отметить, что безопасность такой комбинированной терапии и ее влияние на кардиоваскулярные исходы в исследованиях не оценивалась.

1.5 Особенности клинического течения и принципы лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Структурно-морфологическая перестройка резистивных сосудов, которая наблюдается при сочетании АГ и СД 2-го типа, и включение других механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к стабилизации АД на высоком уровне. Выделяют ряд отличительных признаков АГ у больных СД 2 типа [19; 43; 98]:

1. Часто выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. Преобладание «ночной» гипертензии. Отсутствие физиологического снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов-мишеней (в частности, сердца, почек, периферических артерий).

3. Больные СД более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля АД.

4. При СД чаще регистрируется повышенное АД во время физической нагрузки, а также характерны значительные нарушения ауторегуляции давления.

В работах последних лет отмечаются следующие подходы к антигипертензивному лечению [153; 180; 213; 214]:

1. Изменение образа жизни пациентам с систолическим АД 130-139 мм рт.ст. или диастолическим АД 80-89 мм рт.ст.

2. При не достижении таким образом целевого уровня АД на протяжении 3 мес. показано назначение гипотензивных препаратов.

3. При систолическом АД более 140 или диастолическом АД более 90 мм рт.ст. показана антигипертензивная терапия.

4. Для достижения целевого уровня АД показана комбинированная терапия (2 и более препаратов в максимальной дозе).

5. При назначении ИАПФ, сартанов или диуретиков следует проводить контроль СКФ и содержания калия в сыворотке крови. Важно подчеркнуть, что СД вызывает развитие ХСН независимо от наличия или отсутствия ИБС за счет развития диабетической кардиомиопатии, связанной с микроангиопатией и нарушением микроциркуляции, что ведет к нарушению биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию диастолической дисфункции миокарда [136; 137]. Важным фактором развития ХСН у пациентов с СД является образование конечных продуктов избыточного гликирования [78; 80; 82].

1.6 Целесообразность диуретической терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Петлевые диуретики являются одним из важных и необходимых компонентов лечения больных ХБП [130], в особенности на стадии развития почечной дисфункции, поскольку способны увеличивать ретенцию натрия на

20-25%, стимулировать СКФ и несколько снижать азотемию [189]. Вместе с тем, фуросемид, который является классическим представителем группы диуретиков, нередко вызывает развитие толерантности, что обусловлено хронической перегрузкой натрием дистальных отделов канальцев [134]. К тому же, «пикообразный» профиль воздействия на канальцы, обуславливает кратковременный, но не редко, форсажный диуретический эффект, постепенно угасающий по мере увеличения длительности его приема. В этом случае, развитие толерантности, побуждает наращивание дозировок препарата или его смену.

Примерно 65 % отфильтрованного Na^+ реабсорбируется в проксимальных канальцах, но диуретики, которые подавляют его реабсорбцию только на этом уровне, малоэффективны: даже если в канальцевой жидкости останется много Na^+ , то значительная его доля все равно будет реабсорбироваться в толстом сегменте восходящей части петли Генле (способность этого сегмента к реабсорбции чрезвычайно велика). Малоэффективны и диуретики, действующие на уровне более дистальных отделов нефрона, т. к. до них доходит лишь небольшая доля отфильтрованного Na^+ (около 5–10 %) [166]. В связи с этим лекарственные средства, действующие на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, являются одними из самых эффективных диуретических средств. Торасемид – петлевой диуретик длительного действия, широко применяется в лечении застойных явлений при ХСН. В дозе 2,5–5 мг 1 раз в сутки торасемид также используется в лечении гипертензивного синдрома, как эссенциального генеза, так и при почечной патологии [208]. Увеличение дозы до 10 мг не дает значимого прироста снижения АД. Более того, дозу 10 мг уже нельзя рассматривать как полностью метаболически нейтральную. Необходимо отметить, что назначение препарата однократно в вечернее время приводит к выраженному усилению антигипертензивного действия [226]. Препарат используется, в основном, в комбинированной терапии АГ у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом.

Отличительные черты торасемида: стабильная биодоступность 80-90%, не снижающаяся при ХСН (подобно фуросемиду); длительное действие; отсутствие «феномена рикошета». Суть данного феномена: при применении фуросемида и этакриновой кислоты быстрое повышение экскреции ионов натрия сменяется их задержкой (после окончания диуретического действия). Тторасемид не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев и частично блокирует рецепторы альдостерона поэтому обладает меньшим калийуретическим действием. Торасемиду присущи минимальная ототоксичность; преимущественно печеночный путь выведения; плавный, «прогнозируемый» диуретический эффект в течение 10-12 часов [222].

На фоне использования торасемида на 51,5% отмечено снижение общей смертности; на 59,7% снижение кардиальной смертности и на 65,8% снижение внезапной смерти. Показатели некардиальной смертности в изучаемых подгруппах не различались. Следует подчеркнуть, что никогда подобные результаты не были подтверждены для пролонгированной формы торасемида (SR). Более того, было показано, что у пациентов, получающих торасемид, отмечалось более выраженное клиническое улучшение, которое оценивалось по уменьшению функционального класса ХСН. Показано, что при переводе пациентов с ХСН с фуросемида на непролонгированный торасемид 90% участников перешли из IV функционального класса в III или даже во II функциональный класс. Выраженные положительные клинические результаты лечения торасемидом можно объяснить антиальдостероновой активностью препарата, возможной способностью частично блокировать рецепторы ангиотензина II, а также способностью замедлять процесс формирования кардиального фиброза при ХСН [179]. Последнее свойство (способность торасемида уменьшать синтез и отложение волокон коллагена I типа в миокарде у пациентов с ХСН) доказано исключительно для немедленной формы высвобождения препарата [223].

Дозы торасемида, рекомендованные для лечения ХСН, составляют от 5 до 10 мг в сутки (максимально – 20 мг в сутки) при ежедневном приеме.

Максимальная суточная доза препарата составляет 200 мг в сутки и применяется исключительно у пациентов со значительным ухудшением функции почек (клиренс креатинина – менее 20 мл в час и/или уровень креатинина в сыворотке крови – более 6 мг/дл) [124].

Адекватность контроля (оптимальный «сухой» вес больного – эводемическое состояние) во многом обеспечивает успех/неуспех терапии β -адреноблокаторами, ИАПФ / сартанами, блокаторами кальциевых каналов. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск развития снижения сердечного выброса, артериальной гипотонии, ухудшения функции почек. Оптимальной дозой диуретика считается низшая доза, которая обеспечивает поддержание больного в состоянии эволемии, то есть когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела. У больных ХСН диуретики должны применяться только в комбинации с β -адреноблокаторами, ИАПФ / сартанами [80].

Торасемид имеет более выраженную биодоступность и период полувыведения, что позволяет уменьшить вероятность постепенного снижения мочеобразования, как при длительном лечении фуросемидом [175]. К тому же, он в меньшей степени, чем фуросемид вызывает гипермагниемию. Считается, что влияние на натриурез у торасемида менее выражено, чем у фуросемида, в связи с чем, через 59 часов после приема очередной дозы торасемида, уровень натрия крови приближается к уровню лиц, принимающих плацебо.

При сравнении продленной (SR) и обычной (IR) формы торасемида при эссенциальной АГ, предпочтение было отдано первой по причине более равномерного распределения и более длительного воздействия, более эффективного снижения преимущественно систолического АД, а также отсутствия «пикообразной» концентрации в крови, что благоприятно воздействует на почки, позволяя избежать тубулоинтерстициального повреждения.

Среди дополнительных свойств торасемида значим антиальдостероновый механизм (препарат влияет на альдостероновые рецепторы в почках и сердце и тормозит секрецию альдостерона надпочечниками), увеличивающий продолжительность его действия и уменьшающий гипокалиемический эффект [175]. Этим механизмом объясняется и способность торасемида снижать объемную фракцию коллагена, уменьшать развитие фиброза в миокарде [209] и позитивно влиять на ремоделирование ЛЖ [24; 32; 85].

Показано, что, в отличие от фуросемида, торасемид не влияет на проксимальные каналы, вызывает меньшую потерю фосфатов, бикарбонатов и калия с мочой [124]. Торасемид обладает высокой биодоступностью, способен быстро всасываться при пероральном применении, причем фармакокинетика и фармакодинамика не изменяются с нарастанием возраста и количества ассоциированных заболеваний, при этом период полувыведения торасемида у здоровых лиц составляет 3-4 ч и не изменяется при ХСН и ХБП.

Применение торасемида показало практически двукратное снижение общих затрат на лечение больных с ХСН за счет сокращения длительности пребывания в стационаре [82; 137]. Преимущества торасемида в коррекции ХСН и снижении общей и сердечно-сосудистой смертности можно объяснить отсутствием способности повышать активность симпатической нервной системы в отличие от других петлевых диуретиков [194].

Важным условием применения торасемида является учет возможных лекарственных взаимодействий. Так, установлено, что торасемид повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам при недостаточности калия или магния. При одновременном приеме с минерало- и глюкокортикоидами, слабительными средствами возможно увеличение выведения калия [139]. Торасемид усиливает действие антигипертензивных препаратов. В высоких дозах препарат способен усиливать токсическое действие аминогликозидов, антибиотиков, цисплатина, нефротоксический

эффект цефалоспоринов, а также кардио- и нейротоксическое действие лития. Торасемид может усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теофиллина. При применении салицилатов в высоких дозах их токсическое действие может усиливаться, а действие противодиабетических средств – напротив, ослабляться. Последовательный или одновременный прием торасемида с ИАПФ может приводить к преходящему падению АД. Этого можно избежать, уменьшив начальную дозу ИАПФ или снизив дозу торасемида (или временно отменив его).

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных больных

В проспективное клинико-диагностическое исследование включены 155 больных СД 2 типа средней тяжести в сочетании с АГ, которые находились на стационарно-амбулаторном лечении в эндокринологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения и кардиологическом и нефрологическом отделениях Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, а также 30 практически здоровых лиц (группа контроля).

Критерии включения: больные СД 2 типа средней степени тяжести в стадии суб-/компенсации углеводного обмена, наличие АГ 1-2 стадии и 1, 2, 3 степени в возрасте от 40 до 80 лет.

Критерии исключения: инсулинотерапия у больных 2-м типом СД, острый коронарный синдром – любой формы – в сроки до 1 месяца наличие острой сердечной недостаточности / декомпенсации ХСН, нуждающейся в госпитализации в стационар, в сроки до 1 месяца наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы препятствовать адекватному наблюдению за больными (обострение хронической обструктивной болезни лёгких, острая задержка мочеиспускания, приступ глаукомы), или могли бы существенно уменьшить ожидаемую продолжительность жизни (например, онкологические заболевания, легочный туберкулез и др.); отказ (нежелание) принимать дальнейшее участие в исследовании.

После ознакомления с целями, задачами исследования, продолжительностью наблюдения, частотой визитов, условиями проведения режимов терапии, все пациенты, включенные в исследование, дали добровольное согласие на участие в проекте и подписали информированное согласие. Участникам проекта предоставлена полная информация о потенциальных/возможных нежелательных эффектах медикаментозного

лечения. Вся полученная информация о состоянии пациента в динамике наблюдения и лечения заносилась в индивидуальную регистрационную форму.

Диагноз, стадию и степень АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертензии / Европейского Кардиологического Общества и Украинской Ассоциации Кардиологов [62].

К среднетяжелой форме СД 2-го типа относили пациентов с возможностью достижения нормогликемии при помощи оральных глюкозоснижающих препаратов (рекомендации ВОЗ 2009-2015 гг.) [155]. Компенсацией углеводного обмена считали состояние, при котором под влиянием оральной сахароснижающей терапии [99] достигнута агликозурия и нормогликемия. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную глюкозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии [5]. Критериями компенсации углеводного обмена считали: концентрацию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7,0%, тощаковую гликемию менее 6,5 ммоль/л, глюкозу крови через 2 часа после еды менее 8,0 ммоль/л, глюкозу крови перед сном менее 7,5 ммоль/л, агликозурию [6].

После скринингового и инициализирующего этапов, в зависимости от состояния функции почек и проводимой диуретической терапии были распределены в шесть групп наблюдения. При СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² считали функцию почек сохранной, а при СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73м² – функция почек была сниженной [96].

Общая характеристика больных представлена в таблице 2.1. Как видно из таблицы в 1-ю группу наблюдения включены 33 (21,3%) человека с сохранной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²), которые в комплексном длительном медикаментозном лечении получали фуросемид в суточной дозе 20-80 мг.

Таблица 2.1 – Общая характеристика больных и особенностей течения гипертензивного и диабетического синдромов

Показатели	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-	-
Средний возраст, (M±m, годы)	50,3± 0,47	49,8± 0,31	50,0± 0,20	48,8± 0,55	51,1± 1,90	49,8± 0,84	50,2±0,75
Пол (М/Ж), абс.	18/15	16/16	13/15	15/15	8/7	8/7	17/13
Стадия АГ:							
- I	3(9,1%)	2(6,3%)	-	-	1(6,7%)	-	-
- II	30(90,9%)	30(93,8%)	30(100%) ¹	30(100%)	14(93,3%) ¹	15(100%)	
Степень АГ:							
- I	2(6,1%)	3(9,4%)	-	-	1(6,7%)	-	
- II	25(75,8%)	24(75,0%)	20(66,7%) ¹	19(63,3%) ¹	10(66,7%) ¹	12(80,0%) ¹	-
- III	6(18,2%)	5(15,6%)	10(33,3%) ¹	11(36,7%) ¹	4(26,7%) ¹	3(20,0%) ¹	
Длительность АГ, (M±m, годы)	5,5±0,32	5,7±0,71	7,8±0,18 ¹	7,6±0,40 ¹	5,5±0,24	7,7±0,17 ¹	-

Продолжение таблицы 2.1

Длительность СД, (М±m, годы)	4,2±0,18	4,4±0,22	6,6±0,13 ¹	6,3±0,11 ¹	4,0±0,31	5,9±0,55 ¹	-
Отягощенность наследственности по АГ	19(57,6%)	18(56,3%)	17(56,7%)	18(60,0%)	9(60,0%)	8(53,3%)	-
Отягощенность наследственности по СД	8(24,2%)	9(28,1%)	8(26,7%)	7(23,3%)	4(26,7%)	4(26,7%)	-

Примечания и условные обозначения:

1. ¹ - различия между аналогичными показателями у больных с сохранной и сниженной функции почек статистически достоверны;
2. ↔ - сохранная функция почек;
3. ↓ - сниженная функция почек;
4. Ф – фуросемид; Т - торасемид.

Вторая группа с сохранной функцией почек ($\text{СКФ} \geq 90$ мл/мин/1,73м²) включала 32 (20,6%) пациента, которые кроме базисного антигипертензивного лечения получали торасемид продленного действия в суточной дозе 10-20 мг.

Третья группа наблюдения состояла из 30 (19,4%) пациентов со сниженной функцией почек. Кроме основного антигипертензивного и противодиабетического лечения получали фуросемид в зависимости от клинической ситуации в суточной дозе 40-80-120 мг. Четвертая группа наблюдения состояла из 30 (19,4%) больных с почечной дисфункцией ($\text{СКФ} \leq 90$ мл/минуту), которые получали торасемид 20-30 мг/сутки.

Пятая и шестая группы (по 15 человек в каждой) с сохранной и сниженной функцией почек соответственно, получали базисную антигипертензивную программу без диуретика.

Группы больных были идентичными т.е. не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, но в группах с почечной недостаточностью (3-я, 4-я и 6-я) все пациенты имели только 2 стадию АГ в отличие от 1-ой, 2-ой и 5-ой, что является отображением более тяжелого течения у них гипертензивного синдрома и, косвенно, свидетельствует об активном включении в совокупный патологический процесс почек, как одного из наиболее значимых органов, поражение которых всегда приводит к утяжелению течения гипертензивного синдрома. Так же, эти группы были в основном представлены более тяжелым вариантом гипертензии, о чем и свидетельствует практически полутора- и даже двукратное превышение численности таких пациентов. В группах больных со сниженной функцией почек ($\text{СКФ} \leq 90$ мл/мин/1,73м²) продолжительность гипертензивного синдрома была статистически достоверно выше, чем в группах с сохранной функцией ($\text{СКФ} \geq 90$ мл/мин/1,73м²).

При сравнении длительности гипертензивного и диабетического синдромов оказалось, что во всех группах гипертензивный синдром по времени «обгонял» диабетический. У больных со сниженной функцией почек

продолжительность обоих синдромов оказалась большей, чем у пациентов с сохранной функцией почек.

Учитывая многогранность и многокомпонентность патогенеза гипертензивного синдрома у больных СД 2-го типа, все пациенты получали базовую комбинированную антигипертензивную (ИАПФ или сартан, антагонист кальция, β -адреноблокатор, статин, ацетилсалициловую кислоту) и оральную противодиабетическую терапию, которую на всех последующих этапах лечения корректировал врач-кардиолог и врач-эндокринолог. Антигипертензивные препараты, их дозы и кратность назначались исходя из конкретной клинической ситуации методом титрования дозы, а также стадии и степени АГ, индивидуальной переносимости лекарственных субстанций, анамнестических данных об эффективности или неэффективности, предшествующей антигипертензивной терапии.

Для сравнения некоторых показателей с референтными значениями, в исследование включено 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста, не страдающих АГ и СД ($n=30$).

Все группы больных были статистически однотипные по возрасту и полу ($\chi^2=0,4$, $p=0,91$; $\chi^2=0,7$, $p=0,88$; $\chi^2=0,2$, $p=0,94$; $\chi^2=1,1$, $p=0,82$; $\chi^2=0,8$, $p=0,89$; $\chi^2=1,0$, $p=0,74$; $\chi^2=0,3$, $p=0,96$; $\chi^2=1,4$, $p=0,80$; $\chi^2=1,9$, $p=0,73$; $\chi^2=0,5$, $p=0,92$; $\chi^2=1,6$, $p=0,81$; $\chi^2=2,1$, $p=0,66$; $\chi^2=2,4$, $p=0,41$; $\chi^2=2,1$, $p=0,48$). Группы больных статистически не отличались по возрасту и полу от группы здоровых ($\chi^2=1,3$, $p=0,78$; $\chi^2=0,6$, $p=0,94$; $\chi^2=1,8$, $p=0,72$; $\chi^2=2,2$, $p=0,62$; $\chi^2=3,0$, $p=0,32$; $\chi^2=2,1$, $p=0,40$).

В таблице 2.2 отображены основные лабораторные показатели при исходном исследовании. Как оказалось, у больных АГ и СД 2-го типа 1-ой, 2-ой, 5-ой групп величина МАУ статистически значимо превосходила аналогичный показатель у здоровых (в 3,7 раза), что свидетельствует о признаках раннего (доклинического) поражения гломерулярной базальной мембраны нефрона и является отображением неблагоприятного воздействия на клубочек и гипертензивного и диабетического процесса.

Таблица 2.2 – Основные лабораторные показатели при исходном измерении

Показатели	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
МАУ, мг/сутки	42,2±1,3 ²	43,1±1,8 ²	315,8±1,9 ¹²	318,6±1,3 ¹²	44,0± 2,9 ²	310,2± 2,1 ¹²	11,2± 1,2
Протеинурия, г/сутки	-	-	1,6±0,05	1,7±0,02	-	1,4±0,06	-
СКФ, мл/мин/1,73м ²	99,2±2,7 ²	98,4±2,8 ²	72,9±3,3 ¹²	73,5±2,5 ¹²	98,7±2,5 ²	74,1±1,8 ¹²	110,5±2,2
Общий белок, г/л	73,1±1,2	72,7±1,6	71,0±1,4 ²	71,2±2,1 ²	72,2±2,5	71,2±2,0 ²	75,6±2,3
Холестерин, ммоль/л	4,9±0,5	4,8±1,4	5,5±1,2 ¹²	5,6±0,7 ¹²	5,0±1,3	5,6±0,7 ¹²	4,6±0,4
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,05 ²	2,7±0,09 ²	3,1±0,1 ²	3,5±0,08 ¹²	2,4±0,05 ²	3,7±0,06 ¹²	1,8±0,09
НbA _{1c} , %	6,7±0,1 ²	6,6±0,2	6,8±0,3 ²	6,9±0,1 ²	6,5±0,7	6,8±0,2 ²	6,0±0,1

Примечания: ¹ – различия между аналогичными показателями у больных с сохранной и сниженной функции почек статистически достоверны (p<0,05); ² – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны (p<0,05).

Показатели МАУ у больных со сниженной функцией почек оказались еще выше, а полученные значения свидетельствовали о превышении условной границы в 300 мг/сутки и указывали на явные признаки поражения почек [95; 205]. Относительно уровня СКФ, то у больных 1, 2 и 5-ой групп их величины хотя и превышали порог более 90 мл/мин/1,73м², но относительно практически здоровых людей были статистически ниже. Значения же в группах 3, 4 и 6 является отражением 2 стадии ХБП. Изменений концентрации общего белка крови в 1, 2 и 5-ой группах не было. Имело место статистически значимое снижение уровней общего белка и альбумина сыворотки крови в группах больных со сниженной функцией почек.

Уровень сывороточного холестерина в 1 и 2 группах наблюдения статистически не отличался от группы здоровых. Обнаружен прирост уровня холестерина в группах больных со сниженной функцией почек. Уровень триглицеридемии изменялся более значимо, что в целом считается более характерным именно для больных СД 2-го типа. Исходные значения триглицеридов у больных без почечной дисфункции были статистически более высокими, чем у здоровых. При этом их величина при сниженной функции почек статистически превосходила не только контрольные значения у здоровых, но и у пациентов с сохранной функцией почек.

Концентрация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных со сниженной функцией почек была статистически достоверно выше, чем у здоровых, однако по общепринятым нормативным значениям компенсации углеводного обмена, не выходила за рамки 7,0%.

Характеристика основных вариантов сопутствующей патологии, имеющей непосредственное отношение к усугублению и/или прогрессированию гипертензивно-диабетической коморбидности представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Сопутствующая патология, абс (%)

Показатели	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в неактивной фазе	2(6,1%)	1(3,1%)	-	1(3,3%)	1(15,0%)	-
Ожирение	18(54,5%)	16(50,0%)	15(50,0%)	15(50,0%)	7(46,7%)	7(46,7%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1-2 стадии	5(15,2%)	4(12,5%)	6(20,0%)	4(13,3%)	3(20,0%)	3(20,0%)
Атеросклероз экстракраниальных сосудов	9(27,3%)	8(25,0%)	9(30,0%)	9(30,0%)	6(40,0%)	6(40,0%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	6(18,2%)	7(21,8%)	5(16,7%)	5(16,7%)	4(26,7%)	3(20,0%)
Хронические формы ИБС	10(30,3%)	9(28,1%)	9(30,0%)	8(53,3%)	5(33,3%)	5(33,3%)

Среди сопутствующей патологии следует отметить наличие ожирения, которое имело место практически у 50% больных, вне зависимости от группы наблюдения (см. табл. 2.3), а так же, клинически значимый или бессимптомный (по результатам сонографического исследования сосудов) атеросклероз периферических артерий (более выраженный у больных со сниженной функцией почек) и хронические формы ИБС, представленные преимущественно стенокардией напряжения.

2.2 Методы исследования

У всех больных оценивали жалобы, данные анамнеза заболевания и анамнеза жизни, проводили стандартные общеклинические и клинко-лабораторные исследования. Также определяли уровни МАУ, протеинурии, липиды крови – общий холестерин и триглицериды. Для оценки долговременного качества коррекции гликемии, оптимальности противодиабетического лечения и компенсации углеводного обмена, изучали уровни гликозилированного (гликированного) гемоглобина.

Для исследования биохимических маркеров ремоделирования миокарда изучали уровни матриксной металлопротеиназы 1 (ММР-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) [54].

