

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Стаценко М.Е.**

ВОЛГОГРАД – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1	13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Особенности структурно-функционального состояния сердца и печени, гепатокардиальных взаимоотношений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.	13
1.1.2. Особенности структурно-функционального состояния печени у больных ХСН и СД 2 типа.	20
1.1.3. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН и СД 2 типа.	25
2. Микроциркуляторные расстройства и макрососудистые нарушения у больных ХСН и СД 2 типа.	32
2.1 Нарушения микроциркуляции у больных ХСН и СД 2 типа.	32
2.2. Макрососудистые нарушения и взаимосвязи с поражением сердца и печени у больных ХСН и СД 2 типа.	36
3. Использование цитопротекторов в лечении пациентов с ХСН и СД 2 типа.	39
ГЛАВА 2	46
Материалы и методы.....	46
2.1. Организация клинического исследования	46
2.2 Методы исследования	51
ГЛАВА 3	61
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО – ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА, ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТИ, ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, А ТАКЖЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....	61
3.1. Особенности клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	61
3.2. Особенности структурно – функционального состояния печени и маркеров повреждения гепатоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	65
3.3. Взаимосвязи структурно-функционального состояния печени с показателями углеводного и липидного обменов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	73
3.4. Особенности структурно – функционального состояния сердца у	77

пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	77
3.5. Гепатокардиальные взаимосвязи.	80
3.6. Особенности висцерального ожирения во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием печени и маркерами повреждения гепатоцитов.	84
ГЛАВА 4	89
ОСОБЕННОСТИ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПЕЧЕНИ	89
4.1. Особенности эластических свойств магистральных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	89
4.2. Особенности показателей микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.....	93
4.3. Особенности взаимосвязи структурно-функционального состояния сердца и эластических свойств магистральных артерий, а также изменения показателей микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	99
4.4. Взаимосвязи структурно-функционального состояния печени и изменения показателей жесткости магистральных артерий, а также микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа ...	100
4.5. Взаимосвязи эластических свойств магистральных артерий, а также нарушений микроциркуляции с показателями углеводного и липидного обменов и инсулинорезистентности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа	103
ГЛАВА 5	110
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, А ТАКЖЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ДИНАМИКЕ 16-НЕДЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3 - ГИДРОКСИПИРИДИНАСУКЦИНАТА.....	110
5.1. Структурно-функциональное состояние сердца и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината	110
5.2. Структурно-функциональное состояние печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината.....	114
ГЛАВА 6	120

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, А ТАКЖЕ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ДИНАМИКЕ 16-НЕДЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3 – ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА	120
6.1. Эластичность магистральных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината	120
6.2. Состояние микроциркуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2- этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината	123
6.3. Особенности влияния ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа на микрогемодинамику и маркеры повреждения гепатоцитов, а также структуру печени	127
6.4. Влияние ЭМОПС в составе 16-ти недельной базисной терапии ХСН и СД 2 типа на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, инсулинорезистентности и висцерального ожирения	128
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	132
ВЫВОДЫ	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	163
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных болезней в мире и следствием многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность ХСН в общей популяции достигает 1,5-2%, а у лиц старше 65 лет – 6-10%. При клинически выраженной сердечной недостаточности однолетняя смертность составляет от 26 до 29% [1].

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 [68, 72]. Наличие ХСН, вызывающее 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 [32, 36]. Ухудшение ее структуры сопровождается нарастающим снижением функции печени и повышением уровня маркеров повреждения гепатоцитов [108, 115]. Указанные изменения отягощают прогноз пациентов с ХСН, увеличивая их смертность [149]. Согласно имеющимся статистическим данным сахарным диабетом (СД) 2-го типа страдает 15-26% больных ХСН, при этом, у 12% больных СД 2-го типа можно найти проявления ХСН [145, 167].

Наличие у пациентов СД 2 типа способствует дополнительному гемодинамическому и метаболическому повреждению сердца [3], печени

[84], сосудистого русла [96, 130]. Таким образом, возникают предпосылки возникновения особых гепатокардиальных взаимоотношений у больных, страдающих ХСН и СД 2 типа. С одной стороны, отмечается формирование ишемической гепатопатии, а с другой стороны, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как маркера метаболического синдрома. С другой стороны, НАЖБП в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска и предиктор неблагоприятных событий сердечно-сосудистых заболеваний [172, 188].

Повреждение микро - и макрососудистого русла определяют патогенетические особенности повреждения любого органа-мишени при СД 2 типа [19, 44, 92], однако остается недостаточно изученной роль нарушений гемодинамики в крупных сосудах и, особенно, в микроциркуляторном звене кровотока в поражении печени и сердца как одних из органов-мишеней во взаимосвязи с обменными расстройствами у больных ХСН и СД.

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 [78, 84]. По данным литературы использование 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (ЭМОПС) при ХСН и метаболическом синдроме оказывало благоприятное воздействие на липидный обмен, уровень антиоксидантов, инсулинорезистентность, а также маркеры повреждения печени [77]. 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, оценка гепатокардиальных взаимоотношений и микроциркуляции, а также возможности коррекции выявленных нарушений у этой категории больных, 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. Оценить 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 и методы 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 магистральных 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, гаммаглутамитранспептидазы 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 опубликована 31 статья, отражающие 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.).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности структурно-функционального состояния сердца и печени, гепатокардиальных взаимоотношений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных последствий всех сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Согласно имеющимся статистическим данным сахарным диабетом (СД) 2-го типа страдает 15-26% больных ХСН, при этом, у 12% больных СД 2-го типа можно найти проявления ХСН [145, 167].

1.1.1. Особенности структурно-функционального состояния сердца у больных ХСН и СД 2 типа.

У пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью происходит поражение органов – мишеней, в основе которого лежат нарушения кровоснабжения и гипоксия. Изменение структуры сердца у больных с ишемической болезнью сердца проявляется в виде ремоделирования. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат такие механизмы как: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов [189].

