

На правах рукописи

Косивцова Марина Александровна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

14.01.04 Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Стаценко Михаил Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Левитан Болеслав Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханского государственного медицинского университета» Минздрава России.
Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится « » 2017 г. в .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградском государственном медицинском университете» по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета».

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных последствий сердечно-сосудистых заболеваний (Агеев Ф.Т. и др., 2004). Распространенность в популяции ХСН I–IV ФК в РФ в 2013 году составила 7% случаев (7,9 млн. человек). Основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее. Однако, фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН, несомненно, является сахарный диабет 2 типа (СД) (Агеев Ф.Т. и др., 2010). Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных с ХСН страдают СД 2-го типа (Nichols G.A., et al. 2001, Batters C., et al. 2003). С другой стороны, СД многократно повышает риск развития ХСН (Ingelsson E., et al., 2006). Согласно российскому эпидемиологическому исследованию «ЭПОХА-ХСН» СД 2 типа стоит на третьем месте среди всех причин развития выраженной ХСН, а частота его встречаемости при прогрессировании ХСН увеличивается с 2,9 до 15,8% (Мареев В.Ю., и др. 2003).

Для пациентов с ХСН ишемической этиологии характерно поражение органов – мишеней, в основе которого лежат гипоксические процессы, вызванные нарушением макро- и микроциркуляции. Известно, что в сердце происходит прогрессирование ремоделирования с уменьшением процента встречаемости нормальной геометрии левого желудочка по мере утяжеления функционального класса ХСН (Ребров А.П. и др., 2011; Сергеева Л.И. и др. 2008). Наличие ХСН, вызывающей системные и региональные нарушения кровотока, оказывает влияние также и на печень. По мере увеличения тяжести функционального класса ХСН отмечаются увеличение размеров печени, диаметра воротной вены, повышение индекса периферического сопротивления в печеночной артерии, снижение скоростных показателей в воротной и селезеночной венах (Левитан Б.Н., 2012; Кинзерская М. Л. и др., 2007; Крутова Т. В. и др., 2004). Ухудшение ее структуры сопровождается нарастающим снижением функции печени и повышением уровня маркеров повреждения гепатоцитов (Allen L.A. et al., 2009; Bellentani S. et al., 2008). Указанные изменения отягощают прогноз пациентов с ХСН, увеличивая их смертность (Kim D. et al., 2013).

Наличие у пациентов СД 2 типа способствует формированию дополнительного гемодинамического и метаболического повреждения сердца (Аметов А.С., 2008), печени (Туркина С.В., 2014), сосудистого русла (Adameova A. et al., 2014; Faxon D.P. et al., 2008). При этом поражение печени при СД создает предпосылки для возникновения ХСН, обладающей высокой рефрактерностью к лечению (Targher G., 2007). У пациентов с сочетанием ХСН и СД происходят патогенетически сложные изменения в печени: с одной стороны, отмечается формирование ишемической гепатопатии, а с другой стороны, неалкогольной жировой болезни печени как маркера метаболического синдрома. Кроме того, формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всех ее проявлениях, даже в отсутствие СД, сопровождается повышением риска раннего развития сердечно-сосудистых событий (Dunn W. et al., 2008; Ong J.P. et al. 2008).

Таким образом, возникают предпосылки возникновения особых гепатокардиальных взаимоотношений у больных, страдающих ХСН и СД 2 типа.

Повреждение микро - и макрососудистого русла определяют патогенетические особенности повреждения любого органа-мишени как при СД 2 типа, так и ХСН (Оскола Е.В. и др., 2014; Милютина-Якушева Д.А. и др., 2011; Горюцкий В.Н., 2009). Однако остается недостаточно изученной роль этих нарушений в формировании структурно – функциональных повреждений печени и сердца у больных ХСН и СД 2 типа. Не определен вклад метаболических расстройств, присущих СД 2 типа в снижении эластических свойств магистральных артерий и нарушений микроциркуляции у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Одной из точек приложения лекарственной терапии, являющейся патогенетически обоснованной, с точки зрения превалирующих метаболических и ишемических расстройств у пациентов с ХСН и СД, является цитопротекторная терапия (Стаценко М.Е. и др., 2016; Шляхто Е.В., 2014). По данным литературы использование 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (ЭМОПС) при ХСН и метаболическом синдроме оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен, уровень антиоксидантов, инсулинорезистентность, а также маркеры повреждения печени (Туркина С.В., 2014). Кроме того, продемонстрировано положительное влияние ЭМОПС на структурно-функциональные показатели сердца у пациентов ХСН и СД 2 типа. Однако влияние ЭМОПС на показатели артериальной жесткости и микроциркуляции в настоящее время не изучено.

Таким образом, клиническое значение оценки гепатокардиальных взаимоотношений и микроциркуляции, а также возможности коррекции выявленных нарушений у больных ХСН и СД 2 типа, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования.

Изучить гепатокардиальные взаимоотношения и состояние микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа. Исследовать возможности коррекции изменений микрокровотока, метаболических расстройств, структурных и функциональных нарушений печени и сердца путем применения 2-этил-6метил-3гидроксипиридина сукцината в составе 16-недельной базисной терапии пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Задачи исследования

1. Выявить особенности структурно-функционального состояния печени и маркеров ее повреждения у пациентов с ХСН и СД 2 типа.
2. Выявить особенности структурно-функционального состояния сердца у больных с ХСН и СД 2 типа.
3. Исследовать особенности гемодинамики магистральных сосудов и состояния микроциркуляции у пациентов ХСН и СД 2 типа.
4. Изучить особенности гепатокардиальных взаимоотношений в их взаимосвязи с нарушениями гемодинамики магистральных сосудов и микроциркуляции, выраженностью висцерального ожирения (ВО) и дисфункцией жировой ткани, а также с синдромом инсулинорезистентности (ИР), показателями углеводного и липидного обмена у пациентов с ХСН и СД 2 типа.
5. Изучить показатели структурно-функционального состояния сердца, печени, эластических свойств магистральных артерий, состояние микроциркуляции, исследовать показатели углеводного, липидного обмена, ИР у больных ХСН и СД 2 типа при проведении 16-недельной базисной терапии ХСН и СД с включением ЭМОПС. Оце-

нить качество жизни у больных ХСН и СД 2 типа на фоне 16-недельной базисной терапии ХСН и СД с включением ЭМОПС.

Научная новизна

1. Впервые были выявлены особенности структурно-функционального состояния печени, структурно - функционального состояния сердца в их взаимосвязи с синдромом ИР, показателями углеводного и липидного обмена, а также висцеральным ожирением и дисфункцией жировой ткани у больных ХСН и СД 2 типа.

2. Впервые показаны особенности гепатокардиальных взаимоотношений и микроциркуляторных нарушений и их клиническое значение в оценке состояния больных ХСН и СД 2 типа.

3. Впервые проведена оценка состояния магистральных артерий и микроциркуляции у пациентов ХСН и СД 2 типа во взаимосвязи с показателями углеводного, липидного обменов, ИР, висцеральным ожирением и структурно-функциональным состоянием печени.

4. Впервые было исследовано структурно-функциональное состояние сердца, печени, эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, показатели углеводного, липидного обмена, ИР и качество жизни у больных ХСН и СД 2 типа на фоне 16-недельной базисной терапии с включением ЭМОПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе были изучены особенности структурно-функционального состояния печени и маркеры ее повреждения, структурно - функционального состояния сердца в их взаимосвязи с выраженностью ИР, показателями углеводного и липидного обмена у больных ХСН и СД 2 типа. Проведено изучение гепатокардиальных взаимоотношений и показана их роль в оценке клинического состояния больных ХСН ишемического генеза и СД второго типа.

Учитывая большое значение гемодинамических и метаболических факторов в поражении органов – мишеней, оценивали эластические свойства магистральных артерий и состояние микроциркуляции у пациентов ХСН и СД 2 типа во взаимосвязи с углеводным и липидным обменом, ИР, структурно-функциональным состоянием печени. Показана важность раннего изучения показателей макро- и микрогемодинамики у больных с сочетанной патологией, необходимость оценки степени висцерального ожирения (ВО) и дисфункции жировой ткани этой категории больных.

В исследовании проведено изучение эффективности и дополнительных органопротективных свойств использования ЭМОПС в составе 16-недельной базисной терапии у больных ХСН и СД 2 типа.