Для определения уровней ММР-1 пациентам натошак выполняли забор венозной крови в вакутайнер объемом 2 мл, с последующим центрифугированием в течение 15-ти минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Полученную сыворотку замораживали при температуре -22° – -24°С для транспортировки в лабораторию. Определение концентраций ММР-1 осуществляли с помощью набора «Biotrak ELISA System», производства Amersham Biosences на кафедре аллергологии и иммунологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Для определения концентрации в крови TIMP-1 образцы венозной крови, взятой предварительно из локтевой вены в шприц-контейнер, распределяя в пластиковые ампулы в дублях, центрифугировали в течение 30–40 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту (центрифуга «Sigma» 2-16PK, Германия). Образцы с признаками гемолиза или липемии в расчет не принимались в виду высокой вероятности ошибочных результатов. Образцы, готовые к апробации, помещали в камеру с низкой температурой (-20°C) с целью хранения. При проведении исследования использовали тест-системы («Human TIMP-1 ELISA kit» производителя BIOSOURCE, США), которые включают в себя стрипованный микропланшет, содержащий 96 ячеек с иммобилизованными моноклональными антителами, специфичными к молекуле TIMP-1 человека.

Для осуществления связывания иммобилизованных антител с антигенами TIMP-1 человека полученные сыворотки крови растворяли в рабочем буфере и вводили в ячейки микропланшета. В соответствующие ячейки вводили разведенный концентрат фермента стрептавидин-пероксидазы, для того, чтобы произвести окрашивание образованных комплексов «антиген TIMP-1 - антитело». Оценка окрашенных ферментов комплексов в ячейках микропланшета производилась количественно по интенсивности проявившейся цветной реакции с помощью иммуноферментного анализатора «Униплан АИФР – 01», «Пикон» Россия. Интенсивность окраски была прямо пропорциональной концентрации TIMP-1 человека в анализируемом образце. По получении данных оптической плотности стандартов строилась калибровочная кривая, по значениям которой определяли концентрацию TIMP-1, референтные пределы которого согласно инструкции к тест-системе, считали в пределах от 92 до 116 нг/мл.

ОЦК и ОЦП изучены методом разведения синего красителя Эванса Т-1824. Исследования проводились при первом поступлении в клинику, утром натощак после предыдущего пребывания больного в горизонтальном положении не менее 2 часов. При этом за 4-5 дней отменяли (если позволял

состояние больного) антигипертензивные и мочегонные препараты. 5 мл 0,5% раствора красителя вводили внутривенно, предварительно взяв 10 мл крови в сухую пробирку (контрольная проба). Пациент в течение 10 минут находился в горизонтальном положении, после чего из вены другой руки брали 10 мл крови (опытная проба). Обе пробирки крови центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Надосадочная жидкость перемещалась в сухие пробирки и повторно центрифугулась при тех же условиях. До 3,6 мл контрольной пробы добавляли 0,4 мл стандартного раствора (синий Эванс Т 1824 в разведении 1:50). Плазма переносилась для фотометрии в кюветы с длиной оптического пути 3 мм и емкостью 1,4 мл. Фотометрия контрольной пробы и опытной плазмы проводилась с помощью аппарата «КФК-2МП» с красным светофильтром при длине волны 670 нм. На основании полученных данных вычисляли ОЦП по формуле:

$$\text{ОЦП} = 0,5 \times X \times A/B, \quad (2.1),$$

где X – количество введенного красителя синего Эванса Т 1824 (5 мл) A – оптическая плотность контрольной пробы; B – оптическая плотность опытной пробы.

На основании полученного ОЦП и венозного гематокрита определяли объем циркулирующих эритроцитов, ОЦК равен сумме ОЦП и объема циркулирующих эритроцитов. Полученные показатели стандартизировались на 1 кг без отежной массы тела.

Офисное измерение АД производилось при помощи anerоидного сфигмоманометра на каждом визите пациентов утром [138], между 8 и 10 часами, в положении больного сидя, после пятиминутного отдыха, на обеих руках. Фиксировались первая и пятая фазы тонов Короткова, что соответствовало систолическому и диастолическому АД (САД и ДАД, соответственно). Измерение повторяли трижды с интервалом в 1 минуту, а в случае, если разница превышала 5 мм рт.ст., производили четвертое измерение. Величину САД и ДАД вычисляли как среднее арифметическое трех (четырех) последовательных измерений. Пульсовое АД (ПАД)

определяли, как разницу между САД и ДАД. Величину среднего АД (СрАД) вычисляли по формуле:

$$\text{СрАД} = \text{ДАД} + \frac{\text{САД} - \text{ДАД}}{3} \quad (2.2)$$

Всем пациентам в динамике проводилось 24-часовое (суточное) амбулаторное мониторирование АД с использованием аппарата «CardioTens» (фирма «Meditech», Венгрия) по стандартному протоколу [11].

Для количественной характеристики величины ночного снижения АД использовался суточный индекс (СИ) – процент снижения СрАД в период сна по сравнению с периодом бодрствования. В зависимости от величины СИ выделялись четыре профиля АД: Dipper – СИ составляет 10-20 % (физиологический профиль); Non-dipper – СИ от 0 до 10 % (недостаточное снижение АД ночью); Night-peaker – СИ меньше 0 % (ночное АД превышает дневное); Over-dipper – СИ больше 20 % (чрезмерное снижение АД ночью) [11].

Всем пациентам проводилось стандартное ЭКГ-исследование. На электрокардиографе «ЭКЦП-02» фирмы «Доникс» (Украина) со скоростью 50 мм/с и стандартизацией 1 мВ/см производилась запись 12 отведений ЭКГ. При этом оценивалась ЧСС, положение электрической оси сердца, наличие нарушений атриовентрикулярной проводимости, внутрижелудочковой проводимости и реполяризации. Нарушения реполяризации расценивались как типичная картина перегрузки левого желудочка при наличии косонисходящей депрессии сегмента ST до 0,5 мм от точки «j» и инверсии асимметричного зубца Т с медленным подъемом к изолинии в отведениях V₅-V₆.

Для диагностики ГЛЖ использовались критерии, продемонстрировавшие высокую чувствительность и специфичность в крупных клинических исследованиях [119, 151, 162, 164]. Мы определяли пол специфичные индексы с поправкой на продолжительность комплекса QRS: индекс Соколова-Лайона (иСЛ) и индекс Корнелла (иК).

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось одновременно с суточным мониторированием АД. Оценивались средние показатели частоты сердечных сокращений за сутки, за дневной и ночной промежутки времени и рассчитывался циркадный индекс в условных единицах. Анализировались наличие, характер и длительность эпизодов нарушения ритма (суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, в том числе фибрилляции предсердий (ФП) [159, 187] или трепетание предсердий; количество и характеристика экстрасистол [159, 187]. Эпизоды ишемии миокарда диагностировались при наличии горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм на расстоянии 0,06-0,08 от точки j, имеющие продолжительность более 60 с. При этом оценивались количество и длительность эпизодов ишемии, связь их с болевыми ощущениями и физической нагрузкой, определялась пороговая ЧСС и максимальная глубина депрессии сегмента ST.

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

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) выполнялось на аппарате «IE-33» («PHILIPS», Германия). Использовался датчик с частотой 2,5-3,0 МГц, снабженный импульсным, непрерывным и цветным доплером. В соответствии со стандартными рекомендациями, исследование проводилось после 15 минутного отдыха, при спокойном дыхании на выдохе, в положении больного лежа на левом боку из левой и правой парастернальной позиции, а также из субкостального доступа [114, 126, 131]. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным рекомендовали избегать перед исследованием чрезмерных физических нагрузок. ЭХОКГ – измерения выполнялись в течение 3 сердечных циклов. Для дальнейшего анализа вычислялись средние значения соответствующих показателей [8, 60, 111].

В соответствии с общепринятыми рекомендациями оценивались конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ (соответственно КСР и КДР), конечно-систолический и конечно-

диастолический объемы ЛЖ (КСО и КДО, соответственно), ударный объем ЛЖ (УО), фракция выброса (ФВ), а также размеры левого предсердия [144, 182].

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась с помощью «кубической» регрессионной формулы R.V. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 0,80 \times 1,04 [(\text{ТМЖПд} + \text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - (\text{КДРЛЖ})^3] + 0,6 \quad (2.3), \text{ где}$$

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы;

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ;

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы.

Полученные значения индексировались на площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ констатировалось при значениях индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 111 г/м² для мужчин и более 106 г/м² у женщин [230].

С целью оценки особенностей геометрии левого желудочка вычисляли относительную толщину стенок (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = \frac{(\text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})}{\text{КДРЛЖ}} \quad (2.4), \text{ где}$$

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы;

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ;

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы.

На основании наличия/отсутствия увеличения ИММЛЖ и ОТС выделялись четыре варианта геометрии левого желудочка: нормальная геометрия (отсутствие увеличения ИММЛЖ и ОТС < 0,45), концентрическое ремоделирование (отсутствие увеличения ИММЛЖ и ОТС ≥ 0,45), концентрическая гипертрофия (наличие увеличения ИММЛЖ и ОТС ≥ 0,45), и эксцентрическая ГЛЖ (наличие увеличения ИММЛЖ и ОТС < 0,45) [8].

Для характеристики диастолической функции ЛЖ использовались параметры трансмитрального кровотока по данным импульсно-волнового доплеровского исследования [1, 21, 35]. Изучались следующие параметры: пиковая скорость кровотока в период раннего наполнения левого желудочка

(пик E), пиковая скорость кровотока в период позднего наполнения – систолы предсердий (пик A), вычислялось их отношение (E/A). Измерялось время изоволюметрического расслабления левого желудочка (isovolumetric relaxation time - IVRT) и время замедления быстрого наполнения левого желудочка (deceleration time - DT) [46, 52].

В соответствии с существующими рекомендациями выделялись следующие три типа диастолической дисфункции [68, 72, 231]: а) с нарушением расслабления ($E/A < 1,0$, $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс); б) псевдонормальный тип (E/A от 1,0 до 2,0, $IVRT$ от 90 до 100 мс и $DT > 160$ мс, а при проведении пробы Вальсальвы: $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс) и в) рестриктивный тип ($E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс, $DT < 160$ мс).

Определение уровня МАУ в моче осуществлялось иммунотурбодиметрическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов и аппарата «Microlab 300» (Нидерланды). Анализ производился по инструкции, прилагаемой к наборам фирмой-производителем. Концентрацию альбумина в образцах суточной мочи выражали в мг/л, а его экскрецию за сутки в мг/сутки [205].

Функция почек оценивалась, исходя из уровней креатинина сыворотки крови (определяемого стандартным методом) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитывавшейся по формуле Cockcroft – Gault:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} \times (0,85 \text{ у женщин})}{0,810 \times \text{креатинин крови (в мкмоль/л)}} \quad (2.5)$$

В зависимости от уровней креатинина сыворотки крови и показателей СКФ, согласно существующим рекомендациям, выделялись следующие стадии хронического заболевания почек (ХБП): ХБП-I при $СКФ \geq 90$ мл/мин и уровне креатинина $< 0,123$ ммоль/л; ХБП-II при $СКФ 60 - 89$ мл/мин и уровне креатинина $0,123 - 0,176$ ммоль/л; ХБП-III при $СКФ 30 - 59$ мл/мин и уровне креатинина $0,177-0,352$ ммоль/л; ХБП-IV при $СКФ 15 - 29$ мл/мин и уровне креатинина $0,353-0,528$ ммоль/л; ХБП-V при $СКФ < 15$ мл/мин и уровне креатинина $> 0,528$ ммоль/л [130].

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe».

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

$$\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср}} \cdot 79,92 / \text{МОК} (\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2) \quad (2.6)$$

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

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС}, \quad (2.7)$$

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

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным кардиологическим опросником SF-36 [12, 22, 67].

Длительность наблюдения составила 11,5-13 месяцев (в среднем $12,1 \pm 1,2$ месяцев).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов «MedStat» (Альфа, 2004) и «Statistica 5.5» (StatSoft. Inc.1999). При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных использовали параметрические или непараметрические методы [104]. Непрерывные данные при нормальном распределении представлены как среднее (М) ± ошибка средней. Средние значения сравнивали с помощью t-теста Student. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев χ^2 . Коэффициент корреляции (r) Pearson использовали для корреляционного анализа связи между непрерывными показателями. Для установления факторов риска развития концентрической ГЛЖ, концентрического ремоделирования левого желудочка и его диастолической дисфункции использовали мультивариантный логистический регрессионный анализ с применением пошагового регрессионного подхода, подсчетом степеней риска (OR – odds ratio) и доверительных интервалов (CI – confidence intervals). Уровни $p < 0,05$ считали значимыми.

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

3.1 Структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных АГ и СД 2-го типа

Характерной патологией у больных АГ и СД 2-го типа являются комплекс кардиальной патологии, такой как ИБС, ГЛЖ, суправентрикулярные и желудочковые нарушения сердечного ритма и ХСН [13; 36].

ГЛЖ развивается при СД быстрее и несколько чаще, чем у гипертензивных больных без СД 2-го типа, что суммарно негативно воздействует на кардиальный прогноз [15].

У больных СД типа 2, даже при отсутствии АГ, наблюдается увеличение ММЛЖ, обусловленное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента [107]. В условиях сочетания СД типа 2 с АГ, присоединение гемодинамического фактора может привести к изменению геометрии ЛЖ, т. е. к его ремоделированию.

Результаты многих исследований свидетельствуют о значительном влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении становления и прогрессирования сердечной недостаточности, возникновения аритмий, а также сердечно-сосудистой смертности [13; 91; 115; 225].

За последние годы интенсифицировалось изучение влияния СД на миокард. Рядом исследователей были предложены термины «диабетическая кардиомиопатия» [121; 125] и «диабетическое ремоделирование левого желудочка» [123; 148], представлены данные о негативных биологических процессах, лежащих в основе развития этих состояний (изменения продукции различных цитокинов, факторов воспаления, свободных кислородных

радикалов, процессов фиброзирования миокарда, ангиогенеза, гипертрофии миокардиоцитов, их апоптоза и др.).

Сегодня ГЛЖ относят к потенциально модифицируемым состояниям, в связи с чем ее реверсия (обратное развитие) на фоне адекватной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с эссенциальной АГ [165]. Вместе с тем, влияние разных классов антигипертензивных средств как в виде, как моно-, так и комбинированной терапии у больных АГ и СД 2-го типа на процессы обратимости гипертрофических миокардиальных процессов изучались недостаточно. Изменение формы, структуры и размеров отдельных структур сердца под влиянием внешних и внутренних факторов называется ремоделированием миокарда.

Развитие диастолической дисфункции и ремоделирование миокарда ЛЖ сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [75; 84; 93]. Известно, что диастолическая дисфункция, являясь наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца, может появляться у части больных без ГЛЖ [135].

СД, в особенности 2-го типа является одной из частых причин появления нарушений диастолической функции и ремоделирования миокарда ЛЖ [202]. Считается, что это обусловлено как одновременным существованием метаболического синдрома и АГ, так и более поздним началом заболевания в среднем возрасте, когда по тем или иным причинам уже существуют структурные изменения мышцы сердца [32]. Сопутствующее ожирение увеличивает количество больных с гипертрофией левого желудочка в 1,5-2 раза.

В таблице 3.1 представлены данные о структурно-функциональных показателях ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа.

Таблица 3.1 – Структурно-функциональные показатели ЛЖ у обследованных лиц

Показатели	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
КДР ЛЖ (см)	5,0±0,13	5,0±0,17	5,3±0,14 ¹⁰	5,4±0,10 ^{4 10}	4,9±0,09 ⁸	5,4±0,10 ^{39 10}	4,8±0,08
КСР ЛЖ (см)	3,3±0,04	3,4±0,02	3,5±0,06 ¹	3,6±0,20 ¹⁰	3,3±0,09	3,6±0,11 ¹⁰	3,2±0,04
КДО ЛЖ (мл)	117,0±1,4 ¹⁰	117,1±3,3 ¹⁰	120,3±4,5 ¹²¹⁰	120,8±1,3 ⁴⁵¹⁰	118,1±2,7 ⁷¹⁰	121,3±1,2 ³⁶⁹¹⁰	110,4±2,6
КСО ЛЖ (мл)	47,1±0,5 ¹⁰	47,5±0,1 ¹⁰	48,4±0,4 ¹²¹⁰	49,1±0,2 ⁴⁵¹⁰	47,5±1,8 ⁸¹⁰	49,0±0,4 ⁶¹⁰	41,3±1,7
ТМЖПд (см)	1,14±0,08 ¹⁰	1,14±0,04 ¹⁰	1,17±0,05 ¹²¹⁰	1,18±0,07 ⁴⁵¹⁰	1,13±0,08 ¹⁰	1,15±0,06 ¹⁰	0,95±0,05
ТЗСЛЖд (см)	1,03±0,04 ¹⁰	1,05±0,02 ¹⁰	1,18±0,06 ¹²¹⁰	1,20±0,05 ⁴⁵¹⁰	1,07±0,04 ⁸¹⁰	1,21±0,02 ³⁶⁹¹⁰	0,88±0,03
ОТС	0,43±0,06 ¹⁰	0,42±0,04	0,50±0,03 ¹²¹⁰	0,49±0,01 ⁴⁵¹⁰	0,49±0,01 ¹⁰	0,48±0,03 ⁶¹⁰	0,38±,02
ИММЛЖ (г/м ²)	119,0±1,9 ¹⁰	119,2±1,4 ¹⁰	123,0±1,1 ¹²¹⁰	122,2±1,6 ⁴⁵¹⁰	123,6±1,7 ¹⁰	126,1±1,1 ³⁶⁹¹⁰	100,2±0,9
ФВ, %	66,2±0,30	66,4±0,88	68,7±0,40 ^{12 10}	68,9±0,19 ^{4 10}	66,1±0,74 ⁷⁸	68,6±0,51 ^{369 10}	65,2±0,32
ΔS ЛЖ, %	35,5±0,25	35,3±0,32	36,9±0,84	36,6±0,95	35,2±0,30	36,7±0,28	37,4±0,17

Примечание. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Как следует из таблицы, величина конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ в группах 1, 2 и 5 имела тенденцию к увеличению, тогда как в группах 3, 4 и 6 между аналогичными показателями у больных и здоровых установлена статистически значимые различия.

При анализе конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ было установлено, что данный показатель имеет тенденцию к увеличению в группах 1, 2, 3 и 5, тогда как в группах 4 и 6 он значительно различается от группы контроля. Относительно конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, следует отметить, что различия у больных и здоровых были более существенными, причем возрастание данного показателя в большей степени было присуще группам со сниженной функцией почек (3, 4 и 6). Различия между величинами конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ у больных и здоровых составили 5,8; 6,2; 7,1; 7,8; 6,2 и 7,7 мл соответственно.

Гипертрофические процессы у обследованной категории больных характеризовались утолщением межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) по сравнению с контролем на 0,19; 0,19; 0,22; 0,23; 0,18 и 0,2 см соответственно. Имела место и гипертрофия задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖд). Различия в группах наблюдения по сравнению со здоровыми составили 0,15; 0,17; 0,3; 0,32, 0,19 и 0,33 см соответственно. ОТС ЛЖ увеличилась на 0,05; 0,04; 0,12; 0,11; 0,11 и 0,1 соответственно. ИММЛЖ возрос на 18,8; 19,0; 22,8; 22,0; 23,4 и 25,9 г/м² соответственно. Таким образом, во-первых, по данным изучения структурно-функционального состояния миокарда было установлено независимое существование гипертрофического процесса, который проявлялся в виде увеличения ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ИММЛЖ и ОТС, так и начальных систоло-диастолических нарушений, которые являются отражением глобальных процессов ремоделирования миокарда. Во-вторых, структурно-функциональные нарушения имеют взаимосвязь с состоянием функции почек. Так, у больных со сниженной функцией почек наблюдались как более тяжелые гипертрофические, так и систоло-диастолические нарушения [194]. Вместе с тем, параметры, отображающие систолическую

функция ЛЖ либо имели статистически достоверный прирост по сравнению со здоровыми (ФВ), либо не имели различий с группой здоровых (ΔS ЛЖ).

В таблице 3.2. проанализированы частоты ГЛЖ в группах наблюдения. Как видно из таблицы 3.2 наиболее частым вариантом была умеренная гипертрофия, которая встречалась у 66,7; 68,0; 66,7; 70,0; 58,3 и 60,0% больных. Второе место по частоте занимала минимальная ГЛЖ. Этот вариант встречался у 25,9; 24,0; 13,3; 10,0; 16,7 и 33,3% больных. Последнее место принадлежит выраженной гипертрофии у 7,4; 8,0; 20,0; 20,0; 25,0 и 6,7% больных. Следует отметить различия у больных со сниженной функцией почек и без таковой. Так, при сохранной функции почек в группах 1-2 и 5 статистически достоверно реже, чем у пациентов со сниженной функцией почек, встречались пациенты с выраженной гипертрофией. Напротив, при почечной дисфункции происходил своеобразный «реверс», т.к. количество больных, отнесенных к категории «минимальная гипертрофия» становилось меньше за счет их перераспределения в категории «умеренная» и «выраженная» гипертрофия. Таким образом, у больных со сниженной функцией почек в группах 3-4 и 6 тяжесть гипертрофических процессов была статистически значимо больше, нежели у больных с сохранной функцией почек ($p < 0,05$).

Как известно, структурно-геометрические изменения ЛЖ при эссенциальной АГ могут быть нескольких типов [165; 227]. Во-первых, концентрическое ремоделирование, когда при нормальной массе ЛЖ отмечается утолщение его стенок. Во-вторых, концентрическая гипертрофия, характеризующаяся увеличением ММЛЖ и показателем ОТС ЛЖ более 0,44. Такой вариант является наиболее частым у подавляющего большинства больных. В-третьих, эксцентрическая гипертрофия, состоящая в увеличении ММЛЖ при нормальном значении показателя ОТС ЛЖ – менее 0,45.

Таблица 3.2 – Частота ГЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных					
	1-я (n=27)	2-я (n=25)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=12)	6-я (n=15)
Минимальная	7(25,9%)	6(24,0%)	4(13,3%) ¹²	3(10,0%) ⁴⁵	2(16,7%) ⁷	5(33,3%) ³⁶⁹
Умеренная	18(66,7%)	17(68,0%)	20(66,7%) ²	21(70,0%) ⁴	7(58,3%) ⁷⁸	9(60,0%) ³⁶⁹
Выраженная	2(7,4%)	2(8,0%)	6(20,0%) ¹²	6(20,0%) ⁴⁵	3(25,0%) ⁷⁸	1(6,7%) ⁹

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к числу больных с гипертрофией;

2. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны (все $p < 0,05$).

Прогностически концентрическая ГЛЖ является худшим вариантом, что связано, прежде всего, с развитием жизнеопасных нарушения ритма и сердечной недостаточности [34]. В группах больных АГ и СД 2-го типа частота именно такого варианта превышала 50%, причем при почечной дисфункции в группах 3, 4 и 6 ее частота доходила до 70% (см. табл. 3.3).

По всей вероятности, основными причинами значительного прироста ГЛЖ при сниженной функции почек нужно считать более агрессивное течение гипертензивного синдрома за счет активации практически всех известных патогенетических механизмов ее формирования – активации ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем, задержки жидкости и соли, гиперволемии, периферического сосудистого спазма. Кроме того, значимую роль играют параллельно протекающие процессы ремоделирования миокарда и ишемии, обусловленной как атеросклеротическим поражением мелких ветвей венечных артерий, так и нарушения нервной трофики сердца.

Второе место по частоте занимала эксцентрическая гипертрофия, которая встречалась у каждого четвертого больного. Самым редким вариантом было концентрическое ремоделирование.

На фоне развития почечной дисфункции наблюдалось увеличение не только частоты концентрической гипертрофии, но и частично эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования. Нормальная геометрия ЛЖ была присуща только группам больных с сохранной функцией почек.

Нарушения ритма сердца, с одной стороны, являются одним из патогенетических механизмов, участвующим в процессе ремоделирования миокарда, а, с другой стороны, важнейшим фактором, лежащим в основе высокой внезапной смертности аритмического генеза, в т.ч. и у лиц с диабетом.