Согласно эхокардиографическим данным у пациентов с ХСН I-IV ФК после перенесенного инфаркта миокарда формируются концентрическая

гипертрофия левого желудочка, преобладающий по встречаемости у женщин (62,5%), а также эксцентрическое ремоделирование более выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, чаще наблюдаемый среди мужчин (65,2%) [68]. Постинфарктный кардиосклероз нередко является причиной развивающейся впоследствии систолической дисфункции, сочетающейся с диастолической. Однако, наличие ХСН не всегда сопровождается снижением фракции сердечного выброса. Так, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% пациентов с клиническими проявлениями ХСН имеют практически нормальную фракцию выброса миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ > 50%) [118]. Но, по мере увеличения степени тяжести ХСН растет доля пациентов, у которых отмечается сочетание систоло-диастолической дисфункции ЛЖ, а прогрессирование диастолической дисфункции сопровождается ухудшением показателей ремоделирования. Так, по данным Сергеевой Л. И., 2008г. у больных IV функционального класса ХСН с постинфарктным кардиосклерозом нормальная геометрия ЛЖ выявляется лишь у 5,88%, при этом концентрическое и эксцентрическое ремоделирование - у 5,88 и 88,24 % соответственно [73]. Позднее ремоделирование (спустя 72 часа после перенесенного инфаркта миокарда) вовлекает весь левый желудочек глобально и ассоциируется с постепенной дилатацией, нарушением формы ЛЖ, гипертрофией миокарда [154]. К 3-му году наблюдения у данной категории больных прогрессивно увеличивается конечно-диастолический объем ЛЖ, достигая 2-х кратного увеличения [65, 135]. В настоящее время известно, что хроническая ишемия миокарда ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует дальнейшей гипертрофии миокарда и его диффузному фиброзированию [181].

Поражение сердца при сахарном диабете наблюдается в виде следующих форм: диабетическая кардиомиопатия, основными факторами

формирования которой считаются метаболические изменения в сердечной мышце [110]; ишемическая болезнь сердца, при которой основной причиной является атеросклероз коронарных сосудов [99]; сочетание данных форм [24]. Гемодинамические изменения у больных сахарным диабетом обусловлены в первую очередь нарушениями метаболизма: хронической гипергликемией, дислипидемией, активацией перекисного окисления, инсулинорезистентностью [58]. У пациентов с сахарным диабетом наблюдается структурно-функциональная перестройка сердечной мышцы, сопровождающаяся снижением индекса ударного объема, повышением диастолического объема левого желудочка, уменьшением растяжимости левого желудочка [39, 184]. В исследованиях посвященных изучению структурно-функциональных изменений сердца у больных СД и артериальной гипертензией, получены результаты, свидетельствующие о наличии у данных больных ранних доклинических нарушений функции ЛЖ - диастолической дисфункции ЛЖ. Большая часть пациентов имели нарушение расслабления ЛЖ и у 32% больных обнаруживалась стадия псевдонормализации. Прогностически важным представляется наличие достоверных взаимосвязей между выраженностью ЭхоКГ признаков диастолической дисфункции от длительности СД 2 и наличия микрососудистых осложнений, и гипертрофии ЛЖ [20].

Пациенты, страдающие ХСН и СД 2 типа, имеют структурно-функциональные изменения органов-мишеней, в том числе и сердца, обусловленные различными патогенетическими механизмами. При изучении структурно-функционального состояния сердца таких больных, замечена достоверная корреляция проявлений атеросклероза с постепенным снижением фракции сердечного выброса, повышением давления внутри левого желудочка, гипертрофией левого желудочка. У пациентов с ХСН и фракцией выброса $\geq 50\%$ не отмечено достоверных

различий между полостными эхокардиографическими показателями при отсутствии/наличии СД 2 типа, однако нарушение функции сердца у пациентов с ХСН и СД ведет к меньшей толерантности к физическим нагрузкам, резкому ухудшению качества жизни и большей частоте госпитализаций по сравнению с пациентами с изолированной хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза [113].

Процессы ремоделирования сердца, приводящие к увеличению конечных объемов левого желудочка и его массы, уже при изолированной ишемии миокарда и хронической сердечной недостаточности приводят к снижению роли парасимпатического отдела с относительным повышением роли адренергической-вазопресорной активности на уровне регуляции сердечного ритма и сосудов со снижением чувствительности барорефлекса и депрессией инотропной функции сердца. Таким образом, снижается уровень автономной регуляции сердечного ритма, отражающиеся в снижении вариабельности. В литературе описана зависимость уровня снижения автономной регуляции от степени недостаточности ЛЖ. При наличии сопутствующего сахарного диабета развивается нейропатия, сопровождающаяся выключением парасимпатической регуляции и усугублением данных патогенетических механизмов [25].

У пациентов, страдающих от сочетанной патологии, ХСН и сахарного диабета 2 типа, тяжесть автономной кардиальной нейропатии взаимосвязана со структурно-функциональными параметрами сердца, такими как: увеличение индекса массы миокарда ЛЖ, увеличение частоты псевдонормальной стадии диастолической дисфункции, частота неблагоприятных типов ремоделирования левого желудочка. В исследовании Стаценко М.Е. и соавт. по данным эхокардиографии отмечена высокая распространенность диастолической дисфункции среди пациентов с ХСН и СД, которая на момент включения в исследование

наблюдалась у всех пациентов. При этом выявлена высокая частота встречаемости диастолической дисфункции II и III стадий, которая сопровождалась нормальной или незначительно сниженной фракцией выброса [63]. Известно, что у больных с СД, даже при отсутствии клинических проявлений ХСН, с увеличением длительности СД по анамнезу, возрастает распространенность диастолической дисфункции ЛЖ. Так, у больных с четырехлетним анамнезом СД, распространенность диастолической дисфункции достигает 87 % [20].

При изучении структурно-функциональных изменений сердца пациентов, страдающих СД, установлено, что 40% из них обладают диастолической дисфункцией, из которых две трети имеют нарушение расслабления и одна треть - псевдо-нормальный тип ремоделирования левого желудочка [176]. Кроме того, у больных с СД 2 типа, сочетанным с ишемической болезнью сердца, при установленной сниженной сократимости миокарда, развивается ремоделирование как левых, так и правых отделов сердца [74].

