

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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Донецк-2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент  
**Игнатенко Татьяна Степановна**

Официальные оппоненты: **Сидоренко Юлия Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кафедра пропедевтики внутренней медицины, профессор кафедры

**Елисеева Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Защита состоится «03» ноября 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, e-mail: [spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru](mailto:spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации [www.dnmu.ru](http://www.dnmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.010.02,  
к.м.н., доцент

И.В. Ракитская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В современной литературе отмечается рост интереса к вопросам терапевтической коморбидности / мультиморбидности (Королева Е.В. и соавт., 2014; Abrahamson M. J., et al., 2017; Ito D. et al., 2018). 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 (Дедов И.И. и соавт., 2019; Vorona E. et al., 2018).

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 (Vorona E. et al., 2018; Kahn C.R. et al., 2020. Сахарный диабет (СД) 2-го типа и АГ взаимоотношающиеся 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 %. У лиц, страдающих СД 2-го типа, АГ наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с другими группами людей (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Z. Anzwer et al., 2011).

АГ в сочетании с метаболическими нарушениями при СД 2 типа 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 (Багрий А.Э. и соавт., 2021; Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Vorona E. et al., 2018; Ferreira P. et al., 2018).

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. 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. Таким образом, лечебная тактика у лиц с АГ и коморбидными состояниями может значительно отличаться от общепринятой при АГ (Дедов И.И. и соавт., 2019; Ito D. et al., 2018; Frankel A.H. et al., 2018)

Основным звеном патогенеза АГ при СД 2-го типа служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная им гиперинсулинемия. 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. 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 (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Cosentino F.G.P. et al., 2019).

### **Степень разработанности проблемы**

К хорошо изученным механизмам развития гипертензивного синдрома относятся повышение уровня ангиотензина II и активация нейрогуморальных систем (симпатоадреналовой 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) (Багрий А.Э. и соавт., 2021; Бенца, Т.М., 2017; Галяви Р.А. и соавт., 2014; Cosentino F.G.P. et al., 2019).

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. 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 (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Borona E. et al., 2018; Ferreira P. et al., 2018).

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**

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.

**Методология и методы исследования:** клинические (распрос, 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.

**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 мониторировании 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 предотвращения кардио- и цереброваскулярных осложнений получены в группе торасемида у пациентов с сохранной функцией почек.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

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).

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы диссертационной 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), а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней №3, ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

**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.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 164 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, главы материалов и

методов исследования, 4 глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 232 ссылки, иллюстрирована 32 таблицами

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 155 больных СД 2 типа средней тяжести в сочетании с АГ, а также 30 практически здоровых лиц (группа контроля).

Критерии включения в исследования – наличие СД 2 типа средней степени тяжести в стадии суб-/компенсации углеводного обмена, АГ 1-2 стадии и 1, 2, 3 степени, возраст 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 мочейспуска, приступ глаукомы), или могли бы существенно уменьшить ожидаемую продолжительность жизни (например, онкологические заболевания, легочный туберкулез и др.); отказ (нежелание) принимать дальнейшее участие в исследовании.

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.). Компенсацией углеводного обмена считали состояние, при котором под влиянием оральной сахароснижающей терапии достигнута агликозурия и нормогликемия. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную гликозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии. Критериями компенсации углеводного обмена считали: концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1C) 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. При СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> считали функцию почек сохранной, а при СКФ  $\leq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – функция почек была сниженной.

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.

В 1-ю группу наблюдения включены 33 (21,3%) человека с сохранной функцией почек, которые в комплексном длительном медикаментозном лечении получали фуросемид в суточной дозе 20-80 мг. Вторая группа с сохранной функцией почек 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, 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 продолжительность гипертензивного синдрома была статистически достоверно выше, чем в группах с сохранной функцией.