Методология исследования

Выполнение научной работы включало 2 части - теоретическую и экспериментальную. Теоретическая часть была посвящена сбору и анализу данных литературных источников об имеющейся на данный момент информации о поражении печени, сердца, сосудистого русла, нарушениях углеводного, липидного обменов, ИР, ВО у больных ХСН и СД 2 типа. Кроме того, были изучены ранее проводимые исследования по применению препаратов с антигипоксантами свойствами у больных с сочетанной патологией.

Экспериментальная часть была разделена на 2 этапа. На I этапе изучались особенности структурно-функционального состояния печени и маркеры ее повреждения, структурно - функционального состояния сердца, эластические свойства магистраль-

ных артерий, состояние микроциркуляции в их взаимосвязи с синдромом ИР, показателями углеводного и липидного обмена, ВО, а также гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с СД. Группа больных ХСН и СД имела сопоставимый функциональный класс сердечной недостаточности в сравнении с группой больных с изолированной ХСН.

На II этапе исследования были решены следующие задачи: изучены структура и функция сердца, печени, эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, исследовались показатели углеводного, липидного обмена, ИР, а также гепатокардиальные взаимоотношения и качество жизни у больных ХСН и СД 2 типа на фоне 16-недельной базисной терапии с включением ЭМОПС.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной ХСН при сопоставимом функциональном классе тяжести сердечной недостаточности преобладали более тяжелые Ib-Ic ультразвуковые классы стеатоза печени; отмечался достоверно более высокий индекс стеатоза печени (FLI) и фиброза (NFS) печени. У больных с ХСН и СД 2 типа отмечены более выраженное повреждение гепатоцита по данным оценки маркеров повреждения (общего билирубина и его фракций, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы в сыворотке крови). У пациентов ХСН и СД 2 типа повышение индекса фиброза печени NFS достоверно сопровождается утяжелением ФК ХСН.

2. У пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН без СД отмечены более выраженные структурные изменения сердца: достоверно более высокий индекс массы миокарда и частота встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования левого желудочка.

3. По данным оценки эластических свойств магистральных сосудов и состояния микроциркуляторного русла у больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при отсутствии достоверных различий в тяжести функционального класса сердечной недостаточности выявлены значимо более выраженное увеличение скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического и мышечного типа; большая частота встречаемости патологических гемодинамических типов микроциркуляции, снижение нутритивного кровотока и средней перфузии тканей, активизация шунтового кровообращения, выраженная эндотелиальная дисфункция. Отмечена корреляционная взаимосвязь между выраженностью макро- и микроциркуляторных гемодинамических расстройств и функциональным состоянием печени, а также выраженностью ее повреждения.

4. В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа обнаружены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими структурное состояние сердца и печени (ИММЛЖ, индексом стеатоза (FLI), индексом фиброза (NFS) печени), а также между показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние печени и ФК ХСН. Предикторами формирования особых гепатокардиальных взаимоотношений у больных с ХСН и СД 2 типа являются высокий уровень маркеров повреждения гепатоцитов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы), повышение индекса стеатоза печени (FLI) и формирование фиброза печени (по данным NFS-индекса).

5. Использование ЭМОПС в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН ишемического генеза и СД 2 типа благоприятно влияет на структурно-

функциональное состояние сердца, структуру печени, уровень маркеров повреждения гепатоцитов, углеводный и липидный обмен, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни, уменьшает жесткость магистральных артерий и частоту выявления эндотелиальной дисфункции, оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на Восьмом Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013), 71-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2013), III Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2013), XVIII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2013), XX Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2015), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013, 2014, 2015), 74-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2016). По теме диссертации опубликовано статей - 31, отражающих основное содержание работы, в том числе - 10 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований. Получен патент РФ на изобретение «Способ лечения неалкогольного жирового гепатоза при сахарном диабете 2 типа» № 2538221 (от 06.08.2013 г.)

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. В **первый этап** исследования включено 180 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса (ФК) (по ОССН, 2002г.), перенесших инфаркт миокарда в течение последних 6-12 месяцев. В зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета пациенты были разделены на две группы: I-я группа – основная (n=120) была представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом 2 типа (46 мужчин, 74 женщины, средний возраст $58,4 \pm 3,9$ лет). II-группа (n=60) включала пациентов с изолированной ХСН (25 мужчин, 35 женщин, средний возраст - $57,6 \pm 3,3$ лет). На момент включения в исследование у пациентов, страдающих СД 2 типа, уровень гликированного гемоглобина составлял $HbA1c < 8,0\%$, достигнутый с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств, в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными и рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2015г.).

Критериями исключения больных из исследования являлись: острый период инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия; стенокардия III-IV ФК, нарушение мозгового кровообращения в течение менее 6 предшествующих месяцев, сердечная недостаточность IV ФК по классификации ОССН 2002, кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 6-ти

месяцев; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; другие, кроме ишемической, причины развития ХСН; злокачественная и неуправляемая гипертензия; искусственный водитель ритма; HbA1c >8,0%; хронический пиелонефрит в стадии обострения; уровень креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л для мужчин и > 124 мкмоль/л для женщин; уровень калия плазмы < 3,3 ммоль/л или > 5,5 ммоль/л; анемия (гемоглобин менее 110 г/л); лейкопения менее $4,0 \times 10^9$ или лейкоцитоз более $10,0 \times 10^9$; органическое поражение ЦНС; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно - кишечного тракта, нервной системы, почек и системы крови в стадии обострения, требующие медикаментозного лечения или значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; злокачественные и аутоиммунные заболевания; зависимость от алкоголя и/или наркотиков; психическое заболевание или недееспособность; прием алкоголя в дозе более 20 г чистого алкоголя в сутки; лабораторно подтвержденная вирусная этиология поражения печени; прием гепатопротекторов в течение 6 месяцев до начала исследования; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству. Исходная характеристика групп представлена в таблице.

Таблица - Клинико-демографическая характеристика больных с ХСН ишемического генеза, включенных в первый этап исследования.

Показатели	I группа (ХСН + СД 2 типа)	II группа (ХСН)
Число больных	120	60
Возраст, лет	58,4±3,9	57,6±3,3
Мужчины/женщины, %	38,4/61,6	41,7/58,3
Артериальная гипертензия, %	81,6	73,3
ФК ХСН	1,92±0,6	1,8±0,7
Инфаркт миокарда (ИМ) с з. Q/без з. Q, %	71,7/28,3	80/20
Фракция выброса (ФВ), %	48,3±3,8	49,8±4,2
САД, мм рт. ст.	135,6±6,8	132,5±6,4
ДАД, мм рт. ст.	85,4±7,2	88,2±5,4
ЧСС, ударов в минуту	72,2±6,6	70,3±4,5
NT-proBNP, пг/мл	1580,3±130,6	1410,8 ± 160,2
ТШХ, м	369,1±54,9	352,8±47,6
ШОКС, баллы	4,0±0,9	3,3±0,8
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	32,0±5,1	28,4±4,0
ОТ/ОБ, ед.	0,96±0,14	0,91±0,03
Висцеральный жир, %	18,9±4,1 [#]	9,8±2,2
VAI индекс, у. ед.	4,23±1,3 [#]	1,69±0,81
Выраженная дисфункция жировой ткани, %	75,8	3,3

Примечание: [#] - достоверность различий между группами (p<0,05).

Включенные в исследование пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным клинико – демографическим показателям. Длительность ХСН в основной и контрольной группах была $5,8 \pm 2,5$ vs $4,9 \pm 2,3$ лет соответственно. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий в средних значениях ФК тяжести сердечной недостаточности, в уровне значений NT-proBNP в крови. Длительность СД 2 типа в анамнезе составляла $5,1 \pm 1,8$ лет у больных с сочетанной патологией. Все обследованные пациенты получали сопоставимые дозы препаратов терапии ХСН: эналаприл ($15,7 \pm 3,1$ vs $16,9 \pm 4,8$ мг/сутки), бисопролол ($7,2 \pm 2,35$ vs $7,6 \pm 2,4$ мг/сутки), ацетилсалициловая кислота ($102,8 \pm 4,85$ vs $115,5 \pm 8,5$ мг/сутки), клопидогрел (75 ± 0 vs 75 ± 0 мг/сутки), аторвастатин (20 ± 0 vs 20 ± 0 мг/сутки), при необходимости спиронолактон (25 мг/сутки), диуретики, нитраты. Пациенты, страдающие СД 2 типа, в дополнение к указанной терапии принимали пероральные сахароснижающие препараты: метформин ($802,5 \pm 63,5$ мг/сутки) и/или глибенкламид ($9,8 \pm 2,0$ мг/сутки), пациенты с ХСН III ФК вместо глибенкламида получали гликлазид МВ ($72 \pm 15,8$ мг/сутки).