Большую роль в структурно-функциональных изменениях сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом играют нарушения углеводного обмена. В исследовании Туркиной С.В. при анализе особенностей показателей эхокардиографии отмечено, что показатель толщины задней стенки левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка в группе больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена были статистически значимо выше по сравнению с такими же пациентами без нарушений углеводного обмена и с контрольной группой больных, страдавших изолированной ХСН. У пациентов с ХСН и наличием нарушений углеводного обмена по сравнению с изолированной ХСН достоверно чаще встречается диастолическая дисфункция всех

стадий, и преобладают неблагоприятные типы ремоделирования: эксцентрическая и концентрическая гипертрофия левого желудочка, а при сочетании ХСН и СД 2 типа достоверно реже встречается нормальная геометрия левого желудочка – в 5,7% случаев. Кроме того, показатели диастолической дисфункции у таких пациентов с коморбидной патологией коррелируют с показателями вариабельности ритма сердца [84].

Высокая инсулинорезистентность у пациента с СД 2 типа сопровождается прогрессированием ХСН и формированием застойной сердечной недостаточности, что связывают с гиперактивностью симпатической нервной системы, увеличением концентрации циркулирующих свободных жирных кислот и низкой чувствительностью к адипонектину [132]. Кроме того, при СД наблюдается прогрессирование ишемической болезни сердца из-за развития коронарного атеросклероза [163], а также растет риск формирования сердечной недостаточности по причине специфической диабетической кардиомиопатии [145]. По данным ранее проведенных исследований известно, что ткань миокарда у больных, страдающих ХСН и СД, содержит большое количество атером, содержащих липиды, а также имеет значительную инфильтрацию макрофагами по сравнению с пациентами без СД 2 типа [110]. Гипергликемия при СД вызывает микроангиопатии, в основном за счет утолщения базальной мембраны капилляров и формирования микроаневризм. Структурные нарушения вызывают и функциональные изменения, такие как нарушения продукции оксида азота и проницаемости эндотелия с последующей эндотелиальной дисфункцией, таким образом, формируя болезнь малых сосудов сердца [96].

По литературным данным [132], у больных с наиболее тяжелыми функциональными классами сердечной недостаточности наблюдается высокая частота сочетания СД 2 типа и ХСН. Патогенез указанной

закономерности до конца не изучен, однако предполагают, что определенную роль в нем могут играть гиперактивность симпатической нервной системы [80, 182], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличение производства цитокинов. Относительное повышение активности симпатической нервной системы при денервации парасимпатической нервной системы являются одними из ранних проявлений диабетической автономной кардиальной нейропатии. У пациентов с изолированной сердечной недостаточностью было отмечено, что активация симпатической нервной системы происходит на более поздних стадиях сердечной недостаточности, что приводит к возрастанию инсулинорезистентности, в то время как при диабетической кардиомиопатии, симпатическая дисрегуляция является центральным звеном, определяющим микрососудистые поражения, ведущих к ухудшению метаболических и функциональных нарушений. Установлено, что патогенетически на биохимическом уровне при СД активное потребление свободных жирных кислот с пониженным использованием глюкозы и митохондриальная дисфункция являются ранними и ключевыми изменениями при диабетической кардиомиопатии, возникают микрососудистые поражения в том числе, на уровне кардиальных микрососудов [84, 147, 157].

Таким образом, для больных с ХСН и СД 2 типа характерно формирование в первую очередь диастолической дисфункции, даже при сохраненной фракции выброса левого желудочка, большего процента больных с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка, более тяжелые функциональные классы сердечной недостаточности, ранняя смертность пациентов-диабетиков с развившейся сердечной недостаточностью, которая в 12 раз выше, чем при изолированном сахарном диабете [120].

Однако, в настоящее время остаются недостаточно изученными особенности структурно-функционального состояния сердца у больных с ХСН и СД 2 типа во взаимосвязи с метаболическим и ишемическим поражением сосудов и печени, как взаимно отягощающих патофизиологических звеньев.

1.1.2. Особенности структурно-функционального состояния печени у больных ХСН и СД 2 типа.

Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и ее прогрессирование сопровождается поражением органов-мишеней (сердце, печень, почки и т.д.) гипоксического характера.

Поражение печени при ХСН имеет диффузный характер и сопровождается местными регионарными нарушениями кровотока и нарушениями центральной гемодинамики. У больных по мере нарастания стадии ХСН и ухудшения функционального состояния миокарда отмечаются увеличение размеров печени, диаметра воротной вены, повышение индекса периферического сопротивления в печеночной артерии, снижение скоростных показателей в воротной и селезеночной венах [31, 36]. У больных ХСН в группах с различными демографическими и клиническими показателями, независимым предиктором неблагоприятного прогноза является уровень общего билирубина крови [115].

По данным литературы, у пациентов с сердечной недостаточностью описано большое разнообразие синдромов поражения печени. Так, медленное прогрессирование поражения печени при увеличении

центрального венозного давления представляет собой «застойную гепатопатию», которая сопровождается ростом уровня показателей прямого и непрямого билирубина в крови. При ХСН таким образом, параллельно развиваются нарушения структуры и дисфункция печени. В других случаях возможно формирование острого печеночного некроза при развитии ишемии ткани печени вследствие нарушения перфузии, вызванного снижением минутного объема сердца. Лабораторно в данной ситуации характерны высокие уровни аминотрансфераз крови [109]. Колебания уровня артериального давления также отражаются на состоянии печени. Так, после эпизода глубокой гипотензии может развиваться так называемый кардиогенный ишемический гепатит [137]. В случае продолжительно наблюдаемых гемодинамических нарушений результатом могут быть нарушения функции печени из-за «кардиального цирроза печени». При этом, сами изменения структурно-функционального состояния печени, приводят к повышению смертности больных [149].

Пациенты, страдающие метаболическим синдромом, имеют максимальный риск поражения печени в виде развития неалкогольной жировой болезни (НАЖБП) [156]. Именно НАЖБП часто ассоциирована с различными признанными компонентами метаболического синдрома (инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией) [43]. Кроме того, наличие абдоминального ожирения, гипергликемии, артериальной гипертензии у больных с хронической ИБС отрицательно коррелирует с качеством жизни [7]. Известна роль дислипидемии: снижение ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л смертность от ИБС уменьшается на 7,2%, а риск возникновения событий ИБС — на 7,1% [103]. Гликемический контроль у пациентов с нарушениями углеводного обмена позволяет снизить риск новых коронарных событий на 49% [185].