У всех больных оценивали жалобы, данные анамнеза заболевания и анамнеза жизни, проводили стандартные общеклинические и клинико-лабораторные исследования. Также определяли уровни микроальбуминурии (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 (ТИМР-1). Определение концентраций ММР-1 осуществляли с помощью набора «Biotrak ELISA System», производства Amersham Biosences, а ТИМР-1 с использованием тест-системы («Human TIMP-1 ELISA kit» производителя BIOSOURCE, США).

ОЦК и ОЦП изучены методом разведения синего красителя Эванса Т-1824, с помощью аппарата «КФК-2МП» с красным светофильтром при длине волны 670 нм.

Офисное измерение АД производилось при помощи anerоидного сфигмоманометра на каждом визите пациентов утром, 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.

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

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 T с медленным подъемом к изолинии в отведениях V5-V6.

Для диагностики ГЛЖ использовались критерии, продемонстрировавшие высокую чувствительность и специфичность в крупных клинических исследованиях: 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) или трепетание предсердий; количество и характеристика экстрасистол. 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 г.).

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 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. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ)

вычислялась с помощью «кубической» регрессионной формулы R.V. Devereux. Полученные значения индексировались на площадь поверхности тела. Наличие ГЛЖ констатировалось при значениях индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более  $111 \text{ г/м}^2$  для мужчин и более  $106 \text{ г/м}^2$  у женщин. С целью оценки особенностей геометрии левого желудочка вычисляли относительную толщину стенок (ОТС). Выделяли четыре варианта геометрии левого желудочка: нормальная геометрия (отсутствие увеличения ИММЛЖ и  $\text{ОТС} < 0,45$ ), концентрическое ремоделирование (отсутствие увеличения ИММЛЖ и  $\text{ОТС} \geq 0,45$ ), концентрическая гипертрофия (наличие увеличения ИММЛЖ и  $\text{ОТС} \geq 0,45$ ), и эксцентрическая ГЛЖ (наличие увеличения ИММЛЖ и  $\text{ОТС} < 0,45$ ) [8].

Для характеристики диастолической функции ЛЖ использовались параметры трансмитрального кровотока по данным импульсно-волнового доплеровского исследования: 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); время изоволюметрического расслабления левого желудочка (isovolumetric relaxation time - IVRT) и время замедления быстрого наполнения левого желудочка (deceleration time - DT).

В соответствии с существующими рекомендациями выделялись следующие три типа диастолической дисфункции: тип I – с нарушением расслабления ( $\text{E/A} < 1,0$ ,  $\text{IVRT} > 100 \text{ мс}$  и  $\text{DT} > 230 \text{ мс}$ ); тип II - псевдонормальный ( $\text{E/A}$  от 1,0 до 2,0,  $\text{IVRT}$  от 90 до 100 мс и  $\text{DT} > 160 \text{ мс}$ , а при проведении пробы Вальсальвы:  $\text{E/A} < 1,0$ ,  $\text{DT} > 230 \text{ мс}$ ) и тип III – рестриктивный ( $\text{E/A} > 2,0$ ,  $\text{IVRT} < 90 \text{ мс}$ ,  $\text{DT} < 160 \text{ мс}$ ).

Определение уровня МАУ в моче осуществлялось иммунотурбодиметрическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов и аппарата «Microlab 300» (Нидерланды).

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

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

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным кардиологическим опросником SF-36.

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. Непрерывные данные при нормальном распределении представлены как среднее ( $M$ )  $\pm$  ошибка средней. Средние значения сравнивали с помощью t-теста Student. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев  $\chi^2$  - Пирсона. 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.

**Результаты исследования и обсуждение.** 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.

При изучении структурно-функционального состояния миокарда у обследованных больных 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 функция 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 с 1 по 6 группы соответственно. 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%.

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 нарушениями 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.

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, являясь наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца, может появляться у части больных без ГЛЖ.

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.

По результатам суточного мониторирования 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 (ММР-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМР-1). В физиологических условиях процесс синтеза и деградации основного вещества соединительной ткани находится в балансе. В условиях же ремоделирования миокарда преобладают процессы синтеза над его утилизацией, что приводит к увеличению жесткости миокарда, ухудшению податливости и растяжимости.