У пациентов обеих групп индекс массы тела был выше нормальных значений ($32,0 \pm 5,1$ кг/м² и $28,4 \pm 4,0$ кг/м², $p > 0,05$). Однако, в группе больных с ХСН и СД 2 типа достоверно преобладали пациенты с I и II-III степенью ожирения – 50,8% и 25% соответственно; пациенты с избыточной массой тела составляли – 24,2%, тогда как во II группе доля пациентов с избыточной массой тела достоверно преобладала – 80%; больные с I и II-III степенью ожирения составили – 13,3% и 6,7% соответственно. Тогда как соотношение ОТ/ОБ достоверных различий не имело, процент ВО по данным оценки биоимпедансометрии достоверно различался между группами: в I группе уровень ВО был равен $18,9 \pm 4,1\%$, во II группе показатель составил $9,8 \pm 2,2\%$. При этом, у больных с ХСН и СД 2 типа преобладали пациенты с высоким (8,3%) и очень высоким процентным уровнем ВО (91,7%). Были отмечены достоверные различия по сравнению с группой больных с изолированной ХСН. Во II группе достоверно чаще встречались пациенты с нормальным и с высоким уровнем висцерального жира: 46,7% и 53,3% соответственно. По данным оценки индекса ВО VAI в основной и контрольной группах было отмечено повышение его как у пациентов основной, так и контрольной группы ($4,23 \pm 1,3$ vs $1,69 \pm 0,81$). Однако у пациентов I группы он был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН. При определении выраженности дисфункции жировой ткани (ATD) отмечено, что в группе больных с ХСН и СД 2 типа достоверно преобладали пациенты с наличием выраженной дисфункции жировой ткани (75,8% vs 3,3% в группе контроля).

Во II этап исследования было включено 60 пациентов с ХСН ишемического генеза, перенесшие инфаркт миокарда в сроки от 6 до 12 месяцев давности, страдающие СД 2 типа, которые методом простой рандомизации были разделены на 2 группы пациентов: I (опытная) группа (n=30) – получающие комбинированную базисную терапию ХСН и СД 2 типа с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом (Мексикор, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) 400 мг/сут в течение 16 недель; II (контрольная) группа (n=30), получающие препараты базисной терапии ХСН и СД. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести ХСН, уровню гликированного гемоглобина, проводимой базисной терапии ХСН и СД.

Физикальное обследование включало антропометрию, оценку жалоб и общего состояния больных, клиническое измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) по стандартной методике. Всем паци-

ентам проводили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$; *соотношения объема талии/объем бедер (ОТ/ОБ)* с помощью сантиметровой ленты по стандартной методике. Осуществлялся анализ состава тела с оценкой процентного содержания *висцерального жира* с помощью метода биоэлектрического импеданса на аппарате Omron Kadara Scan Body Composition Monitor Omron BF508 (HBN-508-E) (Kyoto, JAPAN), рассчитывался индекс висцерального жира (VAI) и относительно возрастных норм (возрастная норма для пациентов, вошедших в исследование, составляла $\leq 1,93$) определялась степень дисфункции жировой ткани (M. C. Amato, et al., 2011).

Всем пациентам проводился *тест шестиминутной ходьбы* (ТШХ) для определения функционального класса ХСН. *Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН* оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000). Кроме того, определялся уровень N - терминального мозгового натрийуретического пептида (NT -proBNP) иммуноферментным методом набором Biomedica, Slovakia. *Качество жизни* пациентов изучали с помощью Миннесотского опросника.

Для изучения *структурно-функционального состояния миокарда* всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) с доплеровским датчиком с оценкой структурных и функциональных параметров (ESC Guidelines, 2016), массу миокарда рассчитывали по формуле R.B. Devereux (1986).

Изучение функционального состояния печени и маркеров повреждения гепатоцитов (Kwo Y. et al., 2016) включало определение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ – глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка и альбумина, общего билирубина, протромбинового индекса в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LIASYS – 2 (AMS, Италия).

Оценку структурного состояния печени проводили на ультразвуковом сканере My Lab - 90 (ESAOTE, Италия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала для выявления жировой дистрофии и выделения ультразвуковых классов по шкале Ergün Yılmaz (1999). Рассчитывали *индекс стеатоза печени (ИСП)* по Lee Jeong-Hoon, et al. (2010). ИСП $< 30,0$ или $> 36,0$ свидетельствует о наличии стеатоза печени.

Проводился расчет индексов стеатоза (FLI) по Bedogni G. et al. (2006) и фиброза печени (NFS) по Angulo P. (2007). При значениях FLI индекса менее 30,0 наличие жировой дистрофии печени исключалось. Уровень FLI $\geq 60,0$ свидетельствует о наличии жирового перерождения печени. Показатель NFS индекса менее -1,455 свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени, в то время как уровень более 0,676 означает присутствие значительного фиброза, промежуточные значения косвенно свидетельствуют об умеренных проявлениях фиброза.

Изучение состояния углеводного обмена. Уровень глюкозы крови исследовался в капиллярной крови натошак с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом. Показатель *гликозилированного гемоглобина* определяли методом аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракции гемоглобина в гемолизате крови («Диабет-Тест. HbA1C» (ООО «ФОСФОСОРБ» Россия).

Оценка липидного обмена. Показатели липидного спектра определяли по стандартным методикам (*Наборы реактивов* ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). Рассчитывался метаболический индекс (МИ) (Ройтберг Г.Е., 2014).

Базальный уровень инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. *Инсулинорезистентность* оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мЕ/мл) /22,5. Кроме того определяли QUICKI-тест (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) рассчитываемый по формуле: $QUICKI = 1 / [\log(I0) + \log(G0)]$, где G0 – базальное содержание глюкозы в крови (мг/дл), I0 – базальное содержание инсулина в крови (мкМЕ/мл).

Концентрацию креатинина в крови определяли методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного (КФК-2-УХЛ 4.2, Россия) и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s. (Чешская Республика). *Мочевая кислота* (МК) определялась унифицированным колориметрическим методом депротеинизации с фосфорновольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед» (Россия, г. Москва). *Общий белок крови и альбумин* определяли с помощью унифицированного колориметрического метода (Альбумин-Ново «Вектор-Бест», Россия, Протеин-Ново «Вектор-Бест», Россия).

Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия) для регистрации и анализа скорости распространения пульсовой волны. *Состояние микроциркуляторного русла* исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия) с определением гемодинамического типа микроциркуляции и оценкой показателей, характеризующих микрокровооток (Крупаткин А.И., 2005; Маколкин В.И., 2004).

Обработка полученных результатов исследования проведена с использованием стандартных математических методов с привлечением встроенных функций программы MS Excel и пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 6.0». Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовалась оценка достоверности по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Количественные показатели описаны как средние значения и среднее квадратическое отклонение. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Для попарного сравнения групп использовался непараметрический тест Манна Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием корреляционного анализа по Пирсону (для параметрических критериев) и по Спирмену (для непараметрических критериев). Для оценки гепатокардиальных взаимоотношений также использовался метод канонической корреляции.

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены Региональным Этическим Комитетом (протокол № 190-2014 от 07 февраля 2014 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На I этапе исследования изучались особенности структурно-функционального состояния печени, а также маркеров повреждения печени, структурно - функционально-

го состояния сердца, макро- и микрогемодинамики, в их взаимосвязи с выраженностью ИР, показателями углеводного и липидного обмена, ВО, а также гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с СД. Группы пациентов существенно не различались по степени тяжести ФК сердечной недостаточности, данным ТШХ, фракции выброса (ФВ) левого желудочка и диастолической дисфункции по ЭХОКГ, а также уровню NT-proBNP в сыворотке крови.