Таблица 3.3 – Варианты ремоделирования миокарда у больных с АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
Концентрическая гипертрофия	18 (54,5%)	17 (53,1%)	20 (66,7%) ²	21 (70,0%) ⁴⁵	7 (46,7%) ⁸	9 (60,0%) ³⁶⁹
Эксцентрическая гипертрофия	7 (21,2%)	6 (18,6%)	6 (20,0%)	5 (16,7%) ⁴	3 (20,0%) ⁸	4 (26,7%) ³⁶⁷⁹
Концентрическое ремоделирование	2 (6,1%)	2 (6,3%)	4 (13,3%) ²	4 (13,3%) ⁴⁵	2 (13,3%)	2 (13,3%) ³⁶
Нормальная геометрия ЛЖ	6 (18,2%)	7 (21,9%)	-	-	3 (20,0%)	-

Примечание. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны.

Наиболее часто у больных АГ и СД 2-го типа встречаются пароксизмы фибрилляции предсердий и желудочковые нарушения ритма, возникновения и/или усугубление которых является отражением не только процессов ремоделирования миокарда, но болевой и/или безболевой ишемии, прогрессирующего фиброобразования, нарушения нервной трофики сердца и развития вегетативной диабетической нейропатии [121; 125].

Как известно, у больных с АГ и СД 2-го типа частота нарушений ритма сердца превышает таковые показатели у лиц без диабета. Причинами роста аритмий, по-видимому, следует считать (1) гиперактивность симпатической нервной системы, проявляющуюся у большинства больных тахикардальным синдромом, (2) прогрессирующий характер течения ИБС с наличием эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии миокарда, (3) электролитные нарушения.

Как оказалось, частота суправентрикулярной экстрасистолии в группах наблюдения с сохранной функцией почек составляла около 20% (см. табл. 3.4), в то время как у лиц со сниженной функцией почек имел место 1,5-кратный прирост аритмии. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) встречалась несколько реже, чем наджелудочковая (НЖЭС). Причем это касается как больных с нормальной фильтрационной функцией почек, так и с почечной дисфункцией. Между группами больных с этим вариантом аритмии при сохранной и сниженной функцией почек установлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Одним из доказательств негативного влияния почечной недостаточности на состояние возбудимости мышцы сердца является отсутствие в группах больных с сохранной функцией почек частой мономорфной ЖЭС и более частое появление полиморфного варианта и «ранней» экстрасистолии при почечной недостаточности.

Таблица 3.4 – Нарушения ритма и проводимости у больных с АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
Частая НЖЭС (>30 в час)	5(15,2%)	4(12,5%)	8(26,7%) ¹²	8(26,7%) ⁴⁵	3(20,0%) ⁸	6(40,0%) ³⁶⁹
Фибрилляция предсердий	4(12,1%)	4(12,5%)	6(20,0%) ¹²	6(20,0%) ⁴⁵	2(13,3%) ⁷⁸	4(26,7%) ³⁶⁹
Частая мономорфная ЖЭС (>30 в час)	-	-	1(3,3%)	1(3,3%)	-	1(6,7%)
Полиморфная ЖЭС	1(3,0%)	1(3,1%)	2(6,7%) ¹²	2(6,7%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁸	2(13,3%) ³⁶⁹
Групповая ЖЭС	2(6,1%)	2(6,3%)	4(13,3%) ¹²	4(13,3%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁷⁸	3(20,0%) ³⁶⁹
Ранняя ЖЭС	-	-	2(6,7%)	2(6,7%)	-	1(6,7%)

Примечание (здесь и в таблице 3.5). ¹ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² – различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны (все $p < 0,05$).

При анализе частоты классов желудочковых нарушений ритма оказалось, что наиболее частым вариантом во всех группах больных был 1-й класс по Lown-Wolf в модификации Ryan M., который встречался у 18,2; 18,7; 23,3; 23,3; 20,0 и 20,0% соответственно (см. табл. 3.5).

Следует отметить, что данный класс является наиболее распространённым у большинства пациентов кардиологического профиля. Класс 2 встречался реже. Наиболее редкими случаями желудочковых аритмий был класс 3. Причем, если у больных с нормальной СКФ класс 5 отсутствовал, то в группах с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (группы 3, 4 и 6) такие единичные случаи появлялись.

Таблица 3.5 – Классы желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных АГ и СД 2-го типа

Классы	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
1	6(18,2%)	6(18,7%)	7(23,3%) ¹²	7(23,3%) ⁴⁵	3(20,0%)	3(20,0%)
2	4(12,1%)	3(9,4%)	3(10,0%)	3(10,0%) ⁴	2(13,3%)	2(13,3%) ⁶
3	2(6,1%)	2(6,3%)	3(10,0%) ¹²	3(10,0%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁷⁸	2(13,3%) ³⁶⁹
5	-	-	1(3,3%)	1(3,3%)	-	1(6,7%)

Из представленной таблицы следует, что у лиц с сохранной азотовыделительной функцией почек преобладают в основном «нежизнеопасные» варианты желудочковых нарушений ритма, в то время как при сниженной функции почек эти же варианты имели тенденцию к учащению, а также появлению класса 5, неблагоприятного с точки зрения угрожающих жизни нарушений ритма.

Мы проанализировали корреляционные связи некоторых параметров ремоделирования миокарда с клинико-лабораторными проявлениями (см. табл. 3.6). Оказалось, что у больных 1-ой группы прямые достоверные связи были установлены между МАУ и ММЛЖ, между натриемией и ММЛЖ, между натрием крови и ТЗСЛЖд, между натрием крови и ТМЖПд. Во 2-ой

группе наблюдения позитивные взаимосвязи установлены между протеинурией и ММЛЖ, между белком в моче и ИММЛЖ, между протеинурией и ТМЖПд, протеинурией и ТЗСЛЖд, а также между гликированным гемоглобином крови и ММЛЖ. У представителей 3-ей группы прямые корреляции выявлены между уровнем креатинина крови и ММЛЖ, креатинином крови и ИММЛЖ, креатинином крови и ТЗСЛЖд, креатинином крови и ТМЖПд, а также уровнем систолического АД и ММЛЖ, систолическим АД и ТМЖПд, систолическим АД и ТЗСЛЖд. В 4-ой группе больных обратные корреляции установлены между СКФ и ММЛЖ, СКФ и ТМЖПд, СКФ и ТЗСЛЖд, СКФ и ОТС.

Таблица 3.6 – Корреляционные связи параметров ремоделирования миокарда ЛЖ с клинико-лабораторными показателями у больных с АГ и СД 2-го типа

Показатели	ММЛЖ	ИММЛЖ	ТМЖПд	ТЗСЛЖд	ОТС
1-я группа					
МАУ	r =+0,44 p=0,02*	r =-0,15 p=0,24	r =-0,30 p=0,05	r =-0,21 p=0,10	r =-0,18 p=0,31
Натрий сыворотки крови	r =+0,48 p=0,01*	r =-0,21 p=0,16	r =+0,40 p=0,03*	r =+0,38 p=0,04*	r =+0,11 p=0,15
2-я группа					
Протеинурия	r =+0,56 p=0,001*	r =+0,50 p=0,009*	r =+0,46 p=0,03*	r =-0,16 p=0,20	r =+0,13 p=0,11
Гликозилированный гемоглобин	r =+0,51 p=0,01	r =-0,11 p=0,31	r =-0,14 p=0,13	r =+0,18 p=0,25	r =-0,15 p=0,35
3-я группа					
Креатинин крови	r =+0,41 p=0,04*	r =+0,44 p=0,03*	r =+0,49 p=0,01*	r =+0,50 p=0,001*	r =+0,24 p=0,11
Систолическое АД	r =+0,47 p=0,01*	r =+0,20 p=0,15	r =+0,53 p=0,02*	r =+0,48 p=0,01*	r =0,28 p=0,10

Продолжение таблицы 3.6

4-я группа					
Гемоглобин крови	r =-0,12 p=0,30	r =+0,17 p=0,21	r =-0,15 p=0,12	r =-0,16 p=0,24	r =-0,30 p=0,06
СКФ	r =-0,42 p=0,02*	r =-0,25 p=0,16	r =-0,48 p=0,01*	r =-0,39 p=0,04*	r =0,40 p=0,03*
5-я группа					
Кальций крови	r =+0,08 p=0,67	r =-0,20 p=0,41	r =-0,13 p=0,34	r =-0,10 p=0,81	r =+0,25 p=0,14
Пульсовое АД	r =-0,56 p=0,001*	r =-0,33 p=0,12	r =-0,41 p=0,03*	r =-0,39 p=0,04	r =+0,35 p=0,05
6-я группа					
ОПСС	r =+0,49 p=0,01*	r =-0,10 p=0,40	r =+0,41 p=0,04*	r =+0,57 p=0,002*	r =0,35 p=0,04*
СКФ	r =+0,54 p=0,006*	r =-0,31 p=0,08	r =+0,62 <0,001*	r =+0,39 p=0,04*	r =0,28 p=0,09

В 5-ой группе обратные корреляции установлены между величиной пульсового АД и ММЛЖ, пульсовым АД и ТМЖПд. В 6-ой группе прямые корреляции обнаружены между ОПСС и ММЛЖ, ОПСС и ТМЖПд, ОПСС и ТЗСЛЖд, ОПСС и ОТС.

С целью выявления различий между пациентами с сохранной и сниженной функцией почек, мы провели пошаговый множественный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.7. У лиц с сохранной функцией почек факторами риска развития концентрической ГЛЖ явились: возраст, длительность АГ более 7 лет, величины систолического и диастолического АД более 160/100 мм рт.ст., уровень МАУ более 12 мг/сутки и функциональное состояние почек.

Таблица 3.7 – Факторы риска развития концентрической ГЛЖ (пошаговый множественный линейный регрессионный анализ) у больных с АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек

Шаг	Независимые переменные	R ² (%)	p
1	Возраст	0,23	< 0,002
2	Длительность АГ	0,33	< 0,001
3	Систолическое АД	0,49	< 0,008
4	Диастолическое АД	0,54	< 0,003
5	МАУ	0,59	< 0,002
6	Функциональное состояние почек	0,45	< 0,001

У больных с почечной дисфункцией (см. табл. 3.8) факторами риска формирования концентрического варианта гипертрофии явились: протеинурия нефротического уровня (более 3,5 г/сутки), длительность диабетического анамнеза более 5 лет, гипернатриемия, величина диастолического АД, гиперкалиемия более 6,0 ммоль/л, концентрация гемоглобина в периферической крови менее 120 Т/л.

Таблица 3.8 – Факторы риска развития концентрической ГЛЖ (пошаговый множественный линейный регрессионный анализ) у больных с АГ и СД 2-го типа со сниженной функцией почек

Шаг	Независимые переменные	R ² (%)	p
1	Протеинурия	0,29	< 0,007
2	Длительность СД	0,31	< 0,002
3	Гипернатриемия	0,40	< 0,003
4	Диастолическое АД	0,44	< 0,002
5	Гиперкалиемия	0,50	< 0,009
6	Концентрация гемоглобина крови	0,41	< 0,005

3.2 Прогнозирование структурно-функциональных нарушений ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа

В виду прогностической важности процессов ремоделирования миокарда ЛЖ в свете прогрессирования его структурно-функциональных нарушений, ведущих к прогрессированию ХСН и появлению жизнеопасных нарушений сердечного ритма и риска внезапной смерти аритмического генеза, нам представляется важным изучить роль ГЛЖ в этих процессах с точки зрения стратификации риска и выбора оптимальной превентивной и корригирующей терапии.

С целью выявления наиболее значимых факторов, ведущих к развитию ГЛЖ у больных АГ и СД 2 типа, нами была создана математическая модель прогнозирования формирования ГЛЖ. Поскольку корреляционный анализ не позволяет оценить прогностическую значимость того или иного показателя по сравнению с другими, нами для выявления наиболее связанных с ГЛЖ показателей использовался метод построения множественных регрессионных моделей. При построении моделей были применены методы сетевого моделирования. В качестве факторных при построении модели анализировались следующие признаки: пол, возраст, длительность АГ, длительность и тяжесть СД, наличие МАУ / протеинурии, сывороточные уровни креатинина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина крови, СКФ, ОЦК, ОЦП, ОПСС, систолическое и диастолическое АД, ЧСС, КДО и КСО ЛЖ, сердечный индекс, размер левого предсердия, величина ФВ ЛЖ, а также показателей, характеризующих его диастолическую функцию: пики Е, А, их соотношение (Е/А), DT, IVRT.

Результирующим признаком признака прогнозирования ГЛЖ была переменная Y. При этом в случае нормальной массы миокарда переменной присваивалось значение 0, а при ГЛЖ – значение 1. Для оценки адекватности модели все случаи (с использованием генератора случайных чисел) были разделены на 2 множества: учебное множество (использовалось для расчета параметров модели) и тестовое множество (использовалось для проверки

прогностической способности модели на новых данных). Построение, оптимизация модели и следующий ее анализ проводились в пакете Statistica Neural Networks (StatSoft Inc.). Анализ проводился в два этапа. На первом этапе выделялся минимальный набор факторных признаков, которые в наибольшей степени связаны с результирующим. На втором этапе выбиралась архитектура нейросетевой модели, которая на отобранном наборе признаков давала лучшие прогностические результаты. При проведении первого этапа анализа (выделение наиболее значимых факторов) использовался метод пошагового включения данных/переменных. При проведении второго этапа, на выделенном наборе признаков, строились и анализировались нейросетевые модели различной архитектуры. Адекватность модели оценивалась по значениям ее чувствительности и специфичности, полученными на тестовом множестве данных. Строились простейшие линейные модели и нейросетевые модели типа многослойный персептрон с различным числом нейронов в скрытом слое. Предпочтение отдавалось более простой модели, прогностические способности которой не отличались статистически значимо от прогностических способностей более сложной.

Для оценки адекватности выделенных признаков, в наибольшей степени связанных с прогнозируемой переменной, сначала была построена линейная регрессионная модель на всех 49 факторных признаках. Чувствительность линейной модели на учебном множестве составила 100% (доверительный интервал (ДИ) 96,1%-100%), специфичность – 100% (интервальная оценка 88,7%-100%). При сравнении результатов прогнозирования на учебной и тестовой множества, статистически значимой различия не выявлено (при сравнении чувствительности, $g. > 0,9$, при сравнении специфичности, $p = 0,33$), что свидетельствует о адекватности построенной модели. При проведении анализа связи ГЛЖ с факторными признаками методом пошагового включения переменных были отобраны следующие 3 наиболее значимые признака: тяжесть и степень АГ, длительность СД. При построении модели для расчета риска развития ГЛЖ

на основании трех выделенных признаков была отобрана линейная модель, прогностические способности которой статистически значимо не отличались от более сложных (нейронные сети типа многослойных персептрон) моделей. Эта модель может быть выражена уравнением:

$$Y = -0,064A + 0,053B + 0,209C + 0,453, \quad (3.1),$$

где Y – ГЛЖ, A – пол больного (для женщин значение равно 0, для мужчин – 1), B – длительность СД (годы), C – степень АГ (при нормальном АД его значение соответствовало 0, при 1 степени = 1, при 2 степени – 2, при 3 степени – 3).

После обучения модели методом построения операционных кривых (ROC-процедура) была проведена оптимизация порога принятия-отвержения ($Y_{crit} = 0,809$). В случае, когда для пациента значения Y превышает Y_{crit} , прогнозируется развитие ГЛЖ, при значениях Y_{crit} менее 0,809 – вероятность развития ГЛЖ низкая. Чувствительность линейной модели на учебном множестве составила 79% (ДИ 67,4%-88,1%), специфичность – 85,1% (ДИ 59,0%-99,0%). При сравнении результатов прогнозирования на учебном и тестовом множестве, статистически значимых различий не выявлено (при сравнении чувствительности, $p=0,80$, при сравнении специфичности, $p=0,83$), что свидетельствует о адекватности построенной модели. При сравнении прогностических способностей линейной модели, построенной на 49 факторных признаках, и модели, построенной на 3 факторных признаках, на тестовой множества статистически значимого ухудшения прогноза не обнаружено ($p > 0,42$ при сравнении по критерию χ^2).

Таким образом, уменьшение количества факторных признаков от 49 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования, что указывает на адекватность отбора факторов, в наибольшей степени определяют риск развития ГЛЖ.

Для ранжирования переменных по степени их влияния на риск развития ГЛЖ (в рамках построенной модели) был проведен анализ чувствительности

модели. При этом переменные расположились в следующем порядке (по степени убывания влияния): степень АГ, длительность АГ и СД.

Таким образом, структурно-функциональное состояние миокарда у больных АГ и СД 2-го типа характеризуется преимущественно умеренной концентрической ГЛЖ со слабо выраженной дилатацией и предсердно-желудочковыми нарушениями сердечного ритма на фоне сохранной систолической функции ЛЖ.

Тяжесть структурно-функциональных нарушений, выраженность гипертрофических процессов и частоты желудочковых нарушений ритма находится в прямой зависимости от состояния функции почек, проявляясь в большей степени у больных со сниженной функцией почек.

ГЛАВА 4

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Диастолическая дисфункция относится к ранним осложнениям СД [103]. Ее определяют, как невозможность желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного увеличения давления в левом предсердии. У больных же с АГ дилатация левого предсердия нередко обусловлена не только повышенным системным АД, но и компенсаторной гипертрофией/дилатацией предсердия, функционирующего в условиях повышенных нагрузок, направленных на выравнивание давления в желудочке [157]. Кроме того, дилатация левого предсердия играет важную роль в патогенезе ограничения миокардиального резерва при ИБС, и особенно при его сочетании с СД, поскольку поражение миокарда в этом случае является поликомпонентным, обусловленным как классическим ограничением коронарного кровотока за счет стенокардии, так и микрососудистым поражением капиллярного кровотока, и нарушениями нервной трофики сердца [171].

Хорошо известно, что диастолические нарушения, которые диагностируют практически у каждого больного с АГ, у больных СД, нередко являются предвестниками постепенной утраты сократительной функции ЛЖ [201].

В таблице 4.1 представлена оценка основных параметров, отражающих диастолическую функцию ЛЖ у больных с АГ и СД 2-го типа.

Таблица 4.1 – Показатели диастолической функции ЛЖ у больных с АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных						Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Пик Е (см/с)	75,0± 2,2 ¹⁰	74,5±1,5 ¹⁰	72,1±1,8 ^{1 10}	72,0±1,4 ^{4 5 10}	75,0±1,9 ^{8 10}	72,2±1,5 ^{369 10}	82,2±1,2
Пик А (см/с)	77,9±1,7	77,4±1,3	78,6±2,0 ¹⁰	78,0±1,1	77,2±1,6	77,3±2,2	76,6±1,3
Е/А	0,88±0,09 ¹⁰	0,89±0,06 ¹⁰	0,84±0,03 ¹⁰	0,84±0,06 ^{45 10}	0,90±0,08 ^{8 10}	0,83±0,04 ^{369 10}	1,13±0,05
IVRT (мс)	92,2±1,5 ¹⁰	92,0±1,7 ¹⁰	95,8±0,9 ^{12 10}	95,7±1,1 ^{45 10}	92,0±15,0 ^{8 10}	95,9±0,8 ^{369 10}	64,4±1,2
DT (мс)	227,0±1,4 ¹⁰	228,0±1,5 ¹⁰	230,4±1,9 ^{12 10}	231,2± 1,0 ^{45 10}	226,2±1,8 ^{8 10}	225,9±0,6 ^{367 10}	197,9±1,3

Примечание (здесь и в табл. 4.2). ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны.

Как видно из таблицы 4.1 величина пика E в группах больных статистически достоверно ниже, чем в группе здоровых. Наиболее низкие значения величины данного показателя характерны для групп больных со сниженной функцией почек – группы 3, 4 и 6. Величина пика A у больных имела тенденцию к увеличению по сравнению со здоровыми. При этом статистически отличался лишь показатель в группе 3. Остальные же группы больных не имели статистически достоверных отличий от группы здоровых. Отношение E/A у больных всех групп достоверно отличалось от группы здоровых, причем более низкие значения такого отношения были присущи группам больных со сниженной функцией почек. IVRT в группах больных достоверно был выше группы здоровых людей, при этом имела место тенденция более высоких значений данного показателя у лиц с почечной дисфункцией, в отличие от больных с сохранной функцией почек. DT у больных, напротив, значимо превышала контрольные значения у здоровых. При этом различия между больными и здоровыми равнялись 29,1; 30,1; 32,5; 33,3; 28,3 и 28,0 мс соответственно.

При анализе частоты вариантов диастолической дисфункции оказалось, что у больных АГ с СД 2-го типа значительно преобладает I тип (нарушения релаксации), который имел место у 96,7; 96,9; 90,0; 90,0; 93,3 и 80,0% соответственно, что представлено в таблице 4.2. У представителей 3, 4 и 6 групп его частота была статистически меньше, чем в группах 1, 2 и 5 за счет относительного перераспределения пациентов из категории «релаксационный тип» частично во II (псевдонормальный) и III (рестриктивный) типы диастолической дисфункции. В группах со сниженной функцией почек добавилось число пациентов, относящихся ко II (псевдонормальному) типу и появились пациенты с III (рестриктивным) типом, чего не наблюдается у представителей 1, 2 и 5 групп. Представленные различия, по нашему мнению, обусловлены прежде всего более тяжелыми и сложными структурными изменениями сердечной мышцы и ее фиброзированием.

Таблица 4.2 – Варианты диастолической дисфункции у больных АГ и СД 2-го типа (%)

Типы	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
I	32 (96,7%)	31 (96,9%)	27 (90,0%) ¹²	27 (90,0%) ⁴⁵	14 (93,3%) ⁷⁸	12 (80,0%) ³⁶⁹
II	1 (3,0%)	1 (3,1%)	2 (6,7%) ¹²	2 (6,7%) ⁴⁵	1 (6,7%) ⁷⁸	2 (13,3%) ³⁶⁹
III	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	1 (6,7%)

Прогрессирование диастолических нарушений происходит поэтапно, начиная с нарушений релаксации и заканчивая рестриктивными нарушениями, которые во многом являются необратимыми. Именно поэтому, I тип (нарушения релаксации) считается наиболее ранней стадией болезни, хотя во многом бессимптомной, но по мере «накопления» фибротических элементов и элементов жесткости, трансформируется во II (псевдонормальный), а со временем, и в III (рестриктивный) типы. Воздействуя на изученные механизмы ремоделирования миокарда и развития диастолической дисфункции еще на ранних стадиях их формирования, очевидно, возможно добиться частичной обратимости данных нарушения.

При анализе влияния отдельных клинико-лабораторных факторов на процессы формирования диастолической дисфункции оказалось, что во всех группах больных основным фактором явился возраст (табл. 4.3). Пол не оказывал значимого влияния на процессы формирования диастолических нарушений. Тогда как, длительность гипертензивного и диабетического синдромов, а также стадия АГ, наличие сопутствующей ИБС, концентрация в крови гликированного гемоглобина, креатинина и ТГМР явились актуальными как для больных с нормальной функцией почек, так и со сниженной.

Таблица 4.3 – Достоверность влияния на формирование диастолической дисфункции ЛЖ отдельных клинико-лабораторных факторов у больных АГ и СД 2-го типа (p)

Факторы	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
Возраст	0,02	0,04	0,03	0,04	0,04	0,01
Генетическая предрасположен- ность	0,08	0,12	0,17	0,34	0,21	0,74
Длительность АГ	0,02	0,03	0,001	0,002	0,04	0,01
Длительность СД	0,03	0,04	0,02	0,03	0,04	0,01
Стадия АГ	0,04	0,02	0,01	0,03	0,04	0,02
Степень АГ	0,11	0,37	0,20	0,24	0,84	0,46
Наличие ИБС	0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,04
Желудочковые нарушения ритма	0,30	0,15	0,08	0,06	0,07	0,16
Глюкоза крови	0,03	0,04	0,09	0,16	0,04	0,07
Гемоглобин крови	0,14	0,22	0,04	0,04	0,10	0,03
Гликированный гемоглобин	0,03	0,01	0,04	0,04	0,03	0,03
Натрий крови	0,03	0,04	0,01	0,02	0,04	0,02
Калий крови	0,28	0,46	0,17	0,11	0,51	0,20
Креатинин крови	0,04	0,03	0,001	0,03	0,04	0,01
ТИМР крови	0,01	0,03	0,02	0,04	0,02	0,03

Для пациентов 1, 2 и 5 групп статистически значимые значения установлены для глюкозы крови в отличие от представителей групп со сниженной функцией почек. Напротив, концентрация гемоглобина крови имела важное значения в генезе диастолических расстройств у представителей групп больных с почечной дисфункцией.