В НАЖБП выделяют последовательные стадии прогрессирующего поражения печеночной ткани, такие как жировая дистрофия — неалкогольный стеатоз (НАС), жировое перерождение ткани печени с воспалительными явлениями и структурными изменениями гепатоцитов - неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), кроме того, развитие фиброза с последующим прогрессированием с исходом в цирроз печени. Наличие сочетания СД 2 типа и НАСГ в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. У больных с НАЖБП в сочетании с СД, а также и с изолированным поражением печени, выявлена более высокая распространенность ССЗ, чем у пациентов без НАЖБП вне зависимости от индекса массы тела и остальных факторов риска [111]. По данным Mantovani A. et al. (2015) при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденным по данным ультразвукового исследования печени диагнозом НАЖБП, отмечалось, что большую часть таких пациентов составляли женщины, имевшие избыточную массу тела или ожирение, а также с большей длительностью сахарного диабета в анамнезе и более высокий уровень HbA1c по сравнению с группой больных без НАЖБП [170].

Сочетание ишемического и метаболического повреждения у больных с ХСН и СД типа 2 сопровождается не только более тяжелыми структурно-функциональными изменениями со стороны сердца, но и формированием поражения других органов-мишеней (печени, сосудов и др.) [128]. По данным Туркиной С.В. (2014г.) у пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН как с МС и изолированной ХСН наблюдается достоверно более высокая частота гиперферментемии: гаммаглутамилтранспептидазы (26,7% vs по 4% и 0% соответственно), аспартатаминотрансферазы (20% vs по 4% и 1% соответственно), аланинаминотрансферазы (25% vs по 8% и 2% соответственно) [84].

Процент встречаемости НАЖБП достоверно увеличивается по мере утяжеления степени диастолической дисфункции левого желудочка у больных с СД 2 типа. В качестве патофизиологического механизма выдвигались гипотезы о роли НАЖБП как маркера сопутствующего кардиометаболического риска и о роли различных депо жировой ткани (висцеральный жир, жир миокарда и перикарда) [170]. Однако, в данном исследовании не рассматривались структурно-функциональные изменения печени в зависимости от состояния сердца.

Для изучения степени поражения печени, выраженности стеатоза и фиброза печени в большинстве случаев рекомендуется исследование морфологии органа. Так, биопсия печени считается золотым стандартом для диагностики и оценки тяжести фиброза. Однако, в обычной клинической практике рутинное применение данного метода невозможно в связи с инвазивным характером метода и высокой стоимостью [171]. В настоящее время все большее значение приобретают неинвазивные методы оценки степени поражения печени. Так, помимо стандартных лабораторных методов, определяющих показатели, характеризующие функциональное состояние печени: синдром мезенхимального воспаления, синдром цитолиза и холестаза, стали использоваться формулы и расчетные индексы для оценки степени тяжести фиброза и стеатоза печени. Для оценки индекса стеатоза в исследовании A Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: TheKoGES-ARIRANGStudy [102, 142] пациентов разделяли по количеству баллов: <30 с отсутствием жировой болезни печени, 30-59 – со средней выраженностью неалкогольной жировой болезни печени и ≥ 60 - с выраженной НАЖБП. При изучении роли различных компонентов, влияющих на формирование изменений в печени, была доказана несомненная роль метаболических нарушений в данных патологических процессах. При использовании расчетного индекса

фиброза печени NFS [192] в формуле учтены не только показатели возраста, соотношения трансаминаз, тромбоциты, альбумин, но и индекс массы тела, а также наличие или отсутствие сахарного диабета. Клиническая значимость данных показателей подтверждена тем, что пациенты с выраженными изменениями в печени имели более высокий индекс массы тела и значимо чаще страдали сахарным диабетом. Согласно Einar Björnsson et al., 2013, обращает внимание, что более тяжелые структурно-функциональные нарушения согласно индексу NFS по сравнению с менее значимыми фиброзными изменениями (0,14 vs 0,07, $P = 0,03$) достоверно способствуют меньшей продолжительности жизни [165]. Пациенты с сахарным диабетом и высокой скоростью прогрессирования фиброзных изменений в печени гораздо раньше подвержены формированию ишемической болезни сердца и эти показатели рассматриваются как предикторы ранней смертности у больных с неалкогольной жировой болезнью печени [62].

Согласно данным литературы частота НАЖБП при сахарном диабете и даже при начальных нарушениях углеводного обмена колеблется от 34 до 75%, а при сочетании сахарного диабета с ожирением может достигать 100% [48, 195]. При исследовании структурных изменений печени на стадии стеатоза, как первой ступени поражения, основным симптомом является гепатомегалия. Ультразвуковой метод не только устанавливает увеличение размеров печени и селезенки, но и впоследствии признаки портальной гипертензии (по диаметру селезеночной вены и размерам селезенки). Кроме того, необходимым аспектом обследования является оценка жировой инфильтрации печени, состоящая в измерении «столба затухания», по динамике которого в разные промежутки времени можно судить о степени жировой дистрофии [45]. Структура рубцовой ткани при

сформировавшемся циррозе согласно биопсии одинакова независимо от этиологии и состоит из компонентов внеклеточного матрикса [86].

Таким образом, известна высокая частота встречаемости поражения печени у больных, имеющих в анамнезе сахарный диабет, вероятное более раннее наступление у пациентов с сочетанной патологией ХСН внезапных сердечно-сосудистых событий, возможность быстрого формирования фиброза и перерождения печеночной ткани в гепатоцеллюлярную карциному. Однако, требуют дальнейшего изучения взаимоотношения поражения печени, метаболические изменения и гепатокардиальные взаимосвязи вследствие взаимного разносторонне направленного поражения, как со стороны сердца, так и со стороны печени, у больных с сахарным диабетом и имеющейся ишемической болезнью сердца.

1.1.3. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН и СД 2 типа.

В доступной литературе есть работы, посвященные взаимовлиянию диффузных поражений печени и структурно-функциональных изменений сердца. Многие исследования посвящены небольшим аспектам взаимовлияния поражения сердца и печени при первоначальном поражении печени: острые гипоксические повреждения печени, циррозы печени различной этиологии и т. д. Было выявлено, что при наличии неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом второго типа формируется ранняя левожелудочковая диастолическая дисфункция, даже при сохраненной систолической функции и отсутствии морфо-функциональных изменений сердца [169, 170].