При проведении ультразвукового исследования структуры печени было выявлено, что у 100% больных ХСН и СД 2 типа отмечались ультразвуковые признаки стеатоза печени. При анализе результатов распределения больных первой группы согласно УЗ-классам жирового поражения печени по E. Yilmaz, было выявлено, что IA класс, характеризующийся отсутствием нарушений архитектоники, с наличием гиперэхогенности паренхимы отмечался у 50,8% пациентов. IB и IC классы, установленные при диагностированной гепатомегалии и появлении нарушений архитектоники, а также неоднородной эхогенности, наблюдались суммарно в 43,3% случаев. Более выраженные структурные изменения в виде утолщения края печени, более «яркой» неоднородности эхогенной картины - II класс отмечались в 5,9% случаев. У пациентов с изолированной ХСН при наличии избыточной массы тела в 16,7% случаев были выявлены признаки IA УЗ класса стеатоза, а II УЗ класс изменений был диагностирован в 1,7% случаев.

При изучении структурных изменений печени, обращает на себя внимание что уровень ТГ и МИ в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа с УЗ-признаками IA класса были статистически значимо ниже по сравнению с IB-IC, а также с группой II УЗ-класса.

Расчетный индекс стеатоза по Lee Jeong-Hoon, et al. (2010) был достоверно более высоким у больных основной группы ($60,9 \pm 10,3$ vs $36,6 \pm 3,7$ ед.). FLI – индекс составлял $87,2 \pm 6,6$ vs $36,5 \pm 16,1$ ед. соответственно у больных I группы и пациентов с изолированной ХСН ($p < 0,05$). FLI – индекс коррелировал с уровнем ГГТП и процентным содержанием висцерального жира у пациентов IB и IC УЗ – класса жировой дистрофии печени ($r = 0,35$; $r = 0,52$, при $p < 0,05$). Обращает внимание, что FLI индекс у всех больных с ХСН и СД 2 типа коррелировал с процентным содержанием висцерального жира у больных с ХСН и СД ($r = 0,3$, при $p < 0,05$).

NFS – индекс также имел достоверные различия между группами ($-0,52 \pm 0,6$ vs $-1,4 \pm 0,8$ ед.). У пациентов с IB-IC УЗ-классами стеатоза печени индекс фиброза NFS коррелировал с показателями щелочной фосфатазы ($r = 0,3$, при $p < 0,05$). Согласно Angulo P. et al. (2007) NFS менее $-1,455$ исключает наличие фиброза печени, то есть F0-стадия. Уровень более $0,676$ означает стадии F3-F4 – выраженный фиброз печени, значения $< 0,676$ и $> -1,455$ – стадии F1-F2.

Кроме того, при интерпретации полученного расчетного индекса фиброза печени NFS отмечено, что в I группе 84,1% составили пациенты с умеренно выраженными проявлениями фиброза печени ($NFS = -0,34 \pm 0,7$); у 11,7% - фиброз отсутствовал ($NFS = -2,4 \pm 0,5$). Значимо выраженный фиброз печени (F3-F4) наблюдался у 4,2% ($NFS = 1,0 \pm 0,3$). В группе больных с изолированной ХСН фиброз отсутствовал (F0) у достоверно большего процента больных – у 66,7% ($NFS = -1,9 \pm 0,6$); умеренно выраженный фиброз (F1-F2) был отмечен в 33,3% случаев ($NFS = -0,4 \pm 0,59$), при отсутствии значимо выраженного фиброза печени. У пациентов ХСН и СД 2 типа индекс NFS коррелировал с результатами ТШХ и ФК ХСН ($r = -0,32$; $r = 0,30$, при $p < 0,05$).

При оценке уровня маркеров повреждения гепатоцитов у больных основной и контрольной групп были выявлены достоверные различия в уровне билирубина крови ($25,7 \pm 3,1$ vs $11,5 \pm 3,4$ мкмоль/л) и его фракций – прямого ($6,9 \pm 2,0$ vs $4,15 \pm 1,5$ мкмоль/л) и непрямого ($18,9 \pm 2,7$ vs $7,4 \pm 3,2$ мкмоль/л) билирубина; в активности ГГТП ($87,2 \pm 26,9$ vs $21,4 \pm 6,5$ ед/л;), гиперферментемии ГГТП (100% vs 0%), уровне АЛТ ($85,5 \pm 13,5$ vs $16,0 \pm 6,8$ ед/л) и АСТ ($31,5 \pm 14,8$ vs $18,49 \pm 8,88$ ед/л), проценту встречаемости гиперферментемии АЛТ (100% vs 6,6%) и АСТ (20,8% vs 3,3%). У больных основной группы был отмечен достоверно более низкий уровень общего белка ($67,4 \pm 5,6$ vs $71,7 \pm 5,5$ г/л) и альбумина ($36,7 \pm 5,2$ vs $41,5 \pm 5,5$ г/л). Различия между группами по уровню протромбинового индекса носили недостоверный характер ($82,4 \pm 10,0$ vs $83,0 \pm 6,1$).

Таким образом, в группе больных с ХСН и СД 2 типа были выявлены более выраженные структурно-функциональные изменения печени, сопровождающиеся формированием стеатоза и начальных признаков фиброза печени, появлением лабораторных синдромов цитолиза, холестаза.

По данным эхокардиографического исследования в 100% случаев по результатам ЭХОКГ присутствовала диастолическая дисфункция. Индекс массы миокарда левого желудочка был статистически значимо выше в I группе больных по сравнению с контрольной ($125,2 \pm 5,15$ vs $110,0 \pm 6,5$), коррелируя со снижением ХС ЛПВП и ростом метаболического индекса ($r = -0,3$, $r = 0,3$ соответственно при $p < 0,05$). В I группе пациентов встречались следующие типы ремоделирования левого желудочка: концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (55,8% и 44,2%), что статистически значимо отличалось от II группы, где в 16,6% случаев встречался нормальный тип геометрии левого желудочка, в 60% и 23,4% случаев выявлена концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

У больных с ХСН и СД 2 типа отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем триглицеридемии и ФВ левого желудочка ($r = -0,22$, при $p < 0,05$), а при снижении фракции ХС ЛПВП выявлено повышение ТЗСЛЖ и массы миокарда левого желудочка ($r = -0,21$, $r = -0,27$, при $p < 0,05$).

При оценке скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВ_э) было выявлено увеличение значения СРПВ_э относительно возрастных норм СРПВ (Гурфинкель Ю.И., 2009) в основной группе больных ($10,1 \pm 0,73$ м/сек vs $8,2 \pm 1,1$ м/сек в контрольной группе), что свидетельствует о большей ригидности магистральных артерий у больных ХСН и СД 2 типа. Выявлено увеличение СРПВ_э по сравнению с показателями в артериях мышечного типа (СРПВ_м). СРПВ_м в I группе была выше по сравнению со II группой ($7,37 \pm 0,53$ vs $6,9 \pm 0,84$, при $p < 0,05$). Отношение СРПВ_м/СРПВ_э в обеих группах было менее 1,0, что свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки. Однако отношение СРПВ_м/СРПВ_э было достоверно ниже в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа ($0,72 \pm 0,07$ vs $0,85 \pm 0,07$).

При изучении гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) в группе больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению со II-й группой достоверно чаще встречались патологические типы микроциркуляции. Гиперемический ГТМ выявлен в 33,3% vs 40% случаев; спастический ГТМ – в 40,1% vs 23,3% соответственно в группе больных с ХСН и СД 2 типа vs группы с изолированной ХСН. Нормоциркуляторный ГТМ отмечен в 26,6% vs 36,7% случаев соответственно в основной и контрольной группах.

Анализ компонентов, отражающих формирование ГТМ, при гиперемическом ГМТ показал достоверно более значимую роль нейрогенного и миогенного компонента (Ан, Ам) больных ХСН и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Ан был на 25% выше, а Ам 16,2% ниже в основной группе, что отражает снижение нутритивного кровотока в тканях. Показатель шунтирования (ПШ), характеризующий активность сброса крови через шунтовое кровообращение в обход нутритивного кровотока, был выше в группе с сочетанием ХСН и СД 2 типа.

При спастическом ГТМ у больных с ХСН и СД 2 типа отмечен низкий уровень перфузии и изменчивости кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ) на 19,8% и коэффициент вариации Kv на 37,6% достоверно ниже по сравнению со II группой. Кроме того, при данном типе ГТМ снижение фракции выброса левого желудочка в I группе достоверно взаимосвязано с уровнем резервного капиллярного кровотока ($r=0,33$, при $p<0,05$), а конечно-систолический размер левого желудочка коррелирует с показателем СРПВэ ($r=0,32$, при $p<0,05$).