Для удобства оценивания механизмов формирования диастолических нарушений, были проанализированы факторы риска их развития у больных с

сохранной и сниженной функцией почек, что представлено в таблицах 4.4 и 4.5.

Таблица 4.4 – Факторы риска развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек (пошаговый множественный линейный регрессионный анализ)

Шаг	Независимые переменные	R ² (%)	p
1	Возраст	0,28	0,02
2	Мужской пол	0,30	0,01
3	Длительность АГ	0,39	0,02
4	Наличие концентрической ГЛЖ	0,45	0,01
5	МАУ	0,48	0,04
6	Величина систолического АД	0,38	0,03

Таблица 4.5 – Факторы риска развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа со сниженной функцией почек (пошаговый множественный линейный регрессионный анализ)

Шаг	Независимые переменные	R ² (%)	p
1	Возраст	0,33	0,01
2	Длительность АГ	0,29	0,02
3	Длительность СД	0,36	0,02
4	СКФ	0,58	<0,001
5	Натрий крови	0,44	<0,004
6	Гиперволемиа	0,40	<0,009

Как оказалось, у лиц с нормальной функцией почек независимыми достоверными переменными, непосредственно оказывающими воздействие на процессы формирования диастолических нарушений ЛЖ явились: возраст, мужской пол, длительность гипертензии, наличие концентрической ГЛЖ, МАУ и величина систолического АД.

У больных с почечной дисфункцией факторы риска формирования диастолических нарушений были иными: возраст, длительность АГ и СД, а также величина СКФ, натрий крови и ОЦК.

Таким образом, у больных АГ и СД 2-го типа выявлен комплекс диастолических нарушений, характеризующийся нарушением релаксации (I тип), возможно, потенциально обратимыми изменениями. Тяжесть и варианты диастолической дисфункции зависит от состояния функции почек. У больных со сниженной функцией почек чаще встречались II (псевдонормальный) и III (рестриктивный) типы диастолических нарушений.

Факторами, оказывающими непосредственное воздействие на процессы развития/прогрессирования диастолических нарушений у пациентов с сохранной азотовыделительной функцией почек, являются возраст, мужской пол, продолжительность гипертензивного синдрома, присутствие ГЛЖ, МАУ и величина систолического АД. У больных со сниженной функцией почек факторами риска развития/прогрессирования диастолических расстройств явились возраст, длительность АГ и СД 2-го типа, величина СКФ, натриемия и повышенный ОЦК.

ГЛАВА 5

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В настоящее время выделяют несколько важных особенностей течения гипертензивного синдрома у больных СД. К ним относятся [50-51]: сочетание АГ с поражением органов-мишеней. Как правило у таких пациентов имеет место МАУ/протеинурия, кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза, ГЛЖ, диастолическая и/или систолическая дисфункции ЛЖ, повышение жесткостных миокардиальных металлопротеиназных маркеров при снижении продукции их ингибиторов, повышение жесткости артерий как за счет активации фибротического, так и атероматозного процесса [39]. У пациентов АГ с сопутствующим СД 2-го типа имеет место комплекс метаболических расстройств (гиперурикемия и гипертриглицеридемия), эндотелиальная дисфункция, а также активация симпатической вегетативной нервной системы приводящей к формированию стойкого сосудистого спазма и повышению ОПСС, тахикардии и гломерулярной гиперfiltrации. В тоже время, при такой сочетанной кардио-метаболической патологии отмечается нарушение физиологических биологических ритмов колебания АД (на ранних этапах болезни преобладание non dipper типа суточной вариабельности, а на более поздних – night peaker) [11]. Гипертензивные пациенты СД 2-го типа более склонны к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной нейропатии и затрудняет выбор терапии. Частота регистрации изолированной систолической АГ превышает значения общей популяции. Одним из важных механизмов прогрессирования АГ является высокая частота натрий-объем зависимой гипертензии, в основе которой лежат как процессы интенсификации реабсорбции натрия в почечных канальцах, так и повышение ОЦК.

В таблице 5.1 представлены результаты суточного мониторинга АД в группах больных и здоровых. Как оказалось, среднесуточное АД в группах 1, 2 и 5 было статистически достоверно ниже, чем в 3, 4 и 6. Величины данного показателя во всех группах достоверно превышали аналогичные значения в группе контроля. Среднесуточное диастолическое АД в группах 1, 2 и 5 было достоверно ниже, чем в 3, 4 и 6, но все же показатели превышали контрольные величины у практически здоровых лиц. Соответственно и величина суточного пульсового АД была выше в группах с сохранной функцией почек. Среднее дневное АД оказалось достоверно выше в группах пациентов со сниженной функцией почек, хотя разница в величинах по сравнению с лицами с сохранной функцией почек была не большой. Выше оказалось и среднее диастолическое АД в дневные часы и здесь величина прироста у больных со сниженной функцией почек была выше, чем разница показателей систолического дневного АД. Среднедневное пульсовое АД в группах больных с почечной дисфункцией было меньше, чем у лиц с сохранной функцией почек, что существенно отличало группы 3, 4 и 6 от контроля. Средненочное систолическое и диастолическое АД в группах со сниженной функцией почек было достоверно выше в сравнении с группами больных, имеющих нормальные уровни СКФ. Следует отметить, что в группах 3, 4 и 6 величины данных показателей превышали средние аналогичные дневные значения в этих же группах.

Таблица 5.1 – Показатели суточной вариабельности артериального давления у обследованных лиц

Показатели	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=27)	2-я (n=25)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=12)	6-я (n=15)	
Среднесуточное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	153,9±1,3 ¹⁰	156,2±0,9 ¹⁰	168,8±1,8 ^{12 10}	169,9±1,6 ^{45 10}	155,1±1,3 ⁷⁸	169,5±1,4 ^{369 10}	130,1±0,8
Среднесуточное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	100,9±1,1 ¹⁰	101,0±0,8 ¹⁰	122,3±1,0 ^{12 10}	123,4±0,6 ^{45 10}	99,8±1,2 ^{78 10}	122,5±1,4 ^{369 10}	77,6±0,7
Среднесуточное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	55,2±1,5 ¹⁰	55,9±2,0 ¹⁰	46,2±1,7 ^{12 10}	47,6±2,0 ^{45 10}	55,7±1,6 ^{78 10}	46,8±2,0 ^{369 10}	52,1±1,1
Среднедневное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	156,8±1,4 ¹⁰	157,2±1,9 ¹⁰	161,2±1,3 ^{12 10}	160,6±1,5 ^{4 10}	159,0±2,0 ¹⁰	160,7±1,6 ^{36 10}	133,6±1,8
Среднедневное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	106,3±1,9 ¹⁰	107,5±1,7 ¹⁰	120,5±1,8 ^{12 10}	120,1±2,1 ^{45 10}	106,9±1,6 ^{78 10}	120,7±1,5 ^{369 10}	88,2±1,2
Среднедневное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	50,2±2,0 ¹⁰	50,8±1,8 ¹⁰	41,5±2,6 ^{12 10}	42,0±1,0 ^{45 10}	50,6±1,9 ^{78 10}	41,7±1,2 ^{369 10}	53,1±0,9

Продолжение таблицы 5.1

Средненочное систолическое АД, M±m, мм рт. ст.	150,2±1,4 ¹⁰	150,9±2,3 ¹⁰	170,4±2,2 ^{12 10}	171,2±1,4 ^{45 10}	150,0±2,5 ^{78 10}	171,0±2,6 ^{369 10}	110,2±1,7
Средненочное диастолическое АД, M±m, мм рт. ст.	98,5±1,2 ¹⁰	98,2±0,4 ¹⁰	126,7±1,2 ^{12 10}	125,4±0,8 ^{45 10}	98,4±1,2 ^{78 10}	125,8±0,3 ^{369 10}	70,2±0,2
Средненочное пульсовое АД, M±m, мм рт. ст.	52,0±0,8 ¹⁰	52,8±1,4 ¹⁰	44,2±1,8 ^{12 10}	42,8±1,4 ^{4 10}	51,9±1,1 ^{78 10}	44,8±1,3 ^{369 10}	40,2±0,9

Примечание (здесь и в таблицах 5.2 и 5.3). ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Типы суточной вариабельности АД в группах больных с сохранной функцией почек представлены Night-peaker и Non-dipper типами (табл. 5.2). Частота физиологического Dipper типа в этих группах не превышала 10%.

В группах больных 3, 4 и 6 ситуация несколько иная. Так, с одной стороны в этих группах отсутствуют пациенты с типом Dipper, а, с другой, частота Non-dipper типа у них 4,5 раза меньше, чем в группах с сохранной функцией почек. В виду относительного перераспределения, у пациентов 3, 4 и 6 групп преобладает тип Night-peaker, свидетельствующий о преимущественно ночных эпизодах повышения АД. Считается, что такой вариант является одним из наиболее неблагоприятных типов, поскольку является одним из главных механизмов прогрессирования нефропатии и почечной недостаточности, а, с другой, определяет высокую смертность от кардио- и цереброваскулярных осложнений [195, 198] именно в ночной/предутренний период суток [141, 177].

Другим важным гемодинамическим фактором патогенеза ремоделирования миокарда, ГЛЖ и формирования сердечной недостаточности у больных СД 2 типа с нефропатией, является его перегрузка объемом, нередко сочетается с перегрузкой давлением [113]. Следствием хронического перегрузки ЛЖ объемом является развитие дилатации и/или его гипертрофии. В ряде случаев гипертрофию в данном варианте рассматривают в качестве временного компенсаторного механизма, сдерживающего развитие клинически явной сердечной недостаточности у почечного контингента больных. Ведущими причинами развития перегрузки ЛЖ объемом при этом является увеличение ОЦП и ОЦК вследствие задержки натрия и воды, а при развитии почечной недостаточности еще и анемия. Хроническая анемия, свойственная диабетической нефропатии (особенно при развитии почечной недостаточности), обуславливает увеличение ЧСС, развитие периферической вазодилатации, микрососудистых артериовенозных шунтов и снижение вязкости крови, что ведет компенсаторно к увеличению ударного объема и сердечного выброса.

Таблица 5.2 – Типы суточной вариабельности АД у обследованных лиц

Типы суточной вариабельности АД	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
Dipper	3 (9,1%) ¹⁰	3 (9,4%) ¹⁰	-	-	1 (6,7%) ¹⁰	-	28 (93,3%)
Non-dipper	12 (36,4%) ¹⁰	11 (34,4%) ¹⁰	2 (6,7%) ¹²¹⁰	2 (6,7%) ⁴	5 (33,3%) ^{7 10}	1 (6,7%) ⁶⁹	2 (6,7%)
Over (hyper)-dipper	-	-	-	-	-	-	-
Night-peaker	18 (54,5%)	18 (56,3%)	28 (93,3%) ²	28 (93,3%) ⁴	9 (60,0%) ⁷	14 (93,3%) ³⁶⁹	-

По данным исследования параметров ОПСС у пациентов с АГ и СД 2-го типа следует отметить, что по сравнению со здоровыми показатель у больных 1, 2 и 5 групп был увеличен в 1,6-1,7 раза (см. табл. 5.3). Это свидетельствует о выраженном стойком периферическом сосудистом спазме, который с одной стороны определяет нарушения микроциркуляции периферии [122], а с другой, является одним из важных патогенетических механизмов формирования гипертензии и сердечной недостаточности. Величина ОПСС более выражена у представителей тех групп больных, которые имеют сниженную функцию почек (3, 4 и 6).

ОЦК в группах больных увеличен относительно группы контроля. Однако в группах с почечной недостаточностью ОЦК был больше, чем в группах с нормальной почечной фильтрацией.

ОЦП является более точным и специфическим показателем, чем ОЦК. Учитывая статистически значимое увеличение данного показателя относительно здоровых, можно полагать, что у пациентов имеет место гиперволемиа, более выраженная в лиц с почечной недостаточностью.

Таким образом, у больных АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек выявлена умеренная систолодиастолическая АГ преимущественно Night-peaker и, реже – Non-dipper типов. У пациентов со сниженной функцией почек отмечено существенное преобладание типа Night-peaker (у более 90% больных), являющегося прогностически наиболее неблагоприятным вариантом течения заболевания. У больных АГ и СД 2-го типа установлен стойкие периферический сосудистый артериальный спазм и явления гиперволемии, которые с одной стороны являются специфическими проявлениями кардио-диабетической патологии, а с другой, являются негативными механизмами прогрессирования сердечной и почечной патологии и развития диабетических осложнений. С учетом полученных данных и особенностей патогенеза гипертензивного синдрома, для данного контингента больных целесообразна разработка и обоснования применения в комплексной терапевтической программе диуретиков.

Таблица 5.3 – ОПСС, ОЦК и ОЦП у больных АГ и СД 2-го типа, а также у здоровых

Показатель	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)	
ОПСС, дин · с · см ⁻⁵ / м ²	1652,0± 2,5 ¹⁰	1653,2± 3,1 ¹⁰	1666,9± 2,4 ^{12 10}	1668,5± 2,6 ^{45 10}	1651,9± 3,6 ^{78 10}	1667,0± 3,2 ^{369 10}	898,3± 2,5
ОЦК, мл/кг	73,3± 1,1 ¹⁰	73,5± 1,4 ¹⁰	76,9± 1,8 ^{12 10}	76,5± 0,5 ^{45 10}	72,9± 0,4 ^{78 10}	76,2± 0,7 ^{369 10}	68,1± 1,5
ОЦП, мл/кг	44,2± 1,3 ¹⁰	44,6± 0,8 ¹⁰	47,8± 1,1 ^{12 10}	47,4± 0,2 ^{45 10}	44,3± 1,0 ^{78 10}	47,2± 1,7 ^{369 10}	41,8± 1,2

ГЛАВА 6

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

6.1 Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ и маркеров ремоделирования миокарда на фоне разных диуретических режимов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Оценка структурно-функциональных параметров сердца в динамике наблюдения (на этапе включения в исследование и через год) по данным эхокардиографического исследования показала, что величина КДР ЛЖ в 1-ой группе больных не претерпела значимых изменений. Имела место лишь тенденция уменьшения КДР ЛЖ (табл. 6.1). Во 2-ой группе такая тенденция была уже более выраженной. В 3-ей группе динамика изменения не отмечена вообще. В 4-ой группе имела место тенденция увеличения размеров данного показателя, а 5-ой был получен его статистически значимый прирост. КСР ЛЖ в 1-ой и 3-ей группах не изменился, во 2-ой и 4-ой уменьшился, а в 5-ой и 6-ой, напротив, вырос как по сравнению с исходными данными, так и аналогичным показателем у здоровых.

КДО ЛЖ в 1-ой группе уменьшился, хотя на фоне терапии торасемидом во 2-ой группе эта тенденция уже имела статистически значимые отличия до и после лечения. В 3-ей группе имела место тенденция его роста. В 4-ой группе КДО статистически значимо сократился, а в 5-ой и 6-ой, напротив, вырос. Данный рост отмечен как в сравнении с группой контроля, так и соответствующими величинами до лечения.

На фоне годичного периода наблюдения процессы ремоделирования миокарда имели свое продолжение. Так, если в 1-ой группе отмечена только тенденция увеличения МЖПд, то во 2-ой, напротив, значимое уменьшение, а

в 3-ей группе – тенденция увеличения. В группах сравнения (5 и 6-ой) гипертрофически процессы проявились утолщением перегородки сердца, более выраженные в группе больных с почечной недостаточностью (6-я группа наблюдения).

Толщина задней стенки левого желудочка под влиянием разных режимов диуретической терапии имела следующие параметры. Так, в 1-ой и 2-ой группах изменения ее толщины отсутствовали, в 3-ей получены тенденционные результаты о ее утолщении, в 4-ой группе, напротив, ее толщина регрессировала, а в группах сравнения (5 и 6-ой), напротив, увеличилась, причем в большей степени у больных с ХПН. Аналогичным образом, менялись параметры и показатель ОТС.

ФВ в 1-ой, 2-ой и 4-ой группах оставалась без динамических изменений. В 3-ей группе больных величина ФВ возросла. Аналогичная динамика прослеживается и в 5-ой группе. Напротив, в 6-ой группе наблюдения отмечена тенденция роста ФВ, что, по нашему мнению, обусловлено увеличением жесткостных параметров миокарда и ухудшением эластичных.

В группах 1-3 практически отсутствовали изменения ΔS и лишь в 5-ой группе имела место тенденция его уменьшения.

Таблица 6.1 – Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ у обследованных лиц

Показате ли	Группы больных						Группа здоровых
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-	-
КДР ЛЖ	5,0± 0,13	5,0±0,17	5,3±0,14 ¹⁰	5,4±0,10 ^{4 10}	4,9±0,09 ⁸	5,4±0,10 ^{39 10}	4,8±0,08
(см)	4,9± 0,05	4,8±0,09	5,3±0,06 ^{12 10}	5,3±0,04 ^{45 10}	5,0±0,07 ⁷⁸	5,8±0,03 ^{369 10 11}	
КСР ЛЖ	3,3±0,04	3,4±0,02	3,5±0,06 ¹	3,6±0,20 ¹⁰	3,3±0,09	3,6±0,11 ¹⁰	3,2±0,04
(см)	3,3±0,05	3,2±0,01 ¹¹	3,5±0,07 ^{2 10}	3,3±0,04 ¹¹	3,5±0,05 ^{8 11}	4,1±0,06 ^{369 10 11}	
КДО ЛЖ	117,0±1,4 ¹⁰	117,1±3,3 ¹⁰	120,3±4,5 ¹²¹⁰	120,8±1,3 ⁴⁵¹⁰	118,1±2,7 ⁷¹⁰	121,3±1,2 ³⁶⁹¹⁰	110,4±2,6
(мл)	115,2±0,9 ¹⁰¹¹	111,3±1,1 ¹⁰¹¹	121,2±1,8 ¹²¹⁰	115,3±2,2 ⁵¹⁰¹¹	122,6±1,7 ⁸¹⁰¹¹	124,8±3,0 ³⁶⁹¹⁰¹¹	
КСО ЛЖ	47,1±0,5 ¹⁰	47,5±0,1 ¹⁰	48,4±0,4 ¹²¹⁰	49,1±0,2 ⁴⁵¹⁰	47,5±1,8 ⁸¹⁰	49,0±0,4 ⁶¹⁰	41,3±1,7
(мл)	47,0±0,4 ¹⁰	43,2±0,7 ^{10 11}	48,1±0,2 ^{12 10}	46,0±0,3 ^{5 10 11}	49,7±1,4 ^{10 11}	51,9±0,9 ^{369 10 11}	
ТМЖПд	1,14±0,08 ¹⁰	1,14±0,04 ¹⁰	1,17±0,05 ¹²¹⁰	1,18±0,07 ⁴⁵¹⁰	1,13±0,08 ¹⁰	1,15±0,06 ¹⁰	0,95±0,05
(см)	1,15±0,07 ¹⁰	0,97±0,04 ¹⁰¹¹	1,18±0,02 ²¹⁰	1,15±0,01 ⁵¹⁰¹¹	1,23±0,03 ⁷⁸¹⁰¹¹	1,28±0,09 ⁶⁹¹⁰¹¹	
ТЗСЛЖд	1,03±0,04 ¹⁰	1,05±0,02 ¹⁰	1,18±0,06 ¹²¹⁰	1,20±0,05 ⁴⁵¹⁰	1,07±0,04 ⁸¹⁰	1,21±0,02 ³⁶⁹¹⁰	0,88±0,03
(см)	1,04±0,01 ¹⁰	1,08±0,01 ¹⁰	1,22±0,05 ^{12 10} 11	1,12±0,09 ^{45 10} 11	1,12±0,07 ^{7 10}	1,25±0,04 ^{36 10 11}	

Продолжение табл. 6.1

ОТС	$0,43 \pm 0,06^{10}$	$0,42 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,03^{1210}$	$0,49 \pm 0,01^{4510}$	$0,49 \pm 0,01^{10}$	$0,48 \pm 0,03^{610}$	$0,38 \pm 0,02$
	$0,44 \pm 0,01^{10}$	$0,41 \pm 0,07^{10}$	$0,52 \pm 0,06^{1210}$	$0,45 \pm 0,04^{51011}$	$0,54 \pm 0,05^{781011}$	$0,57 \pm 0,02^{3691011}$	
ФВ, %	$66,2 \pm 0,30$	$66,4 \pm 0,88$	$68,7 \pm 0,40^{1210}$	$68,9 \pm 0,19^4 10$	$66,1 \pm 0,74^{78}$	$68,6 \pm 0,51^{369 10}$	$65,2 \pm 0,32$
	$66,9 \pm 0,12$	$66,5 \pm 0,27$	$69,0 \pm 0,14^{1210}$	$68,0 \pm 0,18^5 10$	$67,1 \pm 0,24^7 10$	$69,4 \pm 0,30^{369 10}$	
ΔS ЛЖ, %	$35,5 \pm 0,25$	$35,3 \pm 0,32$	$36,9 \pm 0,84$	$36,6 \pm 0,95$	$35,2 \pm 0,30$	$36,7 \pm 0,28$	$37,4 \pm 0,17$
	$35,6 \pm 0,11$	$35,4 \pm 0,09$	$34,8 \pm 0,15^{1011}$	$36,3 \pm 0,71$	$34,1 \pm 0,22^8 10$	$36,0 \pm 0,10^9$	

Примечания:

1. Аббревиатуры: Ф – фуросемид; Т – торасемид;
2. В верхней части ячеек с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год;
3. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ¹¹ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

В таблице 6.2 проанализирована динамика вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ. В верхней части каждой ячейки указан процент от исходного числа больных, включенных в исследование, а в нижней –завершивших исследование через год.

Концентрическая ГЛЖ зарегистрирована в 1-ой группе через год чаще, чем исходно. Напротив, во 2-ой группе концентрическая ГЛЖ через год имела место на 3,1% реже, чем при включении в исследование. Аналогичная тенденция прослеживается и в 3-ей и 4-ой группах. Напротив, в группах сравнения отмечен статистически достоверный рост данного показателя. Частота эксцентрической гипертрофии в группах больных изменялась не столь активно. Так в 1-ой и 3-ей группе статистически значимых изменений этого показателя не произошло. Во 2-ой была тенденция его регрессирования. В 4-ой группе частота уменьшилась, причем значимо по сравнению с исходными данными. Подобные изменения имели место и в группах 5 и 6, однако в них, число больных с данным вариантом ремоделирования уменьшилось относительно перераспределения больных в группу ГЛЖ. Частота концентрического ремоделирования в группах 1 и 2 осталась без изменения, в группе 3, 5 и 6 выросла. Весьма важным представляется нам данным частоты нормальной геометрии. Так, если в 1-ой группе частота сократилась на 14,8%, то во 2-ой выросла на 4,8%. В группе 3 пациенты с этим вариантом отсутствовали. В 4-ой группе отмечено их появление за счет относительного перераспределения пациентов между вариантами ремоделирования. В группе 5 таких больных через год не было.

В таблице 6.3 изображена динамика вариантов диастолической дисфункции на фоне разных антигипертензивных режимов лечения.