Поражение печени, в частности стеатоз печени рассматривается в настоящее время как компонент и внутрипеченочное проявление метаболического синдрома [102]. Согласно данным литературы, неалкогольная жировая болезнь печени имеет системные проявления. Так, установлены значимые изменения гемодинамики при НАЖПБ, которые наблюдались независимо от уровня показателей инсулинорезистентности и воспалительных маркеров. С ростом выраженности жирового гепатоза растет частота развития у больных артериальной гипертензии. У больных со стеатогепатозом до 60% имеют повышенное артериальное давление [91]. У пациентов с сочетанной патологией и имеющимся сахарным диабетом, нельзя отрицать роль и других факторов: хронической гипергликемии, дислипидемии, гиперинсулинемии, диспротеинемии, прогрессирующее течение системного атеросклероза [93]. У пациентов с жировой болезнью печени и в экспериментальных моделях жировой дистрофии печени наблюдается значительное снижение печеночной микроциркуляции. В эксперименте накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов ведет к увеличению объема клеток, что в итоге на 50% уменьшает объем печеночного синусоидного пространства [143].

У больных ХСН и СД 2 типа повреждение печени носит как метаболический характер, так и гипоксический. При сформировавшихся терминальных стадиях заболеваний печени достоверно чаще встречается ишемическая болезнь сердца, особенно среди пациентов, страдающих сахарным диабетом: по разным источникам от 2,5% до 27%. У пациентов с имевшимся неалкогольным стеатогепатитом риск сердечно-сосудистых событий (смерть от любой сердечной причины, инфаркт миокарда, аритмии, инсульта, внезапная коронарная смерть и / или острой сердечной недостаточности), выше, чем у больных, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени алкогольного генеза [173, 204].

Некоторые исследования связывают сердечно-сосудистые события при заболеваниях печени на поздних стадиях с формированием при циррозе печени цирроз-ассоциированной кардиомиопатии [162]. Этот синдром наблюдается у 40-50% взрослых пациентов с циррозом печени. При цирроз-ассоциированной кардиомиопатии нарушается сократительная функция миокарда в ответ на стресс, а также возможно появление изолированной или сочетанной со снижением сократимости диастолической дисфункции. При визуализации сердца с помощью эхокардиографии у таких пациентов наблюдается увеличение конечного диастолического размера левого желудочка и снижение пиковых скоростей, наблюдается снижение систолической функции обоих желудочков [204]. Основным механизмом развивающейся также диастолической дисфункции при циррозе заключается в увеличении жесткости стенок миокарда, скорее всего, из-за гипертрофии миокарда, фиброза и субэндотелиального отека [161]. При проведении электрокардиографического исследования у пациентов с конечными стадиями поражения печени наблюдаются электрофизиологические нарушения – электрофизиологическая дисфункция [151], которая включает в себя: увеличение интервала QTc свыше 0,44, хронотропную некомпетентность и электромеханическую диссоциацию. Для оценки степени диастолической дисфункции во время эхокардиографического исследования использовалось отношение E/A. У больных с циррозом печени и, особенно, при прогрессировании заболевания, у более чем 60 % наблюдается увеличение интервала PQ, снижение E/A соотношения менее 1,0 (соответственно взрослой возрастной группе) с увеличением времени торможения (более 200 ms) и с увеличением времени изоволемического расслабления (более 80 ms) [160]. Снижение отношения E/A отражает нарушение диастолического расслабления [123]. Сердечная дисфункция

наблюдается у пациентов с циррозом и характеризуется повышением сердечного выброса вследствие гипердинамической циркуляции [201].

Острый ишемический гепатит наиболее часто вызван снижением кровоснабжения периферических органов, и появление застойной гепатопатии отражает нарушение возврата крови в правый желудочек с повышенным давлением наполнения. Встречаемость диастолической дисфункции при циррозе печени колеблется от 45% до 56% [133]. Появление нарушений систоло-диастолической функции правых отделов сердца регистрируется также при хронических гепатитах [29, 30].

У больных с циррозом печени наблюдаются увеличение конечного диастолического объема левого желудочка и левого предсердия при эхокардиографии [178]. Так, при алкогольном циррозе печени всех классов по Чайлд-Пью 100% больных выявлено нарушение диастолического расслабления левого желудочка (т.е. диастолическая дисфункция) при сохранной систолической функции [98].

Кардиоинтервал QT, рассчитанный по формуле Базетта, при значении более 440 миллисекунд считается увеличенным. В исследовании Mohamed R., R. Forsey P. (1996г.) при оценке данных электрокардиографии пациентов с поражением печени и нарушением углеводного обмена, QT у 89% больных с алкогольной жировой болезнью печени и у 82% больных с НАЖБП был выше нормальных значений. Согласно полученным результатам были найдены корреляции между степенью тяжести поражения печени, оцениваемой по шкале Чайлд-Пью, и увеличением интервала QT [159].

У пациентов с НАЖБП при ХСН и СД страдает коронарная микроциркуляция. В исследовании Lautamäki R. при изучении взаимосвязи между коронарным кровотоком и внутripеченочным содержанием жира у больных с имеющейся коморбидной патологией,

были выявлены достоверные корреляции между степенью выраженности внутрипеченочного жира и снижением коронарного резервного кровотока независимо от инсулинорезистентности, висцерального ожирения и других общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание жира в печеночной ткани оценивалось с помощью позитронной эмиссионной томографии [153].

НАЖБП является одним из факторов раннего формирования кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии в исследовании Abdulla J., 2011. Однако, в данное исследование не включались пациенты с сахарным диабетом [94].

Остаются неясными конкретные пути и механизмы взаимовлияния структурно-функционального состояния печени и сердца при наличии поражения сердца и метаболических расстройств.

По данным эхокардиографии в исследовании Драпкиной О. М. 2011г., у пациентов со стеатогепатитом обнаруживаются изменения гемодинамики: достоверно чаще выявляется сужение просвета аорты, обусловленное атеросклерозом, и изменения митрального и аортального клапанов атеросклеротической этиологии по сравнению с пациентами без поражения печени ($2,44 \pm 0,55$ против $3,25 \pm 0,41$ см). Также у пациентов с НАСГ изменяются размеры камер сердца: большие конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка ($5,68 \pm 0,60$ против $5,01 \pm 0,46$ и $4,89 \pm 0,41$ против $4,17 \pm 0,52$ см соответственно), а также правого желудочка ($2,06 \pm 0,40$ против $1,87 \pm 0,19$ см), левого предсердия ($3,73 \pm 0,37$ против $3,09 \pm 0,46$ см) и толщина межжелудочковой перегородки ($1,21 \pm 0,09$ против $1,16 \pm 0,07$ см) [22].