При нормоциркуляторном ГТМ у больных с сочетанной патологией отмечено, что снижение перфузии тканей при спазме в прекапиллярном звене, что характеризуется ростом Ам/СКО коррелирует с ФК ХСН и уменьшением дистанции теста шестиминутной ходьбы ($r=0,39$, $r=-0,44$, соответственно при $p<0,05$). С динамикой ФК ХСН и результатом ТШХ также коррелирует уровень резервного капиллярного кровотока ($r=-0,41$, $r=0,39$, соответственно при $p<0,05$).

В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа были выявлены статистически достоверные гепатокардиальные взаимосвязи: ИММЛЖ коррелировал с индексом стеатоза печени (FLI), а также с индексом фиброза печени (NFS) ($r=0,32$, $r=0,34$, соответственно при $p<0,05$).

При оценке взаимосвязей между показателями, характеризующими функцию и повреждение печени, а также структурно-функциональное состояние сердца проводился канонический анализ, в результате которого получены следующие данные (Рис. 1, 2).

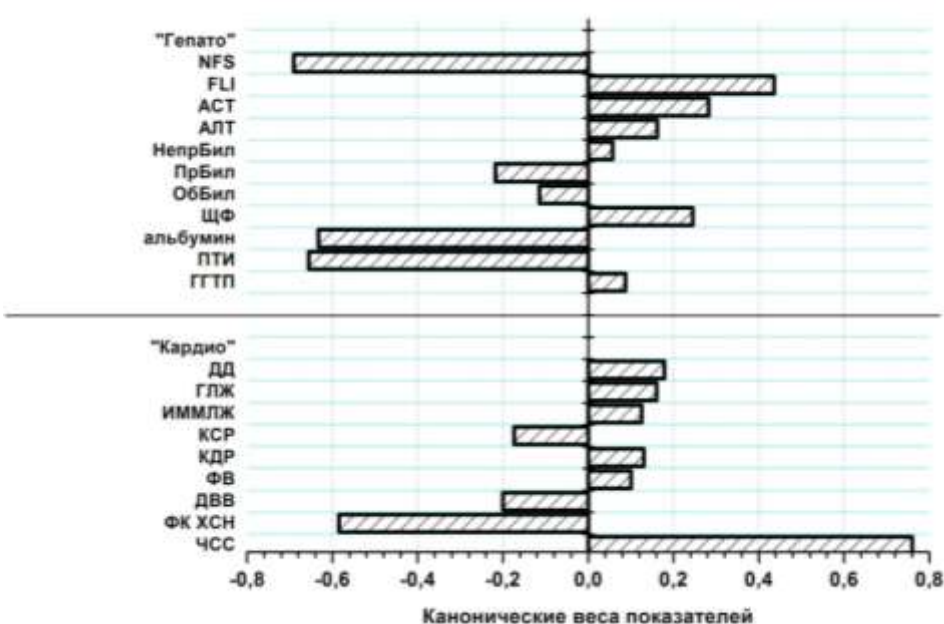


Рис.1. Относительный вклад групп показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца и печени у пациентов исследуемых групп, в набор канонических функций.

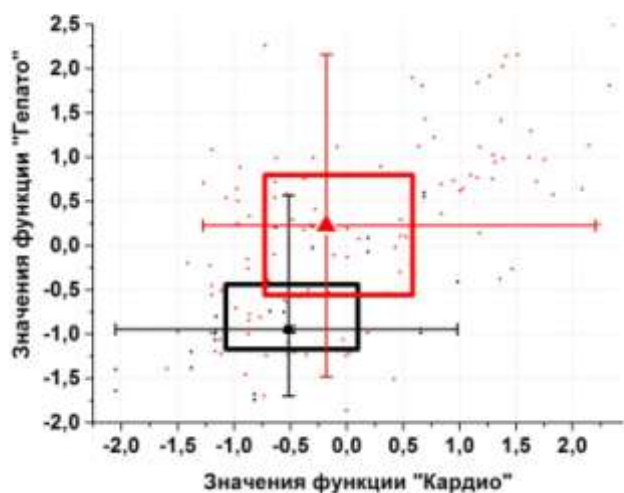


Рис.2. Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Кардио» и «Гепато».

Примечание: Δ – XCH + CD
 - XCH

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами, определяющими особенности гепатокардиальных взаимоотношений, является индекс стеатоза (FLI), индекс фиброза (NFS), маркеры повреждения (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза. Большое значение имеют также параметры протромбинового индекса и альбумина крови.

Кроме того, у пациентов с XCH и СД 2 типа установлено значимое ухудшение функционального состояния и маркеров повреждения печени даже при начальных нарушениях МКЦ. Уровень ГГТП коррелировал с уровнем нутритивного кровотока (Мн) и увеличением шунтового кровотока (ПШ) ($r=-0,56$; $r=0,56$, при $p<0,05$) у больных с нормоциркуляторным типом ГТМ.

В I группе больных при гиперемическом ГТМ отмечены тесные взаимосвязи между активностью шунтового кровотока с уровнем щелочной фосфатазы ($r=0,48$, при $p<0,05$).

В I группе пациентов жесткостные показатели магистральных сосудов коррелировали с уровнем билирубина крови и с индексом фиброза: СРПВм и билирубинемия ($r=0,36$, при $p<0,05$); СРПВм и СРПВэ с NFS – индексом ($r=0,40$; $r=0,41$, при $p<0,05$).

При изучении корреляционных взаимосвязей показателей состояния микроциркуляции и инсулинорезистентности были обнаружены тесные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими активные и пассивные механизмы регуляции уровня микроциркуляции и индексом НОМА, а также метаболическим индексом. При нормоциркуляторном типе микроциркуляции в I группе больных отмечены корреляционные взаимосвязи между увеличением амплитуды нейрогенных колебаний и индексом НОМА ($r=0,47$, при $p<0,05$), что показывает увеличение сброса крови в артерио - венозные анастомозы при росте инсулинорезистентности. Повышение индекса НОМА также коррелировало со снижением микроперфузии (М) ($r=-0,37$, при $p<0,05$) и ПМ ($r=-0,38$, при $p<0,05$). Снижение ПМ связано корреляционными связями с повышением уровня инсулина крови ($r=-0,37$, при $p<0,05$) и уровня гликозилированного гемоглобина ($r=-0,44$, при $p<0,05$). Кроме того, у данных больных с XCH и СД 2 типа отмечена слабая корреляционная зависимость между ростом показателя метаболического индекса и увеличением отношения амплитуды миогенных колебаний к среднему квадратическому отклонению ($r=0,21$, при $p<0,05$).

У лиц с гиперемическим типом микроциркуляции при сочетании ХСН и СД 2 типа выявлена корреляционная зависимость между высоким ПМ и повышенным уровнем средней перфузии тканей (М) и индексом НОМА ($r=0,38$, и $r=0,42$ при $p<0,05$).

На выраженное развитие эндотелиальной дисфункции при спастическом типе у больных I группы также указывает снижение амплитуды эндотелиальных колебаний к среднему квадратическому отклонению, коррелирующее с повышением гликемии ($r=-0,43$ при $p<0,05$).

При оценке показателей углеводного и липидного обмена, выраженности ИР у пациентов основной и контрольной групп, были выявлены достоверные различия, что определялось особенностями включенных в исследование групп пациентов: по уровню гликемии крови натощак ($6,9\pm0,5$ vs $4,8\pm0,35$ ммоль/л), гликированному гемоглобину ($7,24\pm0,3\%$ vs $4,9\pm0,4\%$), триглицеридам крови ($2,7\pm0,36$ vs $1,6\pm0,4$ ммоль/л), холестеринемии ($5,3\pm0,8$ vs $4,2\pm0,9$ ммоль/л), холестерину липопротеидов высокой и низкой плотности ($1,02\pm0,19$ vs $1,3\pm0,25$ ммоль/л, $3,0\pm0,65$ vs $2,4\pm0,7$ ммоль/л), индексу атерогенности ($3,9\pm1,3$ vs $3,1\pm1,2$ ед.) по Нома-индексу и метаболическому индексу ($6,2\pm1,1$ vs $3,5\pm0,9$ ед., $12\pm4,0$ vs $3,6\pm1,5$ ед.), уровню инсулинемии ($19,6\pm7,2$ vs $13,8\pm6,5$ мкЕд/мл).