Таблица 6.2 – Динамика вариантов ремоделирования миокарда в процессе лечения у больных с АГ и СД 2-го типа на фоне разных режимов диуретической терапии

Показатели	Группы больных					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
	(n1=33) (n2=29)	(n1=32) (n2=30)	(n1=30) (n2=25)	(n1=30) (n2=27)	(n1=15) (n2=11)	(n1=15) (n2=9)
Концентрическая гипертрофия	18(54,5%) 19 (67,8%) ¹⁰	17(53,1%) 15(50,0%) ¹⁰	20(66,7%) ² 16(64,0%) ¹²¹⁰	21(70,0%) ⁴⁵ 17(62,9%) ¹⁰	7(46,7%) ⁸ 6(51,5%) ⁷⁸	9(60,0%) ³⁶⁹ 6(66,7%) ³⁹¹⁰
Эксцентрическая гипертрофия	7(21,2%) 7(24,1%)	6(18,6%) 5(16,7%)	6(20,0%) 5(20,0%) ¹²	5(16,7%) ⁴ 3(11,1%) ¹⁰	3(20,0%) ⁸ 3(27,3%) ⁷⁸¹⁰	4(26,7%) ³⁶⁷⁹ 1(11,1%) ³⁹¹⁰
Концентрическое ремоделирование	2(6,1%) 2(6,9%)	2(6,3%) 2(6,7%)	4(13,3%) ² 4(16,0%) ¹²¹⁰	4(13,3%) ⁴⁵ 4(14,8%)	2(13,3%) 2(18,2%) ⁷⁸¹⁰	2(13,3%) ³⁶ 2(22,2%) ³⁹¹⁰
Нормальная геометрия ЛЖ	6(18,2%) 1(3,4%) ¹⁰	7(21,9%) 8(26,7%) ¹⁰	-	- 3(11,1%)	3(20,0%) -	- -

Примечания: 1) В верхней части каждой ячейки с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год; 2) в шапке таблицы приведено количество больных на этапе включения в проект (n1) и через год (n2); 3) ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

Таблица 6.3 – Динамика типов диастолической дисфункции у больных АГ и СД 2-го типа на фоне различных режимов диуретической терапии

Типы	Группы больных					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
	(n1=33) (n2=29)	(n1=32) (n2=30)	(n1=30) (n2=25)	(n1=30) (n2=27)	(n1=15) (n2=11)	(n1=15) (n2=9)
I	32(96,7%)	31(96,9%)	27(90,0%) ¹²	27(90,0%) ⁴⁵	14(93,3%) ⁷⁸	12(80,0%) ³⁶⁹
	27(89,6%)	29(96,7%)	19(76,0%) ¹²	22(81,5%) ⁴⁵	7(63,6%) ⁷⁸	4(44,4%) ³⁶⁹
II	1(3,0%)	1(3,1%)	2(6,7%) ¹²	2(6,7%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁷⁸	2(13,3%) ³⁶⁹
	3(10,3%)	1(3,3%)	5(20,0%) ¹²	4(14,8%) ⁴⁵	3(27,3%) ⁷⁸	3(33,3%) ³⁶⁹
III	-	-	1(3,3%)	1(3,3%)	-	1(6,7%)
	-	-	1(4,0%)	1(3,7%)	1(9,1%) ⁸	2(22,2%) ⁹

Примечания: 1) В верхней части каждой ячейки с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год; 2) В шапке таблицы приведено количество больных на этапе включения в проект (n1) и через год (n2); 3) ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны.

Оказалось, что в 1-ой группе наблюдалось медленное прогрессирование ремоделирования миокарда, которое характеризовалось увеличением частоты II (псевдонормального) типа и уменьшения I типа (нарушения релаксации) диастолической дисфункции. Динамика во 2-ой группе вариантов диастолической дисфункции отсутствовала, что свидетельствует в пользу позитивного влияния торасемида на процессы ремоделирования миокарда. В 3-ей группе негативные явления были более активны. Они характеризовались увеличением частоты II (псевдонормального) типа за счет этого, снижения частоты I типа диастолической дисфункции. В 4-ой группе происходили сходные изменения, однако частота II типа и все еще, потенциально обратимого варианта, была меньше, чем в группе 2. За счет этого, частота I типа по сравнению с группой 2 выросла на 5,5%.

Таким образом, торасемид как один из компонентов антигипертензивного лечения, позволял в какой-то мере сдерживать/тормозить процессы ремоделирования и это наглядно демонстрирует отличия этой группы от группы сравнения 6, в которой частота III (рестриктивного) и потенциально необратимого варианта составила 22,2%, а II (псевдонормального) – 33,3%. За счет относительного перераспределения пациентов, частота I типа значительно снизилась до 44,4%. Столь тяжелые структурные изменения характеризуются негативным прогнозом, прежде всего с позиции прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения фатальных нарушений ритма.

Важным лабораторным маркером ремоделирования миокарда является определение уровней матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1) (см. табл. 6.4). Как видно из таблицы 6.4 исходные значения TIMP-1 в группах больных значительно превосходили MMP-1, что свидетельствует о выраженном дисбалансе процессов организации и деградации основного вещества соединительной ткани по сравнению с показателями условно здоровых людей.

Таблица 6.4 – Динамика сывороточной концентрации маркеров синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса вещества соединительной ткани в процессе лечения у больных АГ и СД 2-го типа, а также у здоровых, $M \pm m$, pg/ml

Группы больных	Этапы обследования	Маркеры синтеза/деградации экстрацеллюлярного матрикса вещества соединительной ткани	
		TIMP-1	MMP-1
1-я группа	исходно	$133,0 \pm 1,50^{10}$	$45,6 \pm 1,24^{10}$
	через год	$140,1 \pm 1,20^{10 \ 11}$	$40,2 \pm 1,56^{10 \ 11}$
2-я группа	исходно	$135,6 \pm 2,16^{10}$	$45,1 \pm 1,18^{10}$
	через год	$136,5 \pm 1,31^{10}$	$44,0 \pm 1,46^{10 \ 11}$
3-я группа	исходно	$135,9 \pm 2,29^{1 \ 10}$	$40,1 \pm 2,09^{1 \ 10}$
	через год	$142,2 \pm 1,11^{12 \ 10 \ 11}$	$36,2 \pm 1,32^{12 \ 10 \ 11}$
4-я группа	исходно	$136,1 \pm 1,60^{4 \ 10}$	$40,2 \pm 1,95^{45 \ 10}$
	через год	$139,4 \pm 1,49^{5 \ 10 \ 11}$	$39,8 \pm 1,19^{5 \ 10}$
5-я группа	исходно	$133,0 \pm 1,33^{78 \ 10}$	$45,5 \pm 1,57^{78 \ 10}$
	через год	$143,6 \pm 1,52^{8 \ 10 \ 11}$	$35,9 \pm 1,36^{8 \ 10 \ 11}$
6-я группа	исходно	$135,9 \pm 2,04^{3 \ 10}$	$40,2 \pm 2,90^{36 \ 10}$
	через год	$146,6 \pm 2,46^{369 \ 10 \ 11}$	$34,2 \pm 2,50^{36 \ 10 \ 11}$
здоровые		$63,9 \pm 2,18$	$53,0 \pm 2,06$

Примечание. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ¹¹ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

Причем, имеется тенденция увеличения такого дисбаланса у больных со сниженной функцией почек. В 1-ой и 3-ей группах наблюдения через год отмечается статистически значимое повышение уровня TIMP-1 и уменьшение MMP-1, что свидетельствует о продолжающемся процессе глобального фиброобразования, в первую очередь – миокарда.

Во 2-ой группе величина TIMP-1 и MMP-1 осталась практически не измененной, что свидетельствует о способности торасемида оказывать тормозящее влияние на процессы ремоделирования миокарда. В группе 3 величина TIMP-1 и MMP-1 через год оказалась еще больше и, соответственно, меньше, чем в группах 1 и 2, что указывает, как и в группе 1 на отсутствие у фуросемида, в отличие от торасемида, способности тормозить образование основного вещества соединительной ткани миокарда. Изучаемые параметры в группах сравнения через год оказались выше/ниже соответственно, чем за аналогичный период времени в других группах больных, причем более выраженный дисбаланс имел место у представителей 6-ой группы с почечной недостаточностью.

6.2 Динамика суточных ритмов артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов, объёмов циркулирующей крови и плазмы на фоне разных диуретических режимов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Динамика суточной вариабельности АД представлена в таблице 6.5. Как видно из таблицы, торасемид в качестве компонента комплексной антигипертензивной терапии во 2-ой группе более эффективно влиял на параметры среднего суточного АД по сравнению с группой 1 (различия 15,6 мм рт.ст.).

Таблица 6.5 – Динамика показателей суточной вариабельности артериального давления у больных АГ и СД 2-го типа в процессе лечения, а также у здоровых

Показатели	Группы больных						Группа здоровых
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-	-
Среднесуточное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	153,9± 1,3 ¹⁰ 140,2± 0,5 ^{10 11}	156,2± 0,9 ¹⁰ 124,6± 0,7 ^{10 11}	168,8± 1,8 ^{12 10} 145,6± 1,2 ^{12 10 11}	169,9± 1,6 ^{45 10} 135,1± 2,0 ^{45 10 11}	155,1± 1,3 ⁷⁸ 148,3± 1,6 ^{78 10 11}	169,5± 1,4 ^{369 10} 153,9± 0,8 ^{369 10 11}	130,1± 0,8
Среднесуточное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	100,9± 1,1 ¹⁰ 95,6± 1,7 ^{10 11}	101,0± 0,8 ¹⁰ 82,6± 2,1 ^{10 11}	122,3± 1,0 ^{12 10} 112,2± 0,9 ^{12 10 11}	123,4± 0,6 ^{45 10} 95,9± 1,3 ^{5 10 11}	99,8± 1,2 ^{78 10} 88,2± 1,4 ^{78 10 11}	122,5± 1,4 ^{369 10} 119,2± 2,2 ^{369 10 11}	77,6± 0,7
Среднесуточное пульсовое АД, М±m, мм рт. ст.	55,2± 1,5 ¹⁰ 45,1± 1,4 ^{10 11}	55,9± 2,0 ¹⁰ 42,4± 1,0 ^{10 11}	46,2± 1,7 ^{12 10} 33,8± 1,2 ^{12 10 11}	47,6± 2,0 ^{45 10} 40,2± 2,5 ^{45 10 11}	55,7± 1,6 ^{78 10} 60,6± 1,8 ^{78 10 11}	46,8± 2,0 ^{369 10} 38,7± 2,3 ^{369 10 11}	52,1± 1,1
Среднедневное систолическое АД, М±m, мм рт. ст.	156,8± 1,4 ¹⁰ 139,5± 1,5 ¹¹	157,2± 1,9 ¹⁰ 122,6± 1,8 ¹¹	161,2± 1,3 ^{12 10} 140,5± 2,0 ^{2 11}	160,6± 1,5 ^{4 10} 133,2± 2,4 ^{45 11}	159,0± 2,0 ¹⁰ 142,1± 2,8 ^{8 11}	160,7± 1,6 ^{36 10} 150,1± 1,9 ^{369 11}	133,6± 1,8
Среднедневное диастолическое АД, М±m, мм рт. ст.	106,3± 1,9 ¹⁰ 94,1± 2,2 ^{10 11}	107,5± 1,7 ¹⁰ 80,1± 1,3 ^{10 11}	120,5± 1,8 ^{12 10} 110,5± 1,6 ^{12 10 11}	120,1± 2,1 ^{45 10} 94,4± 1,5 ^{5 10 11}	106,9± 1,6 ^{78 10} 86,2± 2,3 ^{78 10 11}	120,7± 1,5 ^{369 10} 115,4± 1,7 ^{369 10 11}	88,2± 1,2

Продолжение таблицы 6.5

Среднедневное пульсовое АД, M±m, мм рт. ст.	50,2± 2,0 ¹⁰ 44,1± 2,3 ^{10 11}	50,8± 1,8 ¹⁰ 41,0± 1,5 ^{10 11}	41,5± 2,6 ^{12 10} 33,0± 1,1 ^{1 10 11}	42,0± 1,0 ^{45 10} 39,2± 1,6 ^{4 10 11}	50,6± 1,9 ^{78 10} 58,4± ⁸ 1,7 ^{7 10 11}	41,7± 1,2 ^{369 10} 36,1± 1,3 ^{369 10 11}	53,1± 0,9
Средненочное систолическое АД, M±m, мм рт. ст.	150,2± 1,4 ¹⁰ 145,2± 1,8 ^{10 11}	150,9± 2,3 ¹⁰ 128,5± 1,5 ^{10 11}	170,4± 2,2 ^{12 10} 148,2± 1,9 ^{12 10 11}	171,2± 1,4 ^{45 10} 136,5± 2,7 ^{45 10 11}	150,0± 2,5 ^{78 10} 149,5± 2,2 ^{8 10 11}	171,0± 2,6 ^{369 10} 155,7± 2,7 ^{369 10 11}	110,2± 1,7
Средненочное диастолическое АД, M±m, мм рт. ст.	98,5± 1,2 ¹⁰ 97,1± 0,8 ^{10 11}	98,2± 0,4 ¹⁰ 84,3± 1,6 ^{10 11}	126,7± 1,2 ^{12 10} 114,5± 1,7 ^{12 10 11}	125,4± 0,8 ^{45 10} 96,6± 0,4 ^{5 10 11}	98,4± 1,2 ^{78 10} 90,4± 1,1 ^{78 10 11}	125,8± 0,3 ^{369 10} 120,2± 1,8 ^{369 10 11}	70,2± 0,2
Средненочное пульсовое АД, M±m, мм рт. ст.	52,0± 0,8 ¹⁰ 48,0± 0,7 ^{10 11}	52,8± 1,4 ¹⁰ 43,6± 0,9 ^{10 11}	44,2± 1,8 ^{12 10} 34,6± 1,6 ^{12 10 11}	42,8± 1,4 ^{4 10} 40,2± 1,5 ^{45 11}	51,9± 1,1 ^{78 10} 55,8± 0,7 ^{78 10 11}	44,8± 1,3 ^{369 10} 36,8± 0,4 ^{369 10 11}	40,2± 0,9

Примечания:

1. Аббревиатуры: Ф – фуросемид; Т – торасемид;
2. В верхней части каждой ячейки с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год;
3. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ¹¹ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

При этом во 2-ой группе с сохранной функцией почек показатели и систолического и диастолического АД за сутки достигли оптимальных значений, в то время как в группе фуросемида – нет. У больных со сниженной функцией почек также были достигнуты более низкие величины АД, хотя и более высоких, чем в группе 2. В группах сравнения величины оптимального АД достигнуты не были. Это касается как среднесистолического, так и среднедиастолического артериального давления. Диастолического АД у лиц без торасемида уменьшалось хуже, что в большей степени касается группы 1 и групп 5 и 6. Включение торасемида в комплексную лечебную программу способствовало более значимому увеличению пульсового АД. Лечение во всех группах хуже влияло на систолическое и диастолическое АД ночью. Все же только на фоне торасемида во 2-ой и 4-ой группа были достигнуты целевые значения этих показателей.

При характеристике типов суточной вариабельности АД оказалось, что в 1-ой группе частота Dipper типа стала на 8,1% больше, а во 2-ой – на 13,8% больше, чем при исходном мониторинговании (табл. 6.6).

В 3-ей, 4-ой и 6-ой группах в процессе годичного наблюдения пациенты не были отнесены к данной категории, что свидетельствует об отсутствии позитивного влияния терапии на физиологический биологически ритм регуляции АД. Non-dipper типа стало больше в группе 1 (на 15,3%), группе 2 (на 22,3%), группе 3 (на 46,0%), группе 4 (на 52,6%), группе 5 (на 3,1%) и 6 (на 15,5%). Столь разные значения, по нашему мнению, обусловлены процессами трансформации пациентов из одной категории в иную. Важным моментом является влияние терапии на частоту Night-peaker типа.

Как оказалось, различия в группах этого типа вариабельности АД составили -23,5%, -39,6%, -45,3%, -52,6%, +3,6% и -15,5% соответственно.

Таблица 6.6 – Динамика типов суточной вариабельности артериального давления у больных АГ и СД 2-го типа в процессе лечения, а также у здоровых

Показатель	Группы больных						Группа здоровых (n=30)
	1-я (n1=33) (n2=29)	2-я (n1=32) (n2=30)	3-я (n1=30) (n2=25)	4-я (n1=30) (n2=27)	5-я (n1=15) (n2=11)	6-я (n1=15) (n2=9)	
Dipper	3 (9,1%) ¹⁰ 5 (17,2%) ^{10 11}	3 (9,4%) ¹⁰ 7 (23,3%) ^{10 11}	- -	- -	1 (6,7%) ¹⁰	- -	28 (93,3%)
Non-dipper	12 (36,4%) ¹⁰ 15 (51,7%) ^{10 11}	11(34,4%) ¹⁰ 17(56,7%) ^{1 10} 11	2(6,7%) ^{12 10} 13(52,0%) ^{2 10} 11	2 (6,7%) ⁴ 16 (59,3%) ^{5 10 11}	5(33,3%) ¹⁰ 4(36,4%) ^{78 10} 11	1(6,7%) ⁶⁹ 2(22,2%) ³⁶⁹ 10	2 (6,7%)
Over (hyper)-dipper	-	1(3,3%)	-	-	-	-	-
Night-peaker	18 (54,5%) 9 (31,0%) ¹¹	18 (56,3%) 5 (16,7%) ^{1 11}	28 (93,3%) ² 12 (48,0%) ²⁴ 11	28 (93,3%) ⁴ 11 (40,7%) ^{5 11}	9 (60,0%) ⁷ 7 (63,6%) ⁷⁸ 11	14 (93,3%) ³⁶⁹ 7 (77,8%) ³⁶⁹	-

Примечания:

1. В верхней части каждой ячейки с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год;
2. В шапке таблицы приведено количество больных на этапе включения в проект (n1) и через год (n2);

Продолжение примечания к таблице 6.6

3. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ¹¹ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

Частота достижения целевого АД является важным критерием, поскольку при гипертензивно-диабетической патологии обуславливает темпы и тяжесть вовлечения в процесс почек. При анализе данного показателя оказалось, что у лиц с сохранной функцией почек она выше, чем при наличии сниженной функции почек. Кроме того, в группах диуретиков она выше, чем без таковых (см. табл. 6.7).

Таблица 6.7 – Частота достижения оптимальных цифр артериального давления (абс., %)

Группы больных					
1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
19 (57,6%)	23 (71,8%)	13 (43,3%) ¹²	16 (53,3%) ⁴	7 (46,7%) ⁶	5 (33,3%) ³⁵⁷

Примечание. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны.

Как видно из таблицы 6.7, при сравнении 1-ой и 2-ой групп различия составили 14,2%, что не только является статистически значимым ($p < 0,05$), но и позволяет рассматривать торасемид в качестве постоянного компонента у гипертензивных пациентов СД 2-го типа при наличии гиперволемии. У больных с почечной дисфункцией разница между группой фуросемида и

торасемида составила 10,0%. Более низкие различия эффективности торасемида при сохранной и сниженной функцией почек, по-видимому, обусловлены более тяжелым течением гипертензии, обусловленным нефросклерозом. Различия у больных при сохранной и сниженной функции почек составили 13,4%.

Анализ ОПСС, ОЦК и ОЦП в динамике наблюдения показал, что величина ОПСС уменьшалась во всех группах: -125,9; -150,0; -59,6; -42,2; -11,7; -20,4 $\text{см}^{-5}/\text{м}^2$ соответственно, что представлено в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Динамика ОПСС, ОЦК, ОЦП и гематокрита у больных АГ и СД 2-го типа в процессе лечения, а также у здоровых

Показатели	Группы больных						Группа здоровых
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$	1652,0±	1653,2±	1666,9±	1668,5±	1651,9±	1667,0±	898,3±
	2,5 ¹⁰	3,1 ¹⁰	2,4 ^{12 10}	2,6 ^{45 10}	3,6 ^{78 10}	3,2 ^{369 10}	2,5
	1526,1±	1503,2±	1607,3±	1626,3±	1640,2±	1646,6±	
	3,0 ¹⁰	1,9 ^{1 10}	1,3 ^{2 10}	0,8 ^{45 10}	1,0 ¹⁰	1,9 ^{36789 10}	
ОЦК, мл/кг	73,3±	73,5±	76,9±	76,5±	72,9±	76,2±	
	1,1 ¹⁰	1,4 ¹⁰	1,8 ^{12 10}	0,5 ^{45 10}	0,4 ^{78 10}	0,7 ^{369 10}	68,1±
	58,3±	51,3±	64,5±	68,9±	70,3±	77,2±	1,5
	1,2 ¹⁰	0,9 ^{1 10}	1,3 ^{2 10}	2,0 ⁴⁵	1,9	1,2 ^{36789 10}	
ОЦП, мл/кг	44,2±	44,6±	47,8±	47,4±	44,3±	47,2±	
	1,3 ¹⁰	0,8 ¹⁰	1,1 ^{12 10}	0,2 ^{45 10}	1,0 ^{78 10}	1,7 ^{369 10}	41,8±
	39,5±	36,0±	40,3±	37,1±	42,2±	45,9±	1,2
	1,8 ¹⁰	0,6 ^{1 10}	0,4 ²	1,1 ¹⁰	2,0 ¹⁰	1,9 ^{3678 10}	
Гематокрит	42,9±	42,8±	36,1±	36,6±	42,7±	35,1±	
	0,52	1,12	1,46 ¹²	0,80 ^{45 10}	0,74 ⁸	0,44 ^{369 10}	41,9±
	45,5±	41,2±	39,2±	37,2±	42,9±	44,1±	0,47
	0,59 ^{10 11}	0,90	0,39 ^{1 10 11}	0,56 ^{45 10}	1,02 ⁸	0,26 ^{3679 10 11}	

Примечания к таблицам 6.8-6.10:

1. В верхней части каждой ячейки с цифровыми показателями приведены результаты исследования до лечения, а в нижней – через год;
2. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ¹¹ – различия между этапами лечения статистически достоверны.

Из представленных данных следует, что величины ОЦК и ОЦП в группах с диуретиками уменьшались в большей степени, чем в группах наблюдения без диуретической терапии. Напротив, в группе 6 имела тенденция даже к увеличению ОЦК и ОЦП, что является признаком гиперволемии и чревато появлением/усилением отежного синдрома. С целью оценки безопасности диуретической терапии и оценки оптимальности дозы/кратности их применения, мы оценили гематокрит. Оказалось, что исходные значения в группах больных значительно различаются. Так, в 3, 4 и 6 группах величины гематокрита статистически достоверно были ниже, чем в группе условно здоровых людей, что, по нашему мнению, обусловлено анемическим синдромом, который развивается у больных со сниженной

функцией почек и, носит всегда вторичный, эритропоэтин-зависимый характер. В группах с сохранной функцией почек показатель имел тенденцию к повышению, что является косвенным отображением гиперволемического синдрома и является одним из важных показателей целесообразности применения диуретиков именно у такой категории больных. У представителей 1-ой группы отмечен статистически значимый прирост данного показателя, что указывает на наличие признаков гемоконцентрации, создающей условия для запуска тромботических механизмов. Во 2-ой группе, напротив, величина гематокрита не изменялась. В 3-ей группе на фоне применения фуросемида, как компонента антигипертензивной терапии, имел место статистически значимый прирост, что является отображением сгущения крови, по-видимому, обусловленного «форсажным» диуретическим эффектом фуросемида. В группе 4 имела место тенденция увеличения гематокрита. В группе 5 динамики показателя не отмечено, а в 6-ой имело место высоко достоверное его повышение, свидетельствующее о увеличении гиперволемии не смотря на анемию.

6.3. Динамика суточных уровней альбуминурии/протеинурии и функции почек на фоне разных диуретических режимов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

В таблице 6.9 представлена динамика уровней МАУ / протеинурии, а также уровней СКФ. Исходные значения МАУ в 1-ой и 2-ой группах уже свидетельствуют о повреждении базальной мембраны нефрона. При анализе влияния разные антигипертензивных режимов лечения оказалось, что у представителей 1 и 2 групп исходные МАУ не превышали 45 мг/сутки, однако на фоне годичного наблюдения они увеличились (табл. 6.9).