По результатам других исследований, при анализе ЭХОКГ-данных у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП выявлено, что среди них наблюдалась заметно большая распространенность легкой и / или умеренной

диастолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с пациентами без НАЖБП (71% против 33%; $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с НАЖБП с СД 2 типа замечено достоверно более раннее наступление диастолической дисфункции, определяемое по ЭХОКГ и сопровождающееся изменением индекса E/e (9.4 ± 2.4 vs. 6.9 ± 2.1 , $P < 0.001$ у мужчин и 10.1 ± 2.6 vs. 6.8 ± 1.4 , $P < 0.001$ у женщин при сохраненной систолической функции [169, 170].

У пациентов с ХСН и СД 2 типа имеются корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональным состоянием органов-мишеней. Так, уровень ферментемии гамма-глутамилтрансферазы, трансаминаз, у больных с ХСН и СД коррелирует с показателями структурно – функционального состояния сердца. Кроме того, при расчетах индекса стеатоза печени в группе ХСН и при имеющихся нарушениях углеводного обмена были найдены взаимосвязи с показателями, характеризующими вариабельность сердечного ритма: Slc , TP_L , LF_L , LF/HF_L ($R^2 = 0,316$) и глюкозы крови натощак ($R^2 = 0,3098$), с показателями липидного профиля ($ОХС$, $ТГ$, $ХСЛНП$, $ИА$, $ХС ЛПОНП$ $R^2 = 0,2375$); окислительного стресса (малоновый диальдегид, каталаза $R^2 = 0,2813$). По данным Туркиной С.В. (2014г.) [84] у пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН как с МС и изолированной ХСН наблюдается достоверно более высокая частота гиперферментемии: гаммаглутамилтрансферазы ($26,7\%$ vs по 4% и 0% соответственно), аспартатаминотрансферазы (20% vs по 4% и 1% соответственно), аланинаминотрансферазы (25% vs по 8% и 2% соответственно). При анализе гепатокардиальных взаимосвязей отмечено наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между тяжестью функционального класса ХСН и активностью фермента гаммаглутамилтрансферазы у пациентов с ХСН и СД.

Одним из важных результатов анализа показателей гепатокардиальных взаимоотношений является статистически значимая связь между эксцентрическим типом ремоделирования левого желудочка и индексом стеатоза печени ($r=0,28$, $p=0,031$) у больных ХСН и СД 2 типа. Кроме того, согласно данным, полученным при анализе расчетного индекса стеатоза печени по Lee Jeong-Hoon, et al. (2010) более высокий индекс выявляется при сочетании ХСН и СД 2 типа [138]. Индекс стеатоза печени пациентов с ХСН и СД составлял $47,28 \pm 8,95$ ед. Кроме того, степень выраженности стеатоза печени коррелирует с накоплением триглицеридов в кардиомиоцитах у больных с ХСН и СД типа 2 [150].

Таким, образом, несомненные гепатокардиальные взаимосвязи, формирующиеся у больных с сочетанной патологией, в настоящее время требуют дальнейшего исследования, учитывая взаимное влияние поражения органов-мишеней у больных с ХСН и СД 2 типа [84].

Остаются недостаточно изученными взаимоотношения между печенью и сердцем при хроническом гипоксическом воздействии вследствие сердечной недостаточности и метаболическом поражении из-за сахарного диабета. Во многих вышеуказанных исследованиях рассматривались пациенты с такими заболеваниями как ишемический гепатит, цирроз печени, однако поражение печени при ХСН и СД длительно не имеет ярких клинических проявлений, и процент НАЖБП у таких больных крайне высок. Учитывая прогностическую ценность изучения гепатокардиальных взаимоотношений и распространенность ХСН и СД несомненна необходимость научных исследований в данном направлении.

2. Микроциркуляторные расстройства и макрососудистые нарушения у больных ХСН и СД 2 типа.

2.1 Нарушения микроциркуляции у больных ХСН и СД 2 типа.

В исследовании Матвеева Д.В. 2004г., изучалось изменение микрокровотока у больных на разных этапах формирования хронической сердечной недостаточности. При нарастании явлений сердечной недостаточности в системе периферической гемодинамики происходит увеличение частоты неблагоприятных гемодинамических типов микроциркуляции: спастико-стазического и застойно-стазического. У больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности замечена тесная корреляционная взаимосвязь функционального состояния эндотелия с состоянием микроциркуляции и показателями центральной гемодинамики [38].

Согласно Американской классификации ХСН, сахарный диабет рассматривают как стадию А сердечной недостаточности, как первый этап сердечно-сосудистого континуума. Кроме того, в сердечно-сосудистый континуум входят дисбаланс эндотелиальной системы и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. В патогенезе ангиопатий, формирующихся при диабете, а также и сердечно-сосудистых осложнений, главным механизмом считают эндотелиальную дисфункцию. Патологические воздействия различных факторов на сосудистую стенку ведут к изменению микроциркуляции [11]. У пациентов с СД 2 типа нарушения микроциркуляции появляются раньше других признаков поражения органов-мишеней, при этом отмечается уменьшение количества

функционирующих капилляров, увеличение извилистости микрососудов, появление анастомозов и отека в периферических тканях, что связано как с эндотелиальной дисфункцией, так и с особенностями формирования нарушений микроциркуляции вследствие гликирования, оксидативного стресса, изменений в свертывающей системе крови [44]. По данным Самойловой И. В. и др. (2011г.) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается уменьшение резервного капиллярного кровотока, образование венозного застоя. Также была замечена тесная взаимосвязь нарушений углеводного обмена с появлением изменений периферической гемодинамики [51].

В исследовании Горюцкого В. Н. (2009) исследовались микроциркуляторные нарушения у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, и сахарным диабетом 2 типа. При использовании лазерной доплеровской флоуметрии показатель микроциркуляции при выполнении дыхательной пробы демонстрировал исходно повышенную активность симпатической периваскулярной иннервации, составив 22,3% (при норме 32-40%). Было установлено, что для данной категории больных характерно развитие ХСН II-III ФК (по NYHA) в сочетании с артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, нарушением микроциркуляции по спастическому (60% случаев), гиперемическому (13,2%) и застойно-стазическому (12,3%) типам [19].