Обращает внимание наличие корреляционных взаимосвязей у больных ХСН и СД между процентом висцерального жира и уровнем билирубинемии и прямого билирубина ($r=0,3$, $r=0,21$ соответственно, при $p<0,05$), а также щелочной фосфатазы ($r=0,3$, $p<0,05$), тимоловой пробы ($r=0,21$, $p<0,05$), аланинаминотрансферазы ($r=0,3$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,3$, $p<0,05$). Индекс VAI у больных обеих групп коррелировал с индексом стеатоза FLI ($r=0,31$, при $p<0,05$ - в I группе; $r=0,58$, при $p<0,05$ - во II группе), а также с метаболическим индексом ($r=0,63$, при $p<0,05$ - в основной группе; $r=0,89$, при $p<0,05$ - в контрольной группе). В основной группе больных отмечались корреляционные взаимосвязи между VAI и уровнем ГГТП ($r=0,47$, при $p<0,05$), что может иметь принципиальное неблагоприятное значение при оценке сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ХСН (Ruttman E., 2005).

На II этапе исследования проводилась оценка влияния ЭМОПС в составе 16-ти недельной базисной терапии у больных ХСН и СД на структурно-функциональное состояние печени, а также уровень маркеров повреждения печени, структурно-функциональное состояния сердца, макро- и микрогемодинамику, в их взаимосвязи с выраженностью ИР, показателями углеводного и липидного обмена, ВО.

В основной группе изменился УЗ-класс стеатоза печени по Е. Yilmaz (1999г.): отмечено снижение количества пациентов со II (на 3,33%) и IC (на 6,67%) классов стеатоза за счет увеличения числа больных с IA и IB классами (Δ , % IA = 33,3 %, Δ % IB = 40 %, $p<0,05$) при отсутствии значимых изменений в группе контроля. Только в основной группе отмечалась благоприятная динамика ультразвуковой картины печени - уменьшалось количество пациентов с наиболее выраженными структурными изменениями печеночной ткани - IC и II классом ($\Delta=10\%$ vs $\Delta=0\%$).

При использовании расчетного индекса стеатоза FLI, отмечено, что после 16 недель комбинированной терапии ХСН с использованием ЭМОПС данный показатель достоверно уменьшился только в основной группе ($\Delta\%=-67,3$ vs $\Delta\%=6,1$). Динамика расчетного индекса фиброза печени (NFS) не имела достоверных различий между группами ($\Delta\%=-12,5\%$ vs $\Delta\%=-15\%$).

При включении ЭМОПС в состав комбинированной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа после 16 недель наблюдения по данным лабораторных показателей, характеризующих повреждение гепатоцитов, отмечено снижение активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз в основной группе пациентов на 26,93% и 62,1% соответственно, vs 3,2% и 19,7% в контрольной группе ($p < 0,05$). Содержание общего билирубина снизилось на 52% в основной группе, тогда как в контрольной группе данный показатель изменился лишь на $\Delta = -11,2\%$.

При включении ЭМОПС в состав комбинированной терапии через 16 недель у больных основной группы ФК ХСН снизился с $1,94 \pm 0,6$ до $1,4 \pm 0,49$ ($p < 0,05$), ТПХХ увеличился на 5,6% ($p < 0,05$). При этом в контрольной группе наблюдающаяся положительная динамика носила статистически незначимый характер достоверности (ФК ХСН снизился с $1,8 \pm 0,7$ до $1,7 \pm 0,65$; $p > 0,05$).

По результатам эхокардиографии в 1 группе больных выявлено увеличение фракции выброса левого желудочка на 9,33% ($p < 0,05$). Изменение фракции выброса в группе пациентов, получавших только препараты базисной терапии, носило статистически незначимый характер ($\Delta, \% = 0,17$). По данным оценки Миннесотского опросника установлено, что использование ЭМОПС в течение 16-ти недель в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа, сопровождается улучшением показателей, характеризующих качество жизни больных с ХСН ($\Delta\% = -15,7$ vs $-0,9\%$, $p < 0,05$).

По окончании 16 недель комбинированной терапии с ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД выявлено достоверное уменьшение СРПВ₃ у больных основной группы на 14% ($p < 0,05$) vs 4,2% в контрольной группе. В группе пациентов, получавших ЭМОПС в составе базисной терапии, произошла также более выраженная благоприятная динамика соотношения СРПВ_м/СРПВ_э ($\Delta = 28\%$ vs $\Delta = 8,6$) и процента парадоксальных проб ($\Delta = -16,7$ vs $\Delta = -3,3$). Различия между группами статистически достоверны.

16 недельная терапия с включением ЭМОПС в состав комбинированной терапии с ХСН и СД 2 типа сопровождалась статистически значимым положительным влиянием на показатели микроциркуляции у этой категории пациентов. Миогенный тонус (МТ) прекапиллярных сфинктеров достоверно уменьшился при применении ЭМОПС на 53,4%, тогда как в группе контроля МТ увеличился на 39,8%, что свидетельствует о сохраняющейся активизации шунтового кровообращения в группе контроля. Показатель амплитуды дыхательных колебаний сосудов (Ад) достоверно снизился в основной группе пациентов на 12,4 %, что отражает улучшение питания тканей в этой группе пациентов, коррелируя со снижением гликемии ($r = 0,41$; $p < 0,05$). В то время как в контрольной группе Ад возрос на 8,5% ($p < 0,05$). В ходе 16 – ти недельного исследования отмечено увеличение показателя среднего квадратического отклонения перфузии (σ) в группе пациентов основной группы на 8,7 % ($p > 0,05$) vs $\Delta = -22\%$ ($p < 0,05$) в группе контроля, что свидетельствует об ухудшении микрокровотока в группе, получающих только базисную терапию ХСН и СД 2 типа. Представляется важным отметить, что у пациентов с наименьшими возможностями модуляции кровотока наблюдался достоверно более высокий метаболический индекс ($r = -0,42$; $p < 0,05$). Нейрогенный тонус микрососудов (Нт) в основной группе пациентов достоверно уменьшился на 30,3%, тогда как в группе контроля Нт достоверно увеличился на 18,5%. Разница между группами статистически значима. Миогенный тонус микрососудов (Мт) достоверно снизился в основной группе на $\Delta = -53,4\%$ vs $\Delta = 39,75\%$ в

группе контроля, что отражает снижение активности шунтового кровообращения в группе больных при использовании ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа. Статистически значимо увеличился и показатель амплитуды миогенных колебаний в основной группе пациентов Ам ($\Delta=35,6\%$ vs $\Delta=-29,3\%$ в контрольной группе). Об улучшении микрокровотока при использовании ЭМОПС в составе 16 – ти недельной комбинированной терапии свидетельствует и статистически значимое нарастание показателя показателя микроциркуляции ПМ ($\Delta=16,6\%$). Обращает на себя внимание положительная динамика ПМ, а также и средней перфузии тканей, коррелировала с уменьшением выраженности висцерального ожирения ($r=-0,62$; $r=-0,61$, при $p<0,05$). В контрольной группе ПМ достоверно снизился на $12,4\%$. Получены результаты, косвенно свидетельствующие о том, что ЭМОПС может оказывать положительное эндотелиотропное влияние на микрососудистый кровоток, о чем свидетельствует достоверное увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний сосуда (Аэ/СКО) на 24% в 1-й группе больных одновременно с уменьшением доли висцерального жира ($r=-0,58$; $p<0,05$), тогда как в группе контроля Аэ/СКО снизился на $12,7\%$ ($p<0,05$). Разница между группами статистически значима. Кроме того, коэффициент вариации (K_v) в основной группе больных с ХСН и СД 2 типа увеличился на $14,7\%$ ($p<0,05$) vs $\Delta=-15,9\%$ ($p<0,05$) в контрольной группе ($p_{1,2}<0,05$), что отражает возможность ЭМОПС улучшать эндотелиальную секрецию вазодилататоров сосудистой стенкой. Через 16 недель лечения с использованием ЭМОПС нутритивный кровоток (Мн) у пациентов основной группы статистически значимо увеличился на $80,2\%$, в то время как во второй группе достоверно снизился на $9,2\%$. Разница между группами статистически значима.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о том, что улучшение микроциркуляторного кровотока в группе больных с включением ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН с СД 2 типа сопровождается снижением выраженности повреждения гепатоцитов. Повышение индекса вариации K_v коррелировало со снижением активности аланиновой аминотрансферазы ($r=-0,39$; $p<0,05$) и снижением коэффициента де Ритиса ($r=-0,4$; $p<0,05$). Кроме того, снижение амплитуды нейрогенных колебаний стенки микрососудов также сопровождалось положительным влиянием на показатель АСТ/АЛТ ($r=0,43$; $p<0,05$). Улучшение нутритивного кровотока (Мн) коррелировало с улучшением функциональных возможностей печени и маркеров повреждения печени - со снижением содержания прямого билирубина ($r=-0,38$; $p<0,05$), а снижение показателя шунтирования микрокровотока со снижением уровня непрямого билирубина ($r=0,40$; $p<0,05$). Улучшение эндотелиальных свойств микрососудов было взаимосвязано со снижением активности щелочной фосфатазы ($r=-0,43$; $p<0,05$).