Таблица 6.9 – Динамика уровней альбуминурии/протеинурии и СКФ у больных АГ и СД 2-го типа в процессе лечения

Показатели	Группы больных						Группа здоровых
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-	-
МАУ мг/сутки	42,2±1,3 ¹⁰ 288,2±1,9 ¹⁰¹¹	43,1±1,8 ¹⁰ 279,7±1,7 ¹⁰¹¹			44,0± 2,9 ⁷⁸ 320,1± 1,3 ⁷⁸¹¹		11,2± 1,2
Протеинурия, г/сутки	- 0,1±0,02	- 0,1±0,03	1,6± 0,05 ¹⁰ 2,0± 0,03 ^{12 11}	1,7±0,02 1,9±0,05 ⁴⁵	- 0,2±0,01 ⁷⁸	1,4±0,06 2,5±0,02 ^{69 11}	-
СКФ мл/мин/1,73 м ²	99,2±2,7 ¹⁰ 92,3±1,7 ^{10 11}	98,4±2,8 ¹⁰ 93,1±1,3 ¹⁰¹¹	72,9±3,3 ¹²¹⁰ 66,2±2,0 ^{1210 11}	73,5±2,5 ^{45 10} 66,5±2,4 ^{45 10 11}	98,7±2,5 ⁸¹⁰ 90,4±1,8 ^{810 11}	74,1±1,8 ^{369 10} 65,5±1,6 ^{369 10 11}	110,5±2,2

Вместе с тем, через год у этих больных посредством рутинных лабораторных анализов мочи была выявлена протеинурия 0,1 г/сутки. Кроме того, отмечено постепенное и одинаковое для 1-ой и 2-ой групп снижением СКФ. У больных 3-ей и 4-ой групп исходные уровни протеинурии составляли в среднем 1,6 и 1,7 г/сутки, что указывает на более тяжелые структурные процессы повреждения клубочка. В процессе наблюдения произошло увеличение суточной потери белка, причем в равной степени (2,0 и 1,9 г/сутки) соответственно. В отличие от группы 1 и 2, в группах 3 и 4 исходные величины СКФ соответствовали ХБП 2 стадии. Через год наблюдения отмечено снижение СКФ в равной степени в обеих группах до уровня ХБП 3 стадии. В группе 5 также наблюдался прирост МАУ, но в большей степени, чем у больных 1 и 2 групп с разницей 31,8 и 40,4 мг/сутки соответственно, что указывает на более активное течение диабетического поражения почек в этой группе по сравнению с группами, которые получали фуросемид и торасемид. Подтверждением этого, является появление протеинурии 0,2 г/сутки через год, что на 0,1 г/сутки больше, чем в 1 и 2 группах. Темпы снижения фильтрационной функции почек в группе 5 имели тенденцию к увеличению по отношению к группам 1 и 2. Исходный уровень протеинурии в группе 6 составил 1,4 г/сутки, а через год 2,5 г/сутки, что является демонстрацией постепенной трансформации мочевого синдрома в нефротический, и плавной утратой СКФ, аналогичной группам 3 и 4.

6.4 Влияние разных режимов диуретической терапии на показатели качества жизни у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Показатели качества жизни у больных с нормальной СКФ были выше, чем у лиц со сниженной СКФ (см. табл. 6.10).

Таблица 6.10 – Показатели качества жизни у больных АГ и СД 2-го типа, а также у здоровых

Показатели	Группы больных						Группа здоровых
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-	-
ПРФФ	75,1± 0,44 ¹⁰	79,0± 0,96 ¹⁰	71,0± 0,55 ^{12 10}	73,5± 0,31 ^{45 10}	71,6± 0,22 ^{8 10}	68,5± 0,45 ^{369 10}	91,0±0,41
ПФФ	71,2± 1,70 ¹⁰	74,1± 1,13 ¹⁰	63,5± 1,40 ^{12 10}	66,1± 1,50 ^{45 10}	69,0± 1,92 ^{78 10}	61,2± 1,47 ^{369 10}	81,0±1,40
ПБ	36,1± 1,67 ¹⁰	39,4± 1,20 ¹⁰	45,2± 1,11 ^{12 10}	43,3± 1,55 ^{45 10}	42,0± 1,24 ^{7 10}	48,4± 1,46 ^{3699 10}	32,1±1,33
ПОЗ	72,0± 1,20 ¹⁰	75,1± 1,15 ¹⁰	66,2± 2,31 ^{12 10}	69,1± 1,10 ^{45 10}	71,2± 1,65 ^{78 10}	63,3± 1,81 ^{369 10}	80,5±1,19
ПЖ	50,4± 1,97 ¹⁰	54,2± 2,98 ¹⁰	44,5± 1,12 ^{12 10}	47,1± 1,15 ^{45 10}	47,4± 0,92 ^{7 10}	40,2± 0,87 ^{369 10}	73,2±1,47

Продолжение таблицы 6.10

ПСФ	70,1± 1,30 ¹⁰	74,3± 1,50 ¹⁰	64,4± 1,96 ^{12 10}	66,5± 1,02 ^{45 10}	68,5± 1,36 ^{78 10}	62,5± 1,40 ^{369 10}	79,6±1,21
ПРЭФ	67,0± 1,13 ¹⁰	70,3± 1,47 ¹⁰	59,7± 1,07 ^{12 10}	62,2± 1,19 ^{45 10}	62,1± 1,54 ^{7 10}	55,2± 1,12 ^{369 10}	75,5±1,05
ППЗ	66,8± 0,20 ¹⁰	74,0± 0,96 ¹⁰	56,0± 0,34 ^{12 10}	60,3± 0,88 ^{45 10}	63,2± 0,95 ^{78 10}	52,2± 0,26 ^{369 10}	81,9±0,11

Примечания:

1. Аббревиатуры. Функция почек: ↔ - сохранная; ↓ - сниженная. Диуретики: Ф – фуросемид; Т – торасемид. 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. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ¹⁰ - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Вместе с тем, все без исключения параметры качества жизни, не зависимо от функционального состояния почек, были хуже, чем у практически здоровых лиц. Если сравнивать параметры у больных 1-ой и 2-ой групп, то окажется, что у представителей 2-ой групп они лучше (ПРФФ на 3,9; ПФФ на 2,9; ПБ на 3,3; ПОЗ на 3,1; ПЖ на 3,8; ПСФ на 4,1; ПРЭФ на 3,3; ППЗ на 7,2 балла). При этом, показатели ниже в группе 5 без диуретиков. Значения при почечной недостаточности ниже, чем при сохранной функции почек. На фоне торасемидом показатели лучше (ПРФФ на 2,5; ПФФ на 2,6; ПОЗ на 2,9; ПЖ на 2,6; ПСФ на 2,1; ПРЭФ на 2,5; ППЗ на 4,3 балла). В группах сравнения (5 и 6) различия всех показателей высоко достоверные в сторону их существенного снижения в группе со сниженной функцией почек. В группе 6 среди всех групп наблюдения получены самые низкие (худшие) значения.

Качество жизни обратно коррелирует с длительностью гипертензивного и диабетического синдромов, концентрацией в сыворотке крови TIMP-1 (маркера миокардиального фиброза), концентрической ГЛЖ, нарушением диастолических параметров левого желудочка, СКФ и протеинурией, что показано в таблице 6.11.

Таблица 6.11 – Зависимость качества жизни от исходных параметров некоторых показателей (r)

Показатели	Группы больных					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-
Возраст	+0,12	+0,14	-0,08	+0,20	-0,05	+0,09
Пол	-0,16	+0,26	+0,05	+0,02	+0,16	-0,14
Длительность АГ	-0,46*	-0,50*	-0,50*	-0,55*	-0,60*	-0,57*
Длительность СД	-0,36*	-0,44*	0,46*	-0,50*	-0,52*	-0,40*

Продолжение таблицы 6.11

Концентрация в крови TIMP-1	-0,45*	-0,42*	-0,59*	-0,60*	-0,49*	-0,62*
Наличие концентрической ГЛЖ	-0,40*	-0,42*	-0,46*	-0,50*	0,43*	-0,52*
Диастолическая дисфункция ЛЖ	-0,33*	-0,29*	-0,41*	-0,44*	-0,32*	-0,48*
Появление фибрилляции предсердий	+0,18	+0,06	+0,02	+0,08	+0,12	+0,17
Наличие желудочковых нарушений ритма	-0,13	-0,17	-0,34*	-0,36*	-0,08	+0,40*
СКФ	-0,11	-0,08	-0,49*	-0,52*	-0,15	-0,60*
Тяжесть митральной регургитации	+0,11	+0,09	+0,17	+0,20	+0,04	+0,08
КДО ЛЖ	+0,05	+0,12	+0,09	-0,05	-0,12	-0,10
ФВ ЛЖ	+0,08	+0,13	+0,05	+0,16	+0,11	+0,09
Уровень суточной протеинурии	-0,22	-0,25	-0,39*	-0,18	-0,54*	-0,56*

Примечание. * - значение р статистически значимо на уровне $< 0,05$.

6.5. Побочные/нежелательные эффекты разные режимов терапии и причины повторных госпитализаций при годичном периоде наблюдения

Частота побочных эффектов лечения была выше в группе фуросемида у лиц с сохранной функцией почек (табл. 6.12). Следует отметить, что в 1-ой группе у 9,1% и в 3-ей у 3,3% больных имела место артериальная гипотензия, обусловленная быстрым, но не продолжительным диуретическим эффектом фуросемида. В этом контексте, торасемид с его плавным, но длительным и постепенным диуретическим эффектом, имеет свое преимущество. На фоне

торасемида артериальная гипотензия не была зарегистрирована ни в одной из групп больных. Пастозность и отеки были присущи больным, которые диуретики не получали (13,3% представителей 5-ой и 53,3% - представителей 6-ой группы).

Таблица 6.12 – Побочные/нежелательные эффекты лечения у больных АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных					
	1-я (n=33)	2-я (n=32)	3-я (n=30)	4-я (n=30)	5-я (n=15)	6-я (n=15)
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-
Головная боль			1 (3,3%)	2 (6,7%)		
Запоры	1 (3,0%)		1 (3,3%)	1 (3,3%)		2 (13,3%)
Гипотензия	3 (9,1%)	-	1 (3,3%)	-	-	-
Отеки	-	-	-	-	2 (13,3%)	6 (40,0%)

Относительно влияния разных режимов диуретической терапии на частоту госпитализаций больных с АГ и СД 2-го типа в течение 12 месяцев наблюдения, следует отметить, что главной причиной госпитализации были осложнённые гипертензивные кризы, которые имели место у 21,2% больных 1-ой группы, у 15,6% – 2-ой, у 33,3% - 3-ей, у 26,7% - 4-ой, у 53,3% - 5-ой и 66,7% - 6-ой (табл. 6.14).

Таблица 6.14 – Влияние разные режимов диуретической терапии на частоту госпитализаций у больных АГ и СД 2-го типа

Показатели	Группы больных					
	1-я(n=33)	2-я(n=32)	3-я(n=30)	4-я(n=30)	5-я (n=15)	6-я(n=15)
Функция почек	↔	↔	↓	↓	↔	↓
Диуретик	Ф	Т	Ф	Т	-	-
Причины госпитализаций:	7(21,2%)	5(15,6%)	10(33,3%) ¹²	8(26,7%) ⁴⁵	8(53,3%) ⁷⁸	10(66,7%) ³⁶⁹
- пароксизм фибрилляции предсердий	3(9,1%)	3(9,4%)	3(10,0%)	3(10,0%)	2(13,3%) ⁷⁸	2(13,3%) ³⁶
-инфаркт миокарда	1(3,0%)	-	3(10,0%) ¹²²	2(6,7%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁷	1(6,7%) ³⁶
-ишемический инсульт	1(3,0%)	1(3,1%)	2(6,7%) ¹²	2(6,7%) ⁴⁵	1(6,7%) ⁷	2(13,3%) ³⁶⁹
-геморрагический инсульт	1(3,0%)	-	1(3,3%)	1(3,3%)	2(13,3%) ⁷⁸	2(13,3%) ³
-носовое кровотечение	1(3,0%)	1(3,1%)	1(3,3%)	-	1(6,7%) ⁷	1(6,7%) ³
-отек легких	-	-	-	-	1(6,7%)	2(13,3%) ³⁹

Примечание. ¹ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ² - различия аналогичных показателей между 2-ой и 3-ей группой статистически достоверны; ³ - различия аналогичных показателей между 1-ой и 6-ой группой статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей между 1-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁵ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 4-ой группами статистически достоверны; ⁶ – различия аналогичных показателей между 2-ой и 6-ой группами статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями между 3-ей и 5-ой группами статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями между 4-ой и 5-ой группами статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями между 5-ой и 6-ой группами статистически достоверны.

Следует отметить, что осложненные кризы были значительно чаще в группах без диуретиков и со сниженной функцией почек. Подавляющими причинами госпитализаций явились пароксизм фибрилляции предсердий, нарушения коронарного или мозгового кровотока. Следует подчеркнуть, что инфаркт миокарда и инфаркт головного мозга встречался в 2-3 раза чаще у больных со сниженной функцией почек. У этого же контингента больных чаще были геморрагические инсульты, носовые кровотечения и отек легких. Последние были присущи группе больных со сниженной функцией почек без диуретического лечения (6-я группа). Напротив, в группе больных со сниженной функцией почек на фоне торасемида статистически значимо реже имел место геморрагический инсульт и не возникали носовые кровотечения и отек легких. Наилучшие результаты лечения в плане превентирования кардио- и цереброваскулярных осложнений были получены в группе 2.

В течение года умерло 7 пациентов с АГ и СД 2-го типа. При анализе причин смерти больных через год оказалось, что все они были ассоциированы с кардио- или цереброваскулярными осложнениями, при этом наличие сниженной функции почек существенно (на 13,7%) увеличивало частоту летальных исходов.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время вопросам сочетания АГ и СД 2-го типа посвящено большое количество исследований, что обусловлено высокой значимостью проблемы, ее сложностью и неоднозначностью с одной стороны и недостаточной изученностью ряда аспектов сосуществования заболеваний у одного пациента – с другой стороны [147; 150].

Особый интерес представляют возможности выявления «ранних» изменений во внутренних органах и оценка их значимости в развитии артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующих заболеваний [87; 116; 203]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа и АГ взаимоотягощающие заболевания с повреждающим воздействием, направленным на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки, магистральные сосуды.

Частота выявления АГ среди больных СД колеблется от 16,5 до 75 % [66; 229]. У лиц, страдающих СД 2-го типа, АГ наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с другими группами людей [14; 19; 100].

АГ в сочетании с метаболическими нарушениями при СД 2 типа [197] ускоряет развитие ИБС, сердечной и почечной недостаточности, ГЛЖ, цереброваскулярной патологии, заболеваний периферических сосудов, существенной увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, снижения качества жизни, инвалидности и преждевременной смерти [33; 34; 69].

Выявленные риски сочетания АГ и СД позволили Европейскому обществу кардиологов и Европейскому обществу по артериальной гипертензии [62], при стратификации факторов риска, определить наличие АГ при СД в группу очень высокой степени риска (риск 4) независимо от степени АГ. Целевые значения АД при СД составляют 130/80 мм рт. ст., а при наличии нарушений функции почек или даже МАУ – менее 130/80 мм рт. ст.

Анализируя причины возникновения и частое сосуществование АГ и СД 2-го типа, многие исследователи обращали внимание на возможные

общие механизмы их развития, а именно на сходный комплекс метаболических расстройств. В патогенезе АГ на фоне инсулинорезистентности у больных СД 2 типа принимают участие несколько факторов. В норме инсулин вызывает вазодилатацию, которая у здоровых лиц на фоне усиления симпатической активности, также обусловленной действием инсулина, не сопровождается изменением уровня АД. У больных с инсулинорезистентностью вазодилатирующий эффект инсулина блокируется, а развитие гиперинсулинемии активирует ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки. Инсулинорезистентность сопровождается активацией симпатической нервной системы.

Активация симпатической системы [168] приводит к повышению контрактильности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Это сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением ОПСС и АД. В условиях гипергликемии увеличение фильтрации глюкозы в почечных клубочках сопровождается усилением ее обратного всасывания вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона. В результате возникает гиперволемия, приводящая к повышению ОПСС, сердечного выброса и уровня АД.

Важную роль в развитии АГ при СД 2 типа играет дисфункция эндотелия [83]. При гиперинсулинемии повышается продукция эндотелием вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1, тромбоспандина А2, и снижение оксида азота и простациклина, оказывающих вазодилатирующие эффекты [88, 160]. Кроме того, при СД повышена чувствительность к ангиотензину II и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Эти изменения также могут быть связаны с недостаточной продукцией оксида азота.

Полагают, что нарушение вазодилатации и усиление вазоконстрикции приводят к повышению тонуса сосудов, увеличению ОПСС и, как следствие, к АГ. Активация метаболизма глюкозы в инсулиночувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса, индуцированная гиперинсулинемией,

сопровождается повышением активности симпатических центров головного мозга [192].

Стратегические направления гипотензивной терапии, рекомендуемые при СД и АГ, включают общепринятые: постоянную гипотензивную терапию, отказ от курсового лечения, ухудшающего течение АГ; предпочтение отдается препаратам 24-часовой продолжительности действия, что позволяет контролировать АД в ранние утренние часы, вызывать плавное и мягкое снижение уровня АД; необходимость учитывать влияние гипотензивной терапии на качество жизни.

В настоящее время медикаментозное воздействие на РААС можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ и профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и кардиоваскулярной смертности. И ИАПФ и сартаны, которые уменьшают эффекты ангиотензина II, доказали свою действенность в отношении контроля АГ. При этом ИАПФ уменьшают эффекты АТII путем блокирования последнего этапа превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а сартаны не препятствуют образованию и циркуляции ангиотензина II, но специфически ингибируют связывание пептида с AT1 рецепторами. Помимо отчетливого гипотензивного эффекта оба этих класса препаратов обладают способностью оказывать органопротективное действие и, возможно, предотвращать развитие новых случаев СД [43].

В настоящее время известно, что ангиотензин II реализует свои эффекты через два типа рецепторов – AT1 и AT2. Основными свойствами AT1 рецепторов являются медиация вазоконстрикции и повышение АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферации клеток, в том числе гладкомышечных клеток в сосудах и сердце, что приводит комплексу неблагоприятных эффектов в процессе сердечно-сосудистого континуума. Интерес представляют данные о том, что при абдоминальном ожирении и АГ наблюдается увеличение экспрессии генов рецепторов AT1, что, по-

видимому, способствует усилению отрицательных эффектов ангиотензина II [24].

Свойства AT₂ рецепторов во многом противоположны. Их активация способствует дифференцировке клеток, регенерации тканей, апоптозу и возможно вазодилатации, подавляет клеточный рост. Поэтому применение сартанов осуществляет блокаду AT₁ рецепторов при сохранении способности циркулирующего ангиотензина II взаимодействовать с AT₂ рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам. Принципиальные отличия между сартанами и ИАПФ заключаются именно в сохранении функции AT₂ рецепторов. Поэтому этот класс препаратов занял ведущее место в ряду антигипертензивных средств во многих странах и с каждым годом получает все более широкое распространение. Сартаны не только являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД при СД, но способны влиять не только на АД, но и на другие составляющие метаболического синдрома и СД (нарушение жирового и углеводного обмена). Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства сартанов. Известно, что процесс дифференцировки адипоцитов в огромной степени зависит не только от влияния АТII, но и от активности PPAR γ (рецепторов, активизируемых пролифератором пероксисом γ), которым в последнее время придается большое значение [27]. В настоящее время при СД и метаболическом синдроме все чаще применяются агонисты PPAR γ рецепторов (пиоглитазон, розиглитазон). Установлена способность препарата из группы сартанов телмисартан значительно активировать PPAR γ рецепторы в физиологических концентрациях.

Целью нашего исследования стала оценка особенностей ремоделирования миокарда у больных с АГ и СД 2-го типа в зависимости от наличия ХБП и функционального состояния почек, а также оптимизация различных режимов диуретической терапии для улучшения качества жизни и прогноза у данной категории больных.

В соответствии с целями были поставлены следующие задачи. У больных АГ и СД 2-го типа в зависимости от функционального состояния почек:

- оценить особенности структуры и функции ЛЖ;
- установить факторы риска развития ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ;
- проанализировать параметры и варианты суточного профиля АД, ОПСС, ОЦК и ОЦП;
- оценить динамику структурно-функциональных изменений ЛЖ и маркеров его ремоделирования, суточных ритмов вариабельности АД, частоты достижения целевых уровней давления, уровней ОПСС, ОЦК, ОЦП, альбуминурии/протеинурии и функции почек на фоне разных диуретических режимов;
- сравнить параметры качества жизни на фоне разных диуретических режимов и провести корреляционные сопоставления с некоторыми клинико-лабораторными показателями.

В исследование были включены 155 больных СД 2 типа средней тяжести в сочетании с АГ, а также 30 практически здоровых лиц (группа контроля). Все пациенты находились под проспективным наблюдением в течение 12-14-ти месяцев. После скринингового и инициализирующего этапов, в зависимости от состояния функции почек и проводимой диуретической терапии были распределены в шесть групп наблюдения. При СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² считали функцию почек сохранной, а при СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73м² – функция почек была сниженной [96]. Группы больных были идентичными т.е. не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, но в группах с почечной недостаточностью (3-я, 4-я и 6-я) все пациенты имели только 2 стадию АГ в отличие от 1-ой, 2-ой и 5-ой, что является отображением более тяжелого течения у них гипертензивного синдрома и, косвенно, свидетельствует об активном включении в совокупный патологический процесс почек, как одного из наиболее значимых органов,

поражение которых всегда приводит к утяжелению течения гипертензивного синдрома. Так же, эти группы были в основном представлены более тяжелым вариантом гипертензии, о чем и свидетельствует практически полутора- и даже двукратное превышение численности таких пациентов. В группах больных со сниженной функцией почек ($\text{СКФ} \leq 90$ мл/мин/1,73м²) продолжительность гипертензивного синдрома была статистически достоверно выше, чем в группах с сохранной функцией ($\text{СКФ} \geq 90$ мл/мин/1,73м²).

Характерной патологией у больных АГ и СД 2-го типа являются комплекс кардиальной патологии, такой как ИБС, ГЛЖ, суправентрикулярные и желудочковые нарушения сердечного ритма и ХСН [13; 36].

ГЛЖ развивается при СД быстрее и несколько чаще, чем у гипертензивных больных без СД 2-го типа, что суммарно негативно воздействует на кардиальный прогноз [15].

У больных СД типа 2, даже при отсутствии АГ, наблюдается увеличение ММЛЖ, обусловленное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента [107]. В условиях сочетания СД типа 2 с АГ, присоединение гемодинамического фактора может привести к изменению геометрии ЛЖ, т. е. к его ремоделированию.

Результаты многих исследований свидетельствуют о значительном влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении становления и прогрессирования сердечной недостаточности, возникновения аритмий, а также сердечно-сосудистой смертности [13; 91; 115; 225].

Сегодня ГЛЖ относят к потенциально модифицируемым состояниям, в связи с чем ее реверсия (обратное развитие) на фоне адекватной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с эссенциальной АГ [165]. Вместе с тем, влияние разных классов антигипертензивных средств как в виде, как моно-, так и комбинированной терапии у больных АГ и СД 2-го типа на процессы

обратимости гипертрофических миокардиальных процессов изучались недостаточно.

При изучении структурно-функционального состояния миокарда было установлено независимое существование гипертрофического процесса, который проявлялся в виде увеличения ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ИММЛЖ и ОТС, а также взаимосвязь выявленных гипертрофических процессов с функцией почек. Так, у больных со сниженной функцией почек наблюдались как более тяжелые нарушения геометрии ЛЖ, так и нарушения функции ЛЖ, преимущественно диастолической. Вместе с тем, параметры, отражающие систолическую функцию ЛЖ либо имели статистически достоверный прирост по сравнению со здоровыми ФВ ЛЖ, либо не имели различий с группой здоровых.

Наиболее частым вариантом была нарушений геометрии ЛЖ была умеренная гипертрофия, которая встречалась у 66,7; 68,0; 66,7; 70,0; 58,3 и 60,0% больных. Второе место по частоте занимала минимальная ГЛЖ. Этот вариант встречался у 25,9; 24,0; 13,3; 10,0; 16,7 и 33,3% больных. Последнее место принадлежит выраженной гипертрофии у 7,4; 8,0; 20,0; 20,0; 25,0 и 6,7% больных. Следует отметить различия у больных со сниженной функцией почек и без таковой. Так, при сохранной функции почек в группах 1-2 и 5 статистически достоверно реже, чем у пациентов со сниженной функцией почек, встречались пациенты с выраженной гипертрофией. Напротив, при почечной дисфункции происходил своеобразный «реверс», т.к. количество больных, отнесенных к категории «минимальная гипертрофия» становилось меньше за счет их перераспределения в категории «умеренная» и «выраженная» гипертрофия. Таким образом, у больных со сниженной функцией почек в группах 3-4 и 6 тяжесть гипертрофических процессов была статистически значимо больше, нежели у больных с сохранной функцией почек ($p < 0,05$).