Исходные значения ТИМР-1 в группах больных значительно превосходили ММР-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 годового 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. 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 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].

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 отечного 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 эритроцитов).

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 группах 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.

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 пролонгированного 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 уменьшению 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 г/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 пролонгированного 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). Пролонгированный 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.

. 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 ТГМР-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 независимо 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях:**

1. Общность патогенетических механизмов формирования синтропии и их коррекция у больных сахарным диабетом 2 типа очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, Е.Н. Чеботарева // Университетская клиника. – 2018. –

№1(26). – С. 11-18 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы данные и сформулированы выводы*).

2. Качество жизни больных кардиометаболической коморбидностью / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, К.С. Щербаков // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Выпуск 2 (146). – С. 84-90 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы данные о качестве жизни, проведен статистический анализ*).

3. Миокардиальное ремоделирование в условиях очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, С.А. Коваль, А.С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Е.Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, № 4. – С. 337-344 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы данные эхокардиографического исследования, проведен статистический анализ, сформулированы предварительные выводы*).

4. Частота достижения целевых цифр артериального давления на фоне разных режимов лечения у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко И.В. Мухин, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Е.Н. Чеботарева, Н.Ш. Назарян // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Выпуск 6 (150). – С. 46-51 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы данные достижения целевых цифр АД, проведен статистический анализ*).

5. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.С. Щербаков, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, Д.С. Паниева, С.В. Туманова, Е.Н. Чеботарева, Н.Ш. Назарян // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 111-115 (*Диссертантом собран клинический материал, самостоятельно выполнялось исследование объемов крови, проведен статистический анализ*).

6. Кардиопротективная терапия у больных безболевым ишемией миокарда в условиях кардиометаболической коморбидности / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, Н.Ю. Паниева, Е.Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, № 1. – С. 55-60 (*Диссертантом собран клинический материал, проведен статистический анализ, сделаны выводы*).

7. Динамика маркеров миокардиального ремоделирования у больных очень высокого кардиоваскулярного риска на фоне разных режимов терапии / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, С.А. Коваль, А.С. Дзюбан, В.Г. Гавриляк, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина, Е.Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, № 2. – С. 54-59 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы данные эхокардиографического исследования, проведен статистический анализ, сформулированы предварительные выводы*).

### Публикации апробационного характера

8. Результаты продолжительного лечения больных очень высокого кардиоваскулярного риска в условиях кардио-метаболической коморбидности / И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Е.Н. Чеботарева, С.А. Коваль // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей». – Донецк, 2017. – С.106-112 (*Диссертантом собран клинический материал, проанализированы результаты лечения, проведен статистический анализ, сформулированы выводы*).

9. Влияние разных режимов терапии на частоту достижения целевых уровней давления, объема циркулирующей крови / плазмы и периферического сосудистого сопротивления у больных кардиальной патологией в условиях синтропии / И.В. Мухин, С.А. Коваль, А.С. Дзюбан, О.В. Колычева, В.Г.Гавриляк, И.А. Мильнер, Н.Ю. Паниева, Д.С. Паниев // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 2018. – С.6-13 (*Диссертантом собран клинический материал, проведено определение объемов крови, проанализированы данные эхокардиографического исследования, проведен статистический анализ*).

10. Коваль, С.А. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Коваль // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 2016. – С.193-194 (*Работа выполнена самостоятельно*).

11. Влияние разных режимов консервативного лечения на частоту госпитализаций, смертность и прогноз у больных безболевым ишемическим инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. В. Дубовик, А. С. Дзюбан, В. Г. Гавриляк, С. В. Туманова, О. В. Колычева, С. А. Коваль, Р. А. Джоджуа, Ю. А. Брова, Н. Ш. Назарян, А. А. Федорченко, Ю. В. Алагос // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает болезнь», Донецк. – 2019. – С. 191-192 (*Диссертантом собрана часть клинического материала, проведен статистический анализ*).

### 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
ТИМР-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