У больных ХСН и СД 2 типа, получавших в течение 16-ти недель в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа ЭМОПС, при изучении углеводного и липидного обмена была отмечена благоприятная динамика метаболических показателей. Так, уровень глюкозы натощак достоверно уменьшился на $18,5\%$ vs $10,6\%$ в контрольной группе ($p<0,05$), гликозилированного гемоглобина - на $11,6\%$ vs $1,8\%$ соответственно ($p<0,05$). Индекс НОМА снизился на $27,4\%$ в основной группе vs 18% в контрольной ($p<0,05$). Индекс Quisky возрос с $1,8\pm1,4$ до $3,8\pm0,75$, в то время как в контрольной группе практически не изменился ($p<0,05$). Уровень гиперТГемии статистически значимо уменьшился на $42,5\%$ vs $14,4\%$ в контрольной группе. Отмечено достоверное

снижение содержания ХС ЛПНП на 16,9% в основной группе больных vs 14,2% в контрольной группе. Статистически значимо изменился также уровень антиатерогенных липидов – ХС ЛПВП, более значительно в основной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что значения индекса стеатоза печени (FLI) достоверно выше ($87,2 \pm 6,6$ vs $36,5 \pm 16,1$) у больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при сопоставимом ФК сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН и СД 2 типа наблюдается достоверно более высокий показатель расчетного индекса фиброза печени NFS по сравнению с пациентами с изолированной ХСН: $-0,52 \pm 0,6$ vs $-1,4 \pm 0,8$ ед.

2. В группе больных ХСН и СД 2 типа выявляются достоверно более значимые функциональные изменения печени и высокие уровни маркеров повреждения гепатоцитов по сравнению с больными с изолированной ХСН: уровень общего белка ($67,4 \pm 5,6$ vs $71,7 \pm 5,5$ г/л) и альбумина ($36,7 \pm 5,2$ vs $41,5 \pm 5,5$ г/л); билирубин крови ($25,7 \pm 3,1$ vs $11,5 \pm 3,4$ мкмоль/л) и его фракций - прямого ($6,9 \pm 2,0$ vs $4,15 \pm 1,5$ мкмоль/л) и непрямого ($18,9 \pm 2,7$ vs $7,4 \pm 3,2$ мкмоль/л); активность ГГТП и гиперферментемия ГГТП ($87,2 \pm 26,9$ vs $21,4 \pm 6,5$ ед/л; 100% vs 0%); уровень АЛТ ($85,5 \pm 13,5$ vs $16,0 \pm 6,8$ ед/л) и АСТ ($31,5 \pm 14,8$ vs $18,49 \pm 8,88$ ед/л); процент встречаемости гиперферментемии АЛТ (100% vs 6,6%) и АСТ (20,8% vs 3,3%).

3. У пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН без СД при отсутствии статистических различий в ФК сердечной недостаточности достоверно чаще встречаются неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка: суммарное количество пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка составила 100% vs 84,4% у пациентов с изолированной ХСН. Индекс массы миокарда левого желудочка отмечается статистически значимо выше в группе больных ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН ($125,2 \pm 5,15$ vs $110,0 \pm 6,5$).

4. В группе больных ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН без СД выявляется более выраженное снижение эластических свойств магистральных артерий, достоверно чаще встречаются патологические гемодинамические типы микроциркуляции (гиперемический и спастический ГТМ). При гиперемическом ГТМ среди пациентов с ХСН и СД 2 типа отмечается достоверно более значимая роль нейрогенного и миогенного компонента в регуляции микрокровотока, а также снижение нутритивного кровотока в тканях с увеличением шунтового кровообращения по сравнению с контрольной группой. При спастическом ГТМ у больных с ХСН и СД 2 типа выявляется более низкий уровень перфузии и изменчивости кровотока при сравнении с показателями в группе без СД.

5. В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа обнаруживаются особые гепатокардиальные взаимоотношения: установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между ИММЛЖ и индексом стеатоза печени (FLI), ИММЛЖ и индексом фиброза печени (NFS), отмечаются статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими состояние макро- и микроциркуляторного русла, и структурно-функциональным состоянием сердца, маркерами повреждения печени.

6. У пациентов с ХСН и СД 2 типа выявляется значимое ухудшение функционального состояния и маркеров повреждения печени даже при начальных нарушениях

МКЦ. Уровень ГГТП коррелирует с уровнем нутритивного кровотока и увеличением шунтового кровотока ($r=-0,56$; $r=0,56$, при $p<0,05$) у больных с нормоциркуляторным типом ГТМ; снижение перфузии и ухудшение микрокровотока достоверно взаимосвязаны с увеличением тимоловой пробы ($r=-0,49$; $r=-0,47$, при $p<0,05$), а активность шунтового кровотока коррелирует с уровнем щелочной фосфатазы ($r=0,48$, при $p<0,05$) при гиперемическом ГТМ. Снижение эластических свойств магистральных артерий достоверно коррелирует с гипербилирубинемией и увеличением индекса фиброза печени у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

7. В группе больных с ХСН и СД 2 типа выявляются достоверные корреляционные взаимосвязи между FLI индексом и процентным содержанием висцерального жира, а также с уровнем ГГТП у пациентов IB и IC УЗ – класса НАЖБП. У пациентов ХСН и СД 2 типа повышение индекса фиброза NFS достоверно сопровождается снижением дистанции ТШХ и утяжелением ФК ХСН.

8. В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа показатели углеводного и липидного обменов достоверно взаимосвязаны с параметрами, характеризующими микроциркуляцию: снижение амплитуды эндотелиальных колебаний к среднему квадратическому отклонению с повышением гликемии (при спастическом ГТМ); ПМ с индексом НОМА (при гиперемическом ГТМ); ПМ с уровнем гликозилированного гемоглобина и инсулинемии (при нормоциркуляторном ГТМ).

9. Использование 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в течение 16-ти недель в составе комбинированной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа благоприятно влияет на структурно-функциональное состояние сердца (ФВ левого желудочка, типы ремоделирования) и структурно-функциональное состояние печени и маркеры ее повреждения (FLI – индекс, II - IC УЗ классы стеатоза печени, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза), углеводный (глюкоза, гликированный гемоглобин, базальный инсулин) и липидный обмен (ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, ТГ), ИР (НОМА-индекс, МИ), а также способствует повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни.

10. Применение 2-этил-6-метил-гидроксипиридина сукцината в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2, проводимое в течение 16-ти недель, статистически значимо уменьшает жесткость магистральных артерий и частоту выявления эндотелиальной дисфункции, оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла, что благоприятно сказывается на показателях микрокровотока и сопровождается снижением доли патологических типов МКЦ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с ХСН и СД 2 типа рекомендуется изучение уровня маркеров повреждения гепатоцитов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы), функционального состояния печени (альбумин, протромбиновый индекс) и расчет FLI-индекса и NFS-индекса для определения особенностей формирования гепатокардиальных взаимоотношений.

2. Ухудшение микроциркуляции кожи у больных ХСН и СД 2 типа является показанием для активного поиска структурно-функциональных нарушений печени и сердца.