Прогностически концентрическая ГЛЖ является худшим вариантом, что связано, прежде всего, с развитием жизнеопасных нарушения ритма и

сердечной недостаточности [34]. В группах больных АГ и СД 2-го типа частота именно такого варианта превышала 50%, причем при почечной дисфункции в группах 3, 4 и 6 ее частота доходила до 70% (см. табл. 3.3).

По всей вероятности, основными причинами значительного прироста ГЛЖ при сниженной функции почек нужно считать более агрессивное течение гипертензивного синдрома за счет активации практически всех известных патогенетических механизмов ее формирования – активации ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем, задержки жидкости и соли, гиперволемии, периферического сосудистого спазма. Кроме того, значимую роль играют параллельно протекающие процессы ремоделирования миокарда и ишемии, обусловленной как атеросклеротическим поражением мелких ветвей венечных артерий, так и нарушения нервной трофики сердца.

Второе место по частоте занимала эксцентрическая гипертрофия, которая встречалась у каждого четвертого больного. Самым редким вариантом было концентрическое ремоделирование.

На фоне развития почечной дисфункции наблюдалось увеличение не только частоты концентрической гипертрофии, но и частично эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования. Нормальная геометрия ЛЖ была присуща только группам больных с сохранной функцией почек.

У обследованных пациентов при наличии сохранной функции почек факторами риска формирования концентрической ГЛЖ явились: возраст, длительность гипертензивного синдрома, величина АД более 160/100 мм рт.ст., уровень МАУ более 12 мг/сутки. При наличии сниженной функции почек факторами риска развития концентрической ГЛЖ явились: протеинурия нефротического уровня, длительность диабетического анамнеза более 5 лет, гипернатриемия, гиперкалиемия, величина диастолического АД, концентрация гемоглобина в периферической крови менее 120 г/л.

Диастолическая функция ЛЖ зависит от комплекса факторов. К ним относится скорость активного расслабления миокарда, которая в свою

очередь зависит как от механизмов выведения ионов кальция из миокардиоцитов, так и от энергетического состояния миокарда, обеспечивающего эти биохимические процессы [154]. Вторым важным фактором является растяжимость миокарда, которая определяется как объемом/толщиной мышечной массы, ее пластичностью, податливостью, так и наличием процессов фиброза и ишемии, что особо важно именно у больных СД 2-го типа, при котором фиброобразование миокарда начинается уже через несколько лет с момента диагностики диабета, а ишемия во многих случаях протекает мало- или бессимптомно, затрудняя не только раннюю, но и позднюю диагностику заболевания. Для больных с АГ при СД 2-го типа сказанное приобретает еще больший смысл, поскольку в этом случае негативные механизмы ремоделирования миокарда связаны еще и с повреждением миокарда, обусловленного гипертензией. Диастолическая функция ЛЖ находится в прямой зависимости и от эффективного сокращения предсердий. Фиброз, гипертрофия и/или дилатация, вызванная или потенцированная гипертензивным синдромом, является фактором, усугубляющим или инициирующим появление диастолических нарушений еще тогда, когда негативного влияния иных факторов (за исключением АГ), еще нет [156].

Диастолическая дисфункция относится к ранним осложнениям СД [103]. Ее определяют, как невозможность желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного увеличения давления в левом предсердии. У больных же с АГ дилатация левого предсердия нередко обусловлена не только повышенным системным АД, но и компенсаторной гипертрофией/дилатацией предсердия, функционирующего в условиях повышенных нагрузок, направленных на выравнивание давления в желудочке [157]. Кроме того, дилатация левого предсердия играет важную роль в патогенезе ограничения миокардиального резерва при ИБС, и особенно при его сочетании с СД, поскольку поражение миокарда в этом случае является поликомпонентным, обусловленным как классическим ограничением

коронарного кровотока за счет стенокардии, так и микрососудистым поражением капиллярного кровотока, и нарушениями нервной трофики сердца [171].

Хорошо известно, что диастолические нарушения, которые диагностируют практически у каждого больного с АГ, у больных СД, нередко являются предвестниками постепенной утраты сократительной функции ЛЖ [201].

В настоящее время получены 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 СД [210, 211].

Диастолические нарушения ЛЖ у лиц с сохранной функцией почек характеризовались преобладанием I типа (нарушений релаксации) – у 95%, в то время, как у больных со сниженной функцией почек имело место увеличение II (псевдонормального) и даже появление III (рестриктивных нарушений) типов. Факторами риска формирования диастолической дисфункции у больных с сохранной функцией почек были: возраст, мужской пол, длительность гипертензии, наличие концентрической ГЛЖ, МАУ и величина систолического АД, в то время, как у больных с почечной дисфункцией таковыми являлись возраст, длительность АГ и СД, величина СКФ, натрий крови и ОЦК.

Развитие диастолической дисфункции и ремоделирование миокарда ЛЖ сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [75; 84; 93]. Известно, что диастолическая дисфункция, являясь наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца, может появляться у части больных без ГЛЖ [135].

СД, в особенности 2-го типа является одной из частых причин появления нарушений диастолической функции и ремоделирования миокарда ЛЖ [202]. Считается, что это обусловлено как одновременным существованием метаболического синдрома и АГ, так и более поздним началом заболевания в среднем возрасте, когда по тем или иным причинам уже существуют структурные изменения мышцы сердца [32]. Сопутствующее ожирение увеличивает количество больных с гипертрофией левого желудочка в 1,5-2 раза.

Для установления факторов риска развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ и СД 2-го типа нами проведен пошаговый множественный линейный регрессионный анализ. В результате оказалось, что у лиц с нормальной функцией почек независимыми достоверными переменными, непосредственно оказывающими воздействие на процессы формирования диастолических нарушений ЛЖ явились: возраст, мужской пол, длительность гипертензии, наличие концентрической ГЛЖ, МАУ и величина систолического АД.

У больных с почечной дисфункцией факторы риска формирования диастолических нарушений были иными: возраст, длительность АГ и СД, а также величина СКФ, натрий крови и ОЦК.

Существует сложная многоуровневая многокомпонентная взаимосвязь между СД, АГ и осложнениями, повышающими риск негативных сердечно-сосудистых исходов. Изолированный контроль уровня глюкозы не способен в достаточной степени уменьшить и/или предотвратить серьезные сердечно-сосудистые исходы, поэтому комплексная терапия СД должна включать воздействия на различные компоненты или корригируемые факторы риска, к которым относится и АГ [15].

По результатам суточного мониторинга АД у больных АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек выявлена умеренная систолодиастолическая АГ преимущественно Night-peaker и, реже – Non-dipper типов. У пациентов со сниженной функцией почек отмечено

существенное преобладание типа Night-peaker (у более 90% больных), являющего прогностически наиболее неблагоприятным вариантом течения заболевания. У больных АГ и СД 2-го типа установлен стойкие периферический сосудистый артериальный спазм и явления гиперволемии, которые с одной стороны являются специфическими проявлениями кардио-диабетической патологии, а с другой, являются негативными механизмами прогрессирования сердечной и почечной патологии и развития диабетических осложнений. С учетом полученных данных и особенностей патогенеза гипертензивного синдрома, для данного контингента больных целесообразна разработка и обоснования применения в комплексной терапевтической программе диуретиков.

На фоне годичного периода наблюдения процессы ремоделирования миокарда имели свое продолжение. Так, если в 1-ой группе отмечена только тенденция увеличения МЖПд, то во 2-ой, напротив, значимое уменьшение, а в 3-ей группе – тенденция увеличения. В группах сравнения (5 и 6-ой) гипертрофически процессы проявились утолщением перегородки сердца, более выраженные в группе больных с почечной недостаточностью (6-я группа наблюдения).

Толщина задней стенки левого желудочка под влиянием разных режимов диуретической терапии имела следующие параметры. Так, в 1-ой и 2-ой группах изменения ее толщины отсутствовали, в 3-ей получены тенденционные результаты о ее утолщении, в 4-ой группе, напротив, ее толщина регрессировала, а в группах сравнения (5 и 6-ой), напротив, увеличилась, причем в большей степени у больных с ХПН. Аналогичным образом, менялись параметры и показатель ОТС.

ФВ в 1-ой, 2-ой и 4-ой группах оставалась без динамических изменений. В 3-ей группе больных величина ФВ возросла. Аналогичная динамика прослеживается и в 5-ой группе. Напротив, в 6-ой группе наблюдения отмечена тенденция роста ФВ, что, по нашему мнению,

обусловлено увеличением жесткостных параметров миокарда и ухудшением эластичных.

Концентрическая ГЛЖ зарегистрирована в 1-ой группе через год чаще, чем исходно. Напротив, во 2-ой группе концентрическая ГЛЖ через год имела место на 3,1% реже, чем при включении в исследование. Аналогичная тенденция прослеживается и в 3-ей и 4-ой группах. Напротив, в группах сравнения отмечен статистически достоверный рост данного показателя. Частота эксцентрической гипертрофии в группах больных изменялась не столь активно. Так в 1-ой и 3-ей группе статистически значимых изменений этого показателя не произошло. Во 2-ой была тенденция его регрессирования. В 4-ой группе частота уменьшилась, причем значимо по сравнению с исходными данными. Подобные изменения имели место и в группах 5 и 6, однако в них, число больных с данным вариантом ремоделирования уменьшилось относительно перераспределения больных в группу ГЛЖ. Частота концентрического ремоделирования в группах 1 и 2 осталась без изменения, в группе 3, 5 и 6 выросла. Весьма важным представляется нам данным частоты нормальной геометрии. Так, если в 1-ой группе частота сократилась на 14,8%, то во 2-ой выросла на 4,8%. В группе 3 пациенты с этим вариантом отсутствовали. В 4-ой группе отмечено их появление за счет относительного перераспределения пациентов между вариантами ремоделирования. В группе 5 таких больных через год не было.

Оказалось, что в 1-ой группе наблюдалось медленное прогрессирование ремоделирования миокарда, которое характеризовалось увеличением частоты II (псевдонормального) типа и уменьшения I типа (нарушения релаксации) диастолической дисфункции. Динамика во 2-ой группе вариантов диастолической дисфункции отсутствовала, что свидетельствует в пользу позитивного влияния торасемида на процессы ремоделирования миокарда. В 3-ей группе негативные явления были более активны. Они характеризовались увеличением частоты II (псевдонормального) типа за счет этого, снижения частоты I типа диастолической дисфункции. В 4-ой группе происходили

сходные изменения, однако частота II типа и все еще, потенциально обратимого варианта, была меньше, чем в группе 2. За счет этого, частота I типа по сравнению с группой 2 выросла на 5,5%.

Таким образом, торасемид как один из компонентов антигипертензивного лечения, позволял сдерживать/тормозить процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и это наглядно демонстрирует отличия этой группы от группы сравнения 6, в которой частота III (рестриктивного) и потенциально необратимого типа диастолической дисфункции составила 22,2%, а II (псевдонормального) – 33,3%. За счет относительного перераспределения пациентов, частота I типа диастолической дисфункции значительно снизилась до 44,4%. Столь тяжелые структурные изменения характеризуются негативным прогнозом, прежде всего с позиции прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения фатальных нарушений ритма.

Важным лабораторным маркером ремоделирования миокарда является определение уровней матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1). В физиологических условиях процесс синтеза и деградации основного вещества соединительной ткани находится в балансе [225]. В условиях же ремоделирования миокарда преобладают процессы синтеза над его утилизацией, что приводит к увеличению жесткости миокарда, ухудшению податливости и растяжимости. Исходные значения TIMP-1 в группах больных значительно превосходили MMP-1, что свидетельствует о выраженном дисбалансе процессов организации и деградации основного вещества соединительной ткани по сравнению с показателями условно здоровых людей. Причем, имеется тенденция увеличения такого дисбаланса у больных со сниженной функцией почек. В 1-ой и 3-ей группах наблюдения через год отмечается статистически значимое повышение уровня TIMP-1 и уменьшение MMP-1, что свидетельствует о продолжающемся процессе глобального фиброобразования, в первую очередь – миокарда. Во 2-ой группе величина TIMP-1 и MMP-1

осталась практически не измененной, что свидетельствует о способности торасемида оказывать тормозящее влияние на процессы ремоделирования миокарда. В 3 группе величина TIMP-1 и MMP-1 через год оказалась еще больше и, соответственно, меньше, чем в группах 1 и 2, что указывает, как и в группе 1 на отсутствие у фуросемида, в отличие от торасемида, способности тормозить образование основного вещества соединительной ткани миокарда.

При характеристике типов суточной вариабельности АД оказалось, что в 1-ой группе частота Dipper типа стала на 8,1% больше, а во 2-ой – на 13,8% больше, чем при исходном мониторинговании. В 3-ей, 4-ой и 6-ой группах в процессе годичного наблюдения пациенты не были отнесены к данной категории, что свидетельствует об отсутствии позитивного влияния терапии на физиологический биологический ритм регуляции АД. Non-dipper типа стало больше в группе 1 (на 15,3%), группе 2 (на 22,3%), группе 3 (на 46,0%), группе 4 (на 52,6%), группе 5 (на 3,1%) и 6 (на 15,5%). Столь разные значения, по нашему мнению, обусловлены процессами трансформации пациентов из одной категории в иную. Важным моментом является влияние терапии на частоту Night-peaker типа.

Как оказалось, различия в группах этого типа вариабельности АД составили -23,5%, -39,6%, -45,3%, -52,6%, +3,6% и -15,5% соответственно.

Представленные данные, с одной стороны, свидетельствуют о значительном регрессе наиболее неблагоприятного типа вариабельности АД, поскольку преимущественно ночное повышение АД ассоциировано с очень высоким риском кардио- и цереброваскулярных осложнений, главным образом геморрагическим инсультом и инфарктом миокарда. Включение в комплексную программу лечения торасемида, по нашим данным, более оптимально оказывало влияние на частоту этого неблагоприятного варианта и, следовательно, более позитивно превентировало указанные осложнения.

Частота достижения оптимальных значений АД является важным, но не всегда достижимым критерием эффективности лечения гипертензивного синдрома. Многие современные исследования базируются на величине

данного показателя у больных с моноорганный патологией [13; 27; 180]. Довольно редко исследования включают пациентов с коморбидной патологией, при наличии которой частота достижения искомой величины может не только сильно отличаться от больных с эссенциальной АГ, но и при этом быть существенно ниже. Во многом это обусловлено особенностями гипертензивного синдрома при СД 2-го типа, поскольку в данную категорию были включены лица как с эссенциальным характером гипертензивного синдрома, так и обусловленного поражением почек. Вовлечение в процесс почек [106] при СД всегда ассоциировано как с более высокими цифрами АД, так и более тяжелым вариантом течения гипертензии в отличие от людей, страдающих только гипертонической болезнью без диабета [94].

При анализе частоты достижения целевых уровней АД оказалось, что у лиц с сохранной функцией почек она выше, чем при наличии сниженной функции почек. Кроме того, в группах диуретиков она выше, чем без таковых.

Анализ ОПСС, ОЦК и ОЦП в динамике наблюдения показал, что величина ОПСС уменьшалась во всех группах, величины ОЦК и ОЦП в группах с диуретиками уменьшались в большей степени, чем в группах наблюдения без диуретической терапии. Напротив, в группе 6 имела тенденция даже к увеличению ОЦК и ОЦП, что является признаком гиперволемии и чревато появлением/усилением отеочного синдрома.

При оценке уровней гематокрита оказалось, что исходные значения в группах больных значительно различаются. Так, в 3, 4 и 6 группах величины гематокрита статистически достоверно были ниже, чем в группе условно здоровых людей, что, по нашему мнению, обусловлено анемическим синдромом, который развивается у больных со сниженной функцией почек и, носит всегда вторичный, эритропоэтин-зависимый характер. В группах с сохранной функцией почек показатель имел тенденцию к повышению, что является косвенным отображением гиперволемического синдрома и является одним из важных показателей целесообразности применения диуретиков

именно у такой категории больных. У представителей 1-ой группы отмечен статистически значимый прирост данного показателя, что указывает на наличие признаков гемоконцентрации, создающей условия для запуска тромботических механизмов. Во 2-ой группе, напротив, величина гематокрита не изменялась. В 3-ей группе на фоне применения фуросемида, как компонента антигипертензивной терапии, имел место статистически значимый прирост, что является отображением сгущения крови, по-видимому, обусловленного «форсажным» диуретическим эффектом фуросемида. В группе 4 имела место тенденция увеличения гематокрита. В группе 5 динамики показателя не отмечено, а в 6-ой имело место высоко достоверное его повышение, свидетельствующее о увеличении гиперволемии не смотря на анемию.

Таким образом, данная ситуация, по нашему мнению, во многом обуславливает появление отёков и способствует повышению проницаемости легочных капилляров для молекул воды, что является одним из важных механизмов возникновения отека легких.

Как видим, присутствие торасемида как компонента лечебной программы позволяет более эффективно воздействовать на состояние периферического кровотока, чем фуросемид или аналогичная терапия, но без диуретиков. У больных с сохранной функцией почек эффективность воздействия больше, чем у лиц со сниженной функцией почек. На фоне применения диуретиков важно получить максимальный антигипертензивный и противоотечный результат при минимальном негативном воздействии на параметры системной гемодинамики, так же, как ОЦК и ОЦП, поскольку избыточные дозы могут приводить к их существенному снижению и созданию дополнительных условий тромбообразования (сгущение крови, относительный тромбоцитоз и эритроцитоз).

ХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ИБС по риску осложнений. В классификации кардиоренальных [130] взаимоотношений выделен 4 тип

(хронический нефрокардиальный синдром), отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда ЛЖ и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунно-биохимических обратных связей. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при диабетической нефропатии.

Мета-анализ, включавший 21 исследование, показал роль уровней СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² как независимого фактора риска развития инсульта [170]. Определена тесная взаимосвязь ХБП и атеросклероза периферических артерий, особенно ярко проявляющаяся у больных сахарным диабетом.

Факт снижения почечной функции вследствие развития нефропатии при СД 2-го типа ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др.

Нами проанализирована динамика уровней МАУ / протеинурии, а также уровней СКФ на фоне разных антигипертензивных режимов лечения. Установлено, что у представителей 1 и 2 групп исходные МАУ не превышали 45 мг/сутки, однако на фоне годичного наблюдения они увеличились. Через год у этих больных при рутинном лабораторном исследовании анализов мочи была выявлена протеинурия 0,1 г/сутки. Таким образом, с точки зрения годичного прогноза, вариант диуретика не оказывал влияния на процессы прогрессирования гломерулярных повреждений. Подтверждением этого является постепенное и одинаковое для 1-ой и 2-ой групп снижение СКФ. У больных 3-ей и 4-ой групп исходные уровни протеинурии составляли в среднем 1,6 и 1,7 г/сутки, что указывает на более тяжелые структурные процессы повреждения клубочка. Отмечено увеличение суточной потери белка в равной степени (2,0 и 1,9 г/сутки соответственно) для 3ей и 4ой групп. Следует отметить, что через год наблюдения также отмечено снижение СКФ в равной степени в этих же группа от уровня ХБП 2 стадии до уровня ХБП 3

стадии. В группе 5 также наблюдался прирост МАУ, но в большей степени, чем у больных 1 и 2 групп с разницей 31,8 и 40,4 мг/сутки соответственно, что указывает на более активное течение диабетического поражения почек в этой группе по сравнению с группами, которые получали фуросемид и торасемид. Подтверждением этого, является появление протеинурии 0,2 г/сутки через год, что на 0,1 г/сутки больше, чем в 1 и 2 группах. Темпы снижения фильтрационной функции почек в группе 5 имели тенденцию к увеличению по отношению к группам 1 и 2. Исходный уровень протеинурии в группе 6 составил 1,4 г/сутки, а через год 2,5 г/сутки, что является демонстрацией постепенной трансформации мочевого синдрома в нефротический, и плавной утратой СКФ, аналогичной группам 3 и 4.

Существование АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (острые или хронические формы ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, кардиопатия, ретинопатия, ангиопатия нижних конечностей) осложнений [98]. Вовлечение в процесс коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом оказывает влияние на качество и продолжительность жизни [100].

Личностные и социальные показатели качества жизни у больных АГ с СД 2-го типа как с сохранной, так и в особенности, со сниженной функцией почек, хуже, чем у практически здоровых людей. При сравнении параметров качества жизни у больных 1-ой и 2-ой групп у представителей 2-ой групп они оказались достоверно лучше. У лиц, принимавших в качестве компонента антигипертензивной терапии торасемид, показатели качества жизни оказались лучше, чем у лиц, принимавших фуросемид и не принимавших диуретической терапии. Показатели, характеризующие качество жизни, обратно коррелировали с длительностью гипертензивного и диабетического синдромов, концентрацией в сыворотке крови TIMP-1, тяжестью концентрической ГЛЖ, нарушением диастолических параметров левого желудочка, СКФ и протеинурией.

Частота побочных эффектов лечения была выше в группе фуросемида у лиц с сохранной функцией почек. В 1-ой группе у 9,1% и в 3-ей у 3,3% больных имела место артериальная гипотензия, обусловленная быстрым, но не продолжительным диуретическим эффектом фуросемида. На фоне приема торасемида артериальная гипотензия не была зарегистрирована ни в одной из групп больных, что указывает на преимущество торасемида, обусловленное его плавным, но длительным и постепенным диуретическим эффектом.

Основной причиной госпитализации больных были осложнённые гипертензивные кризы, которые встречались значительно чаще в группах больных без диуретиков и со сниженной функцией почек. осложненные кризы были значительно чаще в группах без диуретиков и со сниженной функцией почек.

Частой причиной госпитализаций явились и пароксизмы фибрилляции предсердий, нарушения коронарного или мозгового кровотока. Следует подчеркнуть, что инфаркт миокарда и инфаркт головного мозга встречался в 2-3 раза чаще у больных со сниженной функцией почек. У этого же контингента больных чаще были геморрагические инсульты, носовые кровотечения и отек легких. Последние были присущи группе больных со сниженной функцией почек без диуретического лечения (6-я группа). Напротив, в группе больных со сниженной функцией почек на фоне торасемида статистически значимо реже имел место геморрагический инсульт и не возникали носовые кровотечения и отек легких. Наилучшие результаты лечения в плане профилактики кардио- и цереброваскулярных осложнений были получены в группе 2.

В течение года умерло 7 пациентов с АГ и СД 2-го типа. При анализе причин смерти больных через год оказалось, что все они были ассоциированы с кардио- или цереброваскулярными осложнениями, при этом наличие сниженной функции почек существенно (на 13,7%) увеличивало частоту летальных исходов.

Торасемид продленного действия, как эффективный компонент антигипертензивной терапии у больных АГ и СД 2-го типа может рассматриваться в качестве одного из средств длительной патогенетической терапии, оказывающих тормозящее антифибротическое действие на миокард и процессы его ремоделирования, уменьшающий ОЦК, ОЦП и ОПСС и показанный пациентам СД 2-го типа с гипертензивным синдромом, гиперволемией и/или отечным синдромом, преимущественно ночного типа (Night-peaker). Наибольшая эффективность такого лечения и достижения целевых цифр АД, прослеживается у лиц с сохранной функцией почек и в меньшей степени при сниженной. Длительное применение торасемида в комплексной лечебной программе не вызывает не вызывает таких негативных эффектов, свойственных салуретикам, как форсажное увеличение диуреза, гипонатриемия, гипокалиемия, сгущение крови и риск тромбозов. Торасемид в комплексной лечебной программе способствует значимому уменьшения кардиоваскулярной смертности, частоты госпитализаций и повышению показателей качества жизни.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – у больных сочетанной патологией – АГ и СД 2-го типа в зависимости от функционального состояния почек выявлены особенности ремоделирования миокарда, оптимизированы подходы к выбору режима диуретической терапии, как компонента комплексной антигипертензивной кардио- и нефропротективной программы, позволяющей снизить кардиоваскулярную смертность и улучшить качество жизни.