При сахарном диабете 1 типа наличие дисфункции эндотелия предшествует и может приводить к диабетическому поражению микрососудистого русла, однако до конца неясно, достаточно ли только хронической гипергликемии для формирования эндотелиальной дисфункции [114, 126]. В настоящее время, есть работы, предполагающие, что развитие эндотелиальной дисфункции может предшествовать

хронической гипергликемии [140]. По другим данным, при выявлении СД 2 типа уже обнаруживаются признаки эндотелиальной дисфункции, и предполагается, что гипергликемия участвует в ее развитии [60].

Проводились исследования по изучению различных гемодинамических типов микроциркуляции в разных группах больных. Замечено, что у больных с ишемической болезнью сердца с СД 2 типа наблюдаются низкие резервные возможности микроциркуляторного русла, а также снижение коллатерального резерва и низкие компенсаторные возможности микроциркуляторного русла верхних конечностей [34]. При сравнении уровня микроциркуляции у больных с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения и у больных, страдающих СД 2 типа в дополнение к данной патологии, выявлено, что при изолированной ишемической болезни сердца формирующийся коллатеральный кровоток достаточно эффективен в отношении гипоксии тканей. Ухудшение коллатерального кровообращения при СД 2 типа подтверждается низкой встречаемостью адекватной сосудистой реакции на функциональные пробы. Кроме того, важным отличием микроциркуляции у больных, страдающих СД 2 типа, являются уменьшение резервных возможностей микрокровоотока и активизация шунтового кровообращения. Патогенетически данные изменения обосновывают сочетанием выраженного атеросклеротического поражения сосудистого русла с хронической гипергликемией и инсулинорезистентностью [88]. Важным фактором ухудшения тканевого кровотока у больных, имеющих СД в анамнезе, является дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными компонентами, секретируемыми эндотелием. Например, вазоконстриктор эндотелин-1 способствует формированию эндотелиальной дисфункции путем нарушения продукции оксида азота как главного сосудорасширяющего вещества. Повышение концентрации

эндотелина-1 сопровождает развитие диабетической микроангиопатии [148].

У больных с сочетанием СД и ХСН кроме активизации шунтового кровообращения отмечается застойное полнокровие тканей, что сопровождается формированием гиперемического гемодинамического типа микроциркуляции в большем проценте случаев по сравнению с группами больных, имеющих изолированную патологию [82].

Формирование застойных явлений в тканях, вызванных нарушениями микроциркуляции, отмечено в исследовании Самойловой И.В., 2011г. У больных СД 2 типа при сочетании с артериальной гипертензией и ИБС выявлено уменьшение резервного капиллярного кровотока и показателя микроциркуляции (в среднем до 5,28 перф.ед. и 180,2 перф. ед. соответственно), увеличение притока крови в венозное русло, активация артериоло-венулярных анастомозов. При утяжелении класса сердечной недостаточности показатель микроциркуляции продолжает ухудшаться, а показатель шунтирования достоверно растет [71].

Степень поражения микроциркуляторного русла и эндотелиальной дисфункции признаются предикторами возможных сердечно-сосудистых событий, поэтому тщательное изучение характеристик микроциркуляторного кровотока, его изменений и возможностей влияния на него комбинированной терапии является актуальным и востребованным направлением научных исследований.

В доступной литературе есть исследования, посвященные взаимосвязи функции почек и микроциркуляторных нарушений у больных, как с изолированной, так и с сочетанной патологией, но остается недостаточно изученной роль нарушений в микроциркуляторном звене кровотока в поражении печени и сердца как одних из органов-мишеней во взаимосвязи с обменными расстройствами у больных ХСН и СД.

2.2.Макрососудистые нарушения и взаимосвязи с поражением сердца и печени у больных ХСН и СД 2 типа.

Наличие сахарного диабета в большом проценте случаев ассоциировано с развитием неалкогольной жировой болезни печени. Предполагается, что в России в настоящее время из более 2 млн. больных сахарным диабетом 2 типа у 2/3 имеется НАЖБП [54]. В настоящее время доказано, что неалкогольную жировую болезнь печени можно рассматривать как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [158]. Одним из важнейших компонентов патогенеза, обеспечивающих риск сердечно-сосудистых событий, является атерогенная дислипидемия, которая присутствует у 20–80% пациентов с НАЖБП, кроме того известна взаимосвязь НАЖБП с артериальной гипертензией. При рассмотрении отдельно пациентов с НАЖБП, выявлено, что главной причиной смерти таких пациентов является сердечно-сосудистая патология [129, 164].

Сахарный диабет 2 типа и начальные нарушения углеводного обмена ассоциируются с НАЖБП в 75% случаев [48]. У пациентов, страдающих СД 2 типа с наличием неалкогольной жировой болезни печени, наблюдается высокий процент макро и микрососудистых осложнений. Так, у данной группы пациентов с сочетанной патологией, чаще встречаются нефропатия и ишемическая болезнь сердца, кроме того, периферическая ангио- и нейропатия по сравнению с пациентами без НАЖБП [186].

Нарушения эластических свойств магистральных артерий регистрируется в том числе и у пациентов при ишемической болезни

сердца в отсутствие сахарного диабета. Так, у больных со стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией при исследовании скорости распространения пульсовой волны путем реографии наблюдается увеличение данного показателя по сравнению со здоровыми лицами: 12,0 vs 7,1 мм/с [16].

При исследовании жесткости магистральных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца с диагностированной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа по методу объемной сфигмографии регистрировалось повышение региональной жесткости аорты (сосуд эластического типа) по сравнению с пациентами без сахарного диабета. Примечательно, что данные изменения стенок сосудов отмечались при использовании разных методов диагностики. По данным исследования Оскола Е.В. и др., 2014г. при изучении эластических свойства сосудов у больных с ишемической болезнью сердца, гипертензивной болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа были получены следующие результаты. Каротидно-феморальная скорость пульсовой волны у больных с сахарным диабетом 2 типа была на 16% выше, чем в группе сравнения: 11,9 (10,6–14,0) м/с против 10,0 (9,3–11,3) м/с соответственно ($p < 0,001$). Скорость пульсовой волны, измеренная с помощью УЗ-метода у больных СД 2 также была на 26% выше: 9,5 (8,0–10,9) м/с и 7,0 (5,9–8,7) м/с соответственно ($p < 0,001$). По результатам объемной сфигмографии показатели локальной жесткости общих сонных артерий (сосуды мышечно-эластического типа) и в сосудах мышечного типа были выше в группе с СД 2 типа. Кроме того, среди больных с СД 2 типа отмечена корреляционная взаимосвязь продолжительности заболевания с скоростью пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте ($r_s = 0,36$; $p < 0,05$) и с некоторыми показателями локальной жесткости. В группе больных СД 2 выявлена взаимосвязь HbA1c с показателем