3. Пациентам с ХСН с СД 2 типа и избыточным весом рекомендуется определение дисфункции жировой ткани и оценка висцерального ожирения, как предикторов микроциркуляторных нарушений и ухудшения структурно-функционального состояния печени.

4. Включение ЭМОПС в комбинированную терапию пациентов с ХСН и СД 2 типа показано для коррекции расстройств макро- и микрогемодинамики, в качестве гепато – и кардиопротективного препарата, способствующего улучшению показателей углеводного, липидного обмена, ИР, а также качества жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Стаценко, М.Е. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, **М.А. Косивцова** //Клиническая медицина.- 2013.-№5.- С.59-64.

2. Туркина, С.В. Влияние 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцината на эластические свойства артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. /С.В. Туркина, **М.А. Косивцова**, Н.Н. Шилина, Б.А. Лемперт //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2014.- №4(52).-С.84-87.

3. Стаценко, М.Е. Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, **М.А. Косивцова** //Русский медицинский журнал.- 2015.- Т.23, №21. – С.1293-1297.

4. Винникова, А.А. Особенности микроциркуляции и эластических свойств магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа /А.А. Винникова, **М.А. Косивцова**, Ю.Е. Лопушкова //Врач-аспирант.- 2015.- Т.70, №3. – С.80-83.

5. Стаценко, М.Е. Значение нарушений углеводного и липидного обмена в развитии нарушений микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 –го типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, **М.А. Косивцова** //Клиническая медицина. – 2016.- Т.94, №6. – С.439-444.

6. Стаценко, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, **М.А. Косивцова**, И.А. Тыщенко //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016.- №2(58).-С.8-14.

7. Косивцова, М.А. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. /**М.А. Косивцова** // Сибирский медицинский журнал. – 2016.- Т.31, №2. – С.60-62.

8. Стаценко, М.Е. Возможности коррекции микроциркуляторных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, **М.А. Косивцова** //Архивъ внутренней медицины. – 2016. - №6(32).-С.42-47.

9. Стаценко, М.Е. Особенности морфологии печени при неалкогольной ее болезни в зависимости от степени нарушений углеводного и липидного обмена у больных с ИБС и сердечной недостаточностью. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, **М.А. Косивцова** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. - №2(138). - С.38-44.

10. Стаценко, М.Е. Дифференцированное назначение цитопротекторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. / М.Е. Ста-

ценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, **М.А. Косивцова** // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2017.-№1(61).-С.23-26.

Другие работы по теме диссертации

11. Использование мексикора в сочетанной терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. / С.В. Туркина, Н.Б. Труштина, М.А. Кулиущ, М.А. Косивцова //Материалы Восемнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели 8-10 октября. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2012.- N.XXII (5).-С.102.

12. Стаценко, М.Е. Новые возможности мексикора при сочетанной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая, М.А. Косивцова //Кардиология Узбекистана.- 2012.- №1-2(23-24).-С.280.

13. Эффективность 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцината у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетическим поражением печени. /М.Е. Стаценко М.Е., С.В. Туркина, М.А. Косивцова, Н.В. Ксенникова //Сборник материалов XX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство».-М.-2013.-С.149-150.

14. Дополнительные возможности мексикора при его использовании в комбинированной терапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. / М.Е. Стаценко, С.В.Туркина, М.А. Косивцова, Л.В. Полетаева //Сборник материалов XX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М.-2013.-С.157.

15. Стаценко, М.Е. Эффективность мексикора как кардиогапатопротектора у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е.Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова //Материалы Российского Национального Конгресса кардиологов.- СПб.-2013.-С.512-513.

16. Косивцова, М.А. Влияние 2-этил-6-метилгидроксипиридинасукцината на структурно-функциональное состояние печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа. /М.А. Косивцова //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.-2013.-С.191-192.

17. Косивцова, М.А. Применение мексикора как кардиогапатопротектора в комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.А. Косивцова //XVIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области: Тезисы докладов. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.- 2013.-С.190-191.

18. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. /Л.В. Полетаева, М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.Н. Титаренко, М.А. Косивцова //Сборник материалов Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». –М.-2013.-С.128-129.

19. Дополнительные метаболические эффекты мексикора при его использовании в комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова //Материалы VIII Национального конгресса терапевтов – Москва.-2013.-С.267-268.

20. Косивцова, М.А. Использование мексикора как кардиогапатопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахар-

ным диабетом второго типа. /М.А. Косивцова //Материалы III Съезда терапевтов Южного федерального округа России. –М.: ИД Бионика.-2013.-С.77-78.

21. Стаценко, М.Е. Возможности применения мексикора в комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова //Сборник материалов XXI Российского Национального конгресса «Человек и лекарство».- М.-2014.-С.107.

22. Косивцова, М.А. Изменения эластических свойств магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.А. Косивцова, А.А. Винникова, М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, Б.А. Лемперт // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.- Казань.-2014.-С.254.

23. Шилина, Н.Н. Возможности влияния 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцината на показатели жесткости магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /Н.Н. Шилина, М.Е. Стаценко, М.А. Косивцова //Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство» .- М.-2015.-С.118.

24. Туркина, С.В. Функциональное состояние печени при нарушении микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /С.В. Туркина, М.А. Косивцова, Н.Н. Шилина, М.Е. Стаценко //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- М.-2015. – Т.14, №S2. –С.120-121.

25. Косивцова, М.А. Влияние 2-этил-6-метил-гидроксипиридина сукцината на жесткость магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.А. Косивцова //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.-2015.-С.227-228.

26. Косивцова, М.А. Особенности влияния микроциркуляторных нарушений на функциональное состояние печени у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.А. Косивцова, А.А. Ермоленко //XX Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области: Тезисы докладов. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.-2016.-С.139-140.

27. Косивцова, М.А. Влияние инсулинорезистентности на состояние микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.А. Косивцова //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.-2016.-С.207-208.

28. Стаценко, М.Е. Роль висцерального ожирения в формировании нарушений функционального состояния печени у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова, И.А. Тыщенко //Материалы Российского национального конгресса кардиологов Кардиология 2016: вызовы и пути решения.- Екатеринбург.-2016.-С.488.

29. Туркина, С.В. Особенности структурно-функционального состояния печени и нарушения микроциркуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом 2 типа. /С.В. Туркина, М.Е. Стацен-

ко. М.А. Косивцова //Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. – Москва.-2016.- С. 148-149.

30. Стаценко, М.Е. Влияние нарушений микрогемодинамики на функциональное состояние печени у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова //Материалы XXI российского конгресса «Гепатология сегодня». – Москва.-2016.-С.55.

31. Стаценко, М.Е. Возможности дополнительной медикаментозной коррекции цитопротекторами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и неалкогольной жировой болезнью печени. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, М.А. Косивцова //Терапия. – М. -2017.-№1(11),-С.98–105.

Патенты на изобретение

1. Способ лечения неалкогольного жирового гепатоза при сахарном диабете 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, О.А. Чернова, М.А. Косивцова // Патент РФ на изобретение № 2538221. Заявка № 2013136690/15 – 2013.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза	МС – метаболический синдром
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза	ОССН – общество специалистов по сердечной недостаточности
ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза	ОХС – общий холестерин крови
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ПТИ – протромбиновый индекс
ДАД – диастолическое артериальное давление	САД – систолическое артериальное давление
ДД – диастолическая дисфункция	СД – сахарный диабет
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ТГ – триглицериды
ИА – индекс атерогенности	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ИМ – инфаркт миокарда	ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ИМТ – индекс массы тела	ФВ – фракция выброса
ИР – инсулинорезистентность	ФК – функциональный класс
ИСП – индекс стеатоза печени	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка	ЧСС – частота сердечных сокращений
КДР – конечно-диастолический размер	ШОКС – шкала оценки клинического состояния
КЖ – качество жизни,	ЩФ – щелочная фосфатаза
КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка	НbA1C – гликированный гемоглобин
КСР – конечно-систолический размер	ЭГ ЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек	ЭМОПС-2-этил-6-метил-3гидроксипиридина сукцинат
ЛП – левое предсердие,	
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности	
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности	
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности	

КОСИВЦОВА Марина Александровна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

АВТОРЕФЕРАТ

14.01.04 Внутренние болезни

**Подписано в печатьФормат 60x84/16.
Усл. печ. л. 1,0. Бумага офсетная. Тираж 100.**

**Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**