1. Структурно-функциональные нарушения сердца у больных АГ и СД 2-го типа с сохранной азотовыделительной функцией почек характеризуются преобладанием умеренно выраженной концентрической гипертрофии левого желудочка и нарушениями ритма сердца на фоне сохранной систолической функции ЛЖ. Тяжесть морфофункциональных нарушений, выраженность гипертрофических процессов ЛЖ и частоты желудочковых нарушений ритма находится в прямой зависимости от состояния функции почек и чаще наблюдаются у больных со сниженной функцией почек.

2. У пациентов АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек факторами риска формирования концентрической ГЛЖ явились: возраст, длительность гипертензивного синдрома, величина АД более 160/100 мм рт.ст., уровень МАУ более 12 мг/сутки. При наличии сниженной функции почек факторами риска развития концентрической ГЛЖ явились: протеинурия нефротического уровня, длительность диабетического анамнеза более 5 лет, гипернатриемия, гиперкалиемия, величина диастолического АД, концентрация гемоглобина в периферической крови менее 120 Т/л.

3. Диастолические нарушения ЛЖ у лиц с сохранной функцией почек характеризовались преобладанием I типа (нарушений релаксации) – у 95%, в то время, как у больных со сниженной функцией почек имело место

увеличение II (псевдонормального) и даже появление III (рестриктивных нарушений) типов. Факторами риска формирования диастолической дисфункции у больных с сохранной функцией почек были: возраст, мужской пол, длительность гипертензии, наличие концентрической ГЛЖ, МАУ и величина систолического АД, в то время, как у больных с почечной дисфункцией таковыми являлись возраст, длительность АГ и СД, величина СКФ, натрий крови и ОЦК.

4. У больных АГ и СД 2-го типа с сохранной функцией почек установлена умеренная систолодиастолическая гипертензия Night-peaker или (реже) Non-dipper типов. У пациентов со сниженной функцией почек отмечено значительное преобладание типа Night-peaker (у более 90% больных). Установлены признаки периферического сосудистого спазма и гиперволемии, более выраженные у больных с почечной дисфункцией.

5. Продолжительный период применения торасемида продленного действия у больных АГ и СД 2-го типа является одним из компонентов патогенетической терапии гипертензивного синдрома, оказывающего антифибротическое воздействие на процессы миокардиального ремоделирования, снижающего ОЦК, ОЦП и ОПСС. Наибольшая эффективность предложенного лечения с использованием торасемида установлена у лиц с сохранной функцией почек, в меньшей степени - при сниженной. Продолжительное применение торасемида в комплексной лечебной программе не вызывает негативных побочных эффектов, свойственных классическим салуретикам (форсажного прироста диуреза, артериальной гипотензии, гипонатриемии, судорог, сгущения крови и увеличения риска тромбозов). Продленный торасемид при годичной продолжительности применения не продемонстрировал преимуществ перед фуросемидом относительно влияния на величину суточной экскреции белка и СКФ у больных как с сохранной, так и со сниженной функцией почек.

6. Личностные и социальные показатели качества жизни у больных АГ с СД 2-го типа как с сохранной, так и в особенности, со сниженной

функцией почек, хуже, чем у практически здоровых людей. На фоне лечения отмечено статистически значимое улучшение всех параметров качества жизни в группе лиц с сохранной функцией почек на фоне приема продленного торасемида. Показатели, характеризующие качество жизни, обратно коррелировали с длительностью гипертензивного и диабетического синдромов, концентрацией в сыворотке крови TIMP-1, тяжестью концентрической ГЛЖ, нарушением диастолических параметров левого желудочка, СКФ и протеинурией.

7. Основной причиной госпитализации больных были осложнённые гипертензивные кризы, которые встречались значительно чаще в группах больных без диуретиков и со сниженной функцией почек. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, нарушения коронарного или мозгового кровотока, которые вместе с геморрагическими инсультами, носовыми кровотечениями и отеком легких встречались в 2-3 раза чаще только в группе лиц со сниженной функцией почек без диуретического компонента лечения. В группе лиц со сниженной функцией почек на фоне торасемида статистически значимо реже имел место геморрагический инсульт, не возникали носовые кровотечения и отек легких. Наилучшие результаты лечения в плане превентирования кардио- и цереброваскулярных осложнений были получены в группе торасемида у пациентов с сохранной функцией почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В терапевтических, кардиологических, нефрологических, эндокринологических отделениях и при амбулаторном лечении/наблюдении пациентов с АГ и СД 2-го типа целесообразно выполнить комплекс исследований, включающий: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, подсчет СКФ, ОЦК, ОЦП, ОПСС с целью оценки морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы, определения факторов риска и оценки возможности их коррекции.

2. В процессе рутинного обследования больных необходимо устанавливать наличие ГЛЖ с использованием линейной модели расчета риска развития ГЛЖ, выраженной уравнением:

$$Y = -0,064A + 0,053B + 0,209C + 0,453,$$

где Y – ГЛЖ, A – пол больного (для женщин значение равно 0, для мужчин – 1), B – длительность СД (годы), C – степень АГ (при нормальном АД его значение соответствовало 0, при 1 степени = 1, при 2 степени – 2, при 3 степени – 3).

В случае, когда для пациента значения Y превышает $Y_{crit} = 0,809$, прогнозируется развитие ГЛЖ, при значениях Y_{crit} менее 0,809 – вероятность развития ГЛЖ низкая.

Чувствительность линейной модели составляет 79% (ДИ 67,4%-88,1%), специфичность – 85,1% (ДИ 59,0%-99,0%).

3. Всем пациентам очень высокого кардиоваскулярного риска целесообразно выполнять ЭхоКГ-исследование для установления вариантов геометрии, наличия диастолической дисфункции и ее типа. Для контроля эффективности терапии в отношении регресса этих параметров, показано повторное обследование с интервалом 12 месяцев.

4. Пациентам с АГ и СД 2-го типа рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ и АД с целью выявления бес-/малосимптомных

нарушений ритма и оценки особенностей циркадных биоритмов давления, как факторов риска развития неблагоприятных вариантов геометрии, оптимизации антигипертензивной терапии, кардио-, вазо- и нефропротекции.

5. Длительное применение торасемида продленного действия в комплексной комбинированной антигипертензивной программе у больных очень высокого кардиоваскулярного риска позволит: оптимизировать частоту достижения целевых цифр АД, снизить частоту прогностически неблагоприятных вариантов суточного биоритма АД, затормозить процессы прогрессирования ремоделирования миокарда, уменьшить выраженность гиперволемического синдрома, добиться стабилизации/регресса ГЛЖ и диастолических нарушений не зависимо от функционального состояния почек, снизить частоту госпитализаций, а также улучшить показатели качества жизни и годовичную выживаемость.

6. Больным с сохранной азотовыделительной функцией почек как компонента комбинированного лечения, показано назначение торасемида продленного действия в суточных дозах 10-20 мг, а при развитии почечной дисфункции до 30-40 мг/сутки с целью дополнительного, по сравнению с лицами с не измененной функцией почек, снижения АД, уменьшения преднагрузки на левый желудочек и гиперволемии, стимуляции клубочковой фильтрации, уменьшения гипернатриемии и гиперкалиемии.

7. Торасемид продленного действия в дозах 10-20 мг/сутки у лиц с сохранной функцией почек и 30-40 мг/сутки при сниженной функции почек не оказывает негативных эффектов, свойственных классическим петлевым диуретикам (фуросемиду): не вызывает «форсажного» прироста диуреза и последующей артериальной гипотензии, гемоконцентрации и риска тромботических событий, гипокалиемии и желудочковых нарушений ритма, ассоциированных с избыточной потерей калия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗСЛЖд	– задняя стенка левого желудочка в диастолу
ИАПФ	– ингибиторы АПФ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
TIMP-1	- тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа
КДО	– конечно диастолический объем
КСО	– конечно систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
МАУ	- микроальбуминурия
ММР-1	- металлопротеиназа 1-го типа
МЖПд	– межжелудочковая перегородка в диастолу
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ОЦП	- объем циркулирующей плазмы
СД 2-го типа	- сахарный диабет 2-го типа
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
М	– среднее значение
m	– ошибка среднего значения

p – критерий достоверности

r - коэффициент корреляции

ΔS – фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка

χ^2 – критерий хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердечная недостаточность. - 2010. - № 11. - С. 5-8.
2. Агеев, Ф. Т. Низкая приверженность лечению как причина резистентной артериальной гипертензии / Ф. Т. Агеев, Т. В. Фофанова // Рефрактерная артериальная гипертония / И. Е. Чазова, Н. М. Данилов, А. Ю. Литвин. – М. : Атмосфера, 2014. – с. 28-32.
3. Аксенов, В. А. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1 степени? / В. А. Аксенов, В. В. Власов // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 58–66.
4. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Ю. П. Люлька, Ю. В. Писаревская // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1. – С. 17-25.
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. Вып. 6 / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Информполиграф, 2013.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017.
8. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.

9. Аметов, А.С. Принципы терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией: учебное руководство / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова. М.: Медицина, 2010. - 34 с.
10. Аметов, А. С. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2–го типа / А. С. Аметов, Л. Н. Богданова // РМЖ. - 2010. - №23. - С. 1416-1420.
11. Андреева, Г. Ф. Сезонная динамика амбулаторных и клинических показателей артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией (обзор литературы) [Текст] / Г. Ф. Андреева // Профилактическая медицина. - 2014. - № 4. - С. 33-38.
12. Аронов, Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. П. Зайцев // Кардиология. - 2002. - №5. - С. 92-95.
13. Артериальная гипертензия [Текст] / под. ред. В. Зидека, пер. с нем. под ред. Д. А. Аничкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 206 с.
14. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Галяви, О. Ю. Михопарова, О. Б. Ощепкова, Э. Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, прил. 1. – С. 78-81.
15. 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.
16. Артериальная гипертензия: учеб. пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.
17. Арутюнов, Г. П. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, Д. О. Драгунов // Сердечная недостаточность. – 2012, Т. 13. - № 4 (72). - С. 222–227.
18. Арутюнов, Г. П. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия / Г. П. Арутюнов, Д. О.

Драгунов, А. В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 8-12.

19. Аскеров, М. М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М. М. Аскеров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. - Том 8, №2. – С. 4-8.

20. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - № 1. - С. 10-15.

21. 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.

22. 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.

23. Бизунок, Н. А. Мочегонные средства : учеб.-метод. пособие / Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. – Минск : БГМУ, 2016. – 36 с.

24. Беленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 4. – С. 162–164.

25. Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.

26. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов // РИО ИГМАПО, 2012. - Иркутск, 283 с.

27. Бенца, Т.М. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / Т. М. Бенца // Ліки України. – 2017. - №4(210). – С. 26-32.

28. Бойцов, С. А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов // Тер.архив. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 4-10.

29. 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.

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

31. Ватутин, Н. Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101-106.

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

33. Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертензии у женщин. Результаты исследования АФИНА // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, №1. - С. 5-12.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

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

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

41. 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.

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

43. 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.

44. 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.

45. Как повысить приверженность больных артериальной гипертензией к лечению? / Л. Б. Лазебник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 240–245.
46. Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 78–90.
47. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
48. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 800 с.
49. Кардиореабилитация [Текст] : практ. рук. / пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. - М.: Логосфера, 2012. - 328 с.
50. Карпов, Ю. А Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2005. - №19. - С. 1238-1240.
51. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. - №3. – С. 2-8.
52. Киношенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К. Ю. Киношенко, Н. Е. Мищук // Лики Украины. – 2017. - №8(214). – С. 50-58.
53. Кисляк, О. А. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений / О. А. Кисляк, Т. О. Мышляева, Н. В. Малышева // Кардиология. - 2008. - № 1. – С. 45-149.
54. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 800 с.
55. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.
56. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Беялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО

ИГМАПО, 2012. – 127 с.

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

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

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

60. 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.

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

62. 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.

63. 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.

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

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

66. Коваленко, В. Н. Сердечно-сосудистые заболевания в Украине: по

итогах селекторного совещания / В. Н. Коваленко // Здоров'я України. - 2010. - № 1(230). - С. 1415.

67. Коваленко, В. Н. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности / В. Н. Коваленко, Л. Г. Воронков // Eurasian Heart Journal. – 2012. – Vol. 1. – P. 49-56.

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

69. 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.

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

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

72. 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.

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

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

75. 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.
76. Кушхова, Р. Р. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии / Р. Р. Кушхова, А. Г. Автандилов, А. А. Пухаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 176–179.
77. Лазарев, П. А. Торасемид в повседневной практике / П. А. Лазарев // Ліки України. – 2013. - №3. – С. 29.
78. 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.
79. Мамедов, М. Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии. - Москва, из-во Медиа Медика, 2006. - 39 с.
80. 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.
81. Маньковский, Б. Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // Ліки. – 2009. - №5(131). – С. 9-13.
82. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. - 2013. - № 7. - С.379-472.
83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. Медведовська, Н. В. Сучасний стан здоров'я населення працездатного віку в Україні / Н. В. Медведовська // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 2. – С. 24 – 33.

87. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В. М. Коваленко, В. М. Корнадський. – Київ, 2008. – 146 с.

88. 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.

89. Мелехов, А. В. Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / А. В. Мелехов, Е. Е. Рязанцева // Лечащий врач. - 2014. - № 2. - С.21-26.

90. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 36–41.

91. Морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных молодого возраста с артериальной гипертензией / А. Н. Беловол, И. И. Князькова, А. И. Цыганков и др. // Ліки України. – 2014. - №9(185). – С. 74-79.

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

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

94. Мухин, Н. А. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия) / Н. А. Мухин, В. В. Фомин // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – С.265–288.

95. Мухин, Н.А. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии / Н.А. Мухин [и др.] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 5. – С.13–19.

96. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С.5–10.

97. Налетов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбасса: решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налетов, М. М. Лесинский, Е. Н. Налетова, Донецк. – 2017. – С. 54 с.

98. 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.

99. Никонова, Л. В. Пероральная сахароснижающая терапия сахарного диабета 2 типа / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский // 2-е изд. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 76 с.

100. Обрезан, А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, Вып. 2. – С. 47-53.

101. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации // Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов // Москва, из-во Силиция Полиграф. – 2010. - 593 с.

102. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Маслаенникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16(1). – С. 2-11.
103. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 312 с.
104. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
105. Отечественный опросник приверженности к терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т. В. Фофанова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13–16.
106. Патолофізіологічні аспекти порушення функціонального стану нирок при гіпертонічній хворобі – роль дисфункції судинного ендотелію / О. В. Коркушко, В. А. Візир, Р. Л. Кулініч, І. Б. Приходько // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 39-44.
107. 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.
108. 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.
109. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. – М.: Литерра, 2016. – 784 с.
110. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / [под ред. И.Н. Макаровой]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.
111. 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.

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

113. 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.

114. 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.

115. 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.

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

117. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.

118. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.

119. 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.

120. 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.

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

122. 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.

123. Титова, Ю. Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа / Ю. Ф. Титова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). - С. 1326-1329.

124. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / И. В. Жиров, Т. В. Горюнова, Ю. Ф. Осмоловская, С. Н. Терещенко // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №25. – С. 18-22.

125. 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.

126. Уксула Вилкенсхоф, Ирмтраут Крук Справочник по эхокардиографии.- М.: Медицинская литература, 2009.-240 с.

127. Шахбазиди, Г. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации / Г. Шахбазиди, Д. Д. Дунаева, Г. И. Гордеева // Крымский терапевтический журнал. – 2006. - №2. – С. 62-66.

128. 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.

129. Филиппова, Ю. М. Пути повышения комплаентности больных артериальной гипертонией в практике семейного врача [Текст] / Ю. М. Филиппова, Г. А. Никитин, Т. Е. Афанасенкова // Справочник врача общей практики. - 2014. - № 1. - С. 20-21.

130. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, И. Я. Ярেক-Мартынова и др. // М., 2014. – 39 с.

131. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. /Х. Фейгенбаум.– М.: Вуфар, 1999.– 512 с.

132. Фофанова, Т. В. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии: метод. рек. / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова. – М., 2013. – 65 с.

133. Харченко, Е. П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.

134. Чукаева, И.И. Диуретики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: качество жизни и эффективность терапии – есть ли место компромиссу? / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, М. В. Соловьева // Справочник поликлинического врача. - 2014. - № 2. - С. 29–32.

135. 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.

136. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. J. of Heart Failure. – 2016. – №18. – P. 891–975.

137. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for management of heart failure // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – e137–e161.

138. A comparison between sphygmomanometer-based and ambulatory blood pressure monitoring in acute salt loading and depletion protocol / C. E. Paiva, A. F. Aguiar, F. Nobre, E. B. Coelho // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 767-772.
139. Acuña C. Update: prolonged-release torasemide / C. Acuña // *Drugs Today*. – 2010. – Vol. 46, Suppl E. – P. 1-15.
140. Assessment of Glomerular and Tubular Function in the Evaluation of Diabetic Nephropathy: A Cross-sectional Study / S. K. Agarwal, U. K. Saikia, D. Sarma, R. Devi // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 22(4). – P. 451-456.
141. 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.
142. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. - *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, Suppl. 1. - S1-135.
143. 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.
144. Armstrong W. Feigenbaum's Echocardiography / W. Armstrong, T. Ryan // Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 816 p.
145. 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.
146. Carcía-Donaire, J. A. Recent advances in the management of hypertension / J. A. Carcía-Donaire, L. M. Ruilope // *F1000 Med. Rep.* – 2010. – Vol. 15, N2. – P. 19.
147. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // *Evid. Based Med.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165–166.
148. 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.

149. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function / F. A. Flachskampf, T. Biering-Sorensen, Solomon S.D. et al. // JACC. – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1071–1093.

150. 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.

151. 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.

152. Comparative evaluation of torasemide and furosemide on rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy / S. Arumugam, R. Sreedhar, S. Miyashita et al. // Exp. Mol. Pathol. – 2014. – Vol. 97(1). – P.137-143.

153. 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.

154. 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.
158. 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.
159. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [et al.] // *Echocardiography.* – 2013. – Vol. 30. – P. 140–146.
160. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // *Circulation J.* - 2009. - Vol. 3. - P. 411–415.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.

166. Felker, G. M. Loop diuretics in heart failure / G. M. Felker // *Heart Fail. Rev.* - 2012. - Vol. 17, № 2. - P. 305–311.
167. Gotto, A. M. Pleiotropic effects of statins: do they matter? / A. M. Gotto, J. A. Farmer // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2010. - № 10. - P. 277-284.
168. Grassi, G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / G. Grassi // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 1052-1060.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes. 2012.
173. International Diabetes Federation. Managing older people with Type 2 Diabetes. Global Guideline. 2013.
174. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.
175. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide vs. furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial) / T. D. Trippel, S. Van Linthout, D. Westermann et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 54. – P. 112-118.
176. Hamer, M. Psychophysiological risk markers of cardiovascular disease / M. Hamer, L. Malan // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 76-83.
177. 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.

178. 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.

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

180. 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.

181. Kumar, P.P. *Clinical Medicine* / P. P. Kumar, M. Clark. - 8 th edition. - Edinburgh: Elsevier, 2012. - 1286 p.

182. 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.

183. 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.

184. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome / M. A. Pfeffer, B. Claggett, R. Diaz, et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2015. – Vol. 373(23). – P. 2247-2257.

185. 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.

186. 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.

187. 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.

188. Long-Term Effects of Ipragliflozin on Diabetic Nephropathy and Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: 104-Week Follow-up of an Open-Label Study / D. Ito, K. Inoue, T. Sumita et al. // *J. Clin. Med. Res.* – 2018. – Vol. 10(9). – P. 679-687.

189. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis / M. Lee, J. L. Saver, K. H. Chang et al. // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – P. 4249.

190. Longitudinal Assessment of the Effect of Atrasentan on Thoracic Bioimpedance in Diabetic Nephropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / D. J. Webb, B. Coll, H. J. L. Heerspink et al. // *Drugs.* – 2017. – Vol. 17(3). – P. 441-448

191. Lyseng-Williamson K. A. Torasemide prolonged release / K. A. Lyseng-Williamson // *Drugs.* – 2009/ - Vol. 69(10). – P. 1363-1372.

192. 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.

193. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patiententered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, et al. // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140-149.

194. Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit: summary of guidance from the Joint British Diabetes Societies and the Renal Association / A. H. Frankel, S. Kazempour-Ardebili, R. Bedi et al. // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35(8). – P. 1018-1026.

195. 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.

196. 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.

197. 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.

198. 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.

199. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care*. – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.

200. Neil J. Stone Management of lipid in clinical practice. Professional communications / Neil J. Stone, Conrad B. Blum., INC. – 2010. – 416 p.

201. 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.

202. 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.

203. 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.

204. Prevalence of self-reported chronic diseases in individuals over the age of 40 in São Paulo, Brazil: the PLATINO study / A. K. Carvalho, A. M. Menezes, A. Camelier et al. // *Cad. Saude Publica*. – 2012. – Vol. 28(5). – P. 905–912.

205. Prevalence of Microalbuminuria and Overt Proteinuria in Diabetes Mellitus and their Association with Renal Function / M. Asadujjaman, A. Kashem, A. A. Chowdhury et al. // *Mymensingh. Med. J.* – 2018. – Vol. 27(3). – P. 467-474.
206. Prichard, B. N. Treatment of hypertension with propranolol / B. N. Prichard, P. M. Gillam // *Br. Med. J.* – 2007, Vol. 1. – № 5635. – P. 7–16.
207. 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.
208. Randomized, open-label, blinded-endpoint, crossover, single-dose study to compare the pharmacodynamics of torasemide-PR10 mg, torasemide-IR10 mg, and furosemide-IR40 mg, in patients with chronic heart failure / M. R. Ballester, E. Roig, I. Gich, et al. // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 4291-4302.
209. Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis / P. Ferreira, J-L. Machu, N. Girerd et al. // *ESC Heart Failure.* – 2018. – Vol. 5. – P. 139-148.
210. 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.
211. 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.
212. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of E/A ≤ 0.75 and deceleration time >140 ms and E/ i и более 10 / H. Kuwaki, M. Takeuchi, Wu V. Chien-Chia et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 749–758.
213. 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.

214. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403-1419.

215. 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.

216. Shammash, R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shammash, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // Int. J. Cardiol. -2007. - № 115 (3). - P. 284-292.

217. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Lainscak, L. Blue, A. L. Clark et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. - Vol. 13. – P. 115–126.

218. Soluble cMet levels in urine are a significant prognostic biomarker for diabetic nephropathy / Y. C. Kim, J. N. An, J. H. Kim et al. // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 24, № 8(1). – P.12738.

219. Standards of Medical Care in Diabetes -2013 // Diabetes Care. - 2013.- Vol. 36.- Suppl.1.- P. S11-S66.

220. Standards of medical care in diabetes 2014 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37(Suppl.1). - S14-S80.

221. Steinhauer, T. Risk stratification and dental management of the patient with cardiovascular diseases. Part I: Etiology, epidemiology, and principles of medical management / T. Steinhauer, S. A. Bsoul, G. T. Terezhalmay // Quintessence Int. – 2005. – Vol. 36 (2). – P.119–137.

222. Torasemide-PR in Hypertension Clinical Trial Investigators Group. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release / A. Roca-

Cusachs, J. Aracil-Vilar, C. Calvo-Gómez et al. // *Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 26(2). – P. 91-100.

223. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study / J. Díez, A. Coca, E. de Teresa et al. // *Clin. Ther.* – 2011. – Vol. 33(9). – P. 1204-1213.

224. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: a pilot study / W. Puavilai, D. Laorugpongse, C. Deerochanawong [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 182-187.

225. 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.

226. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial / P. Balsam, K. Ozierański, A. Tyimińska et al. // *Trials.* – 2017. – Vol.18(1). – P. 36.

227. 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.

228. 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.

229. 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.

230. 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.

231. Udelson, J. Heart failure with preserved ejection fraction / J. Udelson // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – e540–e543.

232. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome / B. A. Bart, S. R. Goldsmith, K. L. Lee et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367(24). – P. 2296-2304.