локальной жесткости лучевой артерии, что, по мнению авторов исследования, может быть следствием динамического изменения функционального компонента сосудистой жесткости артерий мышечного типа. Установлено, что у больных с ИБС и гипертонической болезнью при наличии СД 2 типа имеется повышение показателей жесткости артерий всех типов с максимальным повышением жесткости на уровне аорты [92]. Рост инсулинорезистентности у больных СД коррелирует с ростом жесткости стенок артерий, более того, повышение индекса НОМА даже при отсутствии сахарного диабета сопровождается увеличением артериальной жесткости [183].

Большое внимание в настоящее время уделяется гемодинамическим нарушениям у больных с сочетанной патологией. В доступной литературе отмечены изменения макрососудистого русла у больных с НАЖБП. Так, при изучении показателей, характеризующих сосудистую жесткость, отмечено снижение эластических свойств артерий у больных с СД 2 типа на фоне роста инсулина и свободных жирных кислот [198].

При изучении степени атеросклеротического поражения магистральных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа, отмечались достоверные взаимосвязи с ожирением, с длительностью диабета, уровнем гликозилированного гемоглобина, возрастом, значением С-реактивного белка, выраженностью эндотелиальной дисфункции и наличием сердечно-сосудистых заболеваний [5].

У пациентов с метаболическим синдромом при исследовании жесткостных показателей и корреляционном анализе Чирковым М.В., 2011г. отмечено, что между скоростью распространения пульсовой волны и показателями среднесуточного артериального давления, индексом резистентности печеночной артерии, объемом левого предсердия, конечно-систолическим объемом правого предсердия и левого желудочка, а также

массой миокарда левого желудочка существует прямая достоверная корреляционная связь [89].

Однако, в доступной литературе недостаточно данных о роли макрососудистых нарушений в гепатокардиальных взаимоотношениях у больных ХСН и СД 2 типа.

3.Использование цитопротекторов в лечении пациентов с ХСН и СД 2 типа.

В настоящее время остается на высоком уровне смертность от сердечно-сосудистых событий среди взрослого населения во всем мире, несмотря на наличие последних достижений фармакологии, имеющегося большого количества лекарственных препаратов. В связи с этим, актуальной является проблема подбора комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа, учитывая возможное раннее наступление сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Ишемический генез хронической сердечной недостаточности является самым распространенным из всех причин формирования ХСН. Вследствие данного факта, представляется перспективным использование препаратов, улучшающих внутриклеточный метаболизм, в том числе на уровне кардиомиоцитов. Именно улучшение энергетического обмена внутри кардиомиоцитов может быть звеном в борьбе против гипоксического повреждения [42].

Одним из препаратов, которые показали свое благоприятное влияние на структурно-функциональные параметры сердца, является триметазидин. Применение данного препарата при ишемической болезни сердца снижает

число приступов стенокардии [116], болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда [59]. У пациентов с ишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью применение триметазида уменьшает потребность в нитратах и число приступов стенокардии, увеличивает фракцию выброса левого желудочка [125].

Опубликованные результаты исследования ПРИМА показывают благоприятное влияние триметазида на клинические проявления хронической сердечной недостаточности и снижение тяжести ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [14].

Кроме того, в другом плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН с низкой ФВ левого желудочка (<35%) 2-х месячная терапия триметазидом приводила не только к росту ФВ в покое за счет улучшения локальной сократимости, но и к увеличению ФВ на пике фармакологической нагрузки (поданным стресс-эхокардиографии с добутином) за счет увеличения числа жизнеспособных сегментов [107]. В исследовании G. Fragasso с соавт. по оценке влияния триметазида у больных СД и ишемической кардиомиопатией отмечено увеличение фракции выброса, снижение уровня глюкозы натощак и эндотелина-1 [124].

В проводимых ранее исследованиях были попытки использования препаратов с метаболическим и цитопротекторным действием у больных с сочетанной патологией – сахарным диабетом 2 типа и ХСН. В исследовании Стаценко М.Е. и др., 2013г. у больных в раннем постинфарктном периоде и сопутствующим СД 2 типа в составе комбинированной терапии применялся таурин с оценкой не только метаболических эффектов, но и влияния на эластичность крупных сосудов и микроциркуляторное русло. Было отмечено положительное влияние таурина на гемодинамику: снижение скорости распространения пульсовой

волны в магистральных сосудах и повышение процента встречаемости нормоциркуляторного гемодинамического типа микроциркуляции; а также на липидный и углеводный обмены. Однако в данном исследовании остались неясными причины параллельных изменений части показателей микроциркуляции (индекс дыхательной пробы, соотношение амплитуды эндотелиального компонента к среднему квадратическому отклонению) при нормоциркуляторном и гиперемическом типах микроциркуляции в обеих группах – как основной, так и в контрольной. Осталось неясным как можно повлиять на кровоснабжение тканей при более ранних этапах нарушений микрокровотока и роль в этом лекарственных препаратов с метаболическим действием [82].

В других исследованиях были попытки применения мельдония у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим метаболическим синдромом. При этом по результатам 12-недельной базисной терапии с включением мельдония увеличивалась частота встречаемости нормальной геометрии левого желудочка. Мельдоний имеет и метаболическую эффективность: достоверное повышение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности, снижение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение выраженности инсулинорезистентности [18]. Добавление кардиопротектора мельдония к базисной терапии у пациентов с ХСН, сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией также обладает достоверным положительным влиянием на ее течение, что сопровождается уменьшением ФК ХСН и выраженности диастолической дисфункции, повышением толерантности к физической нагрузке и уровня качества жизни, а также ростом ФВ ЛЖ. Кроме того, отмечалось уменьшение нарушений вариабельности сердечного ритма. Однако, в данном исследовании не проводилось изучения влияния препарата на

микроциркуляторное русло и магистральные сосуды [75]. При проведении исследований влияния мельдония на микрокровоток, было выявлено его сосудистые эффекты, такие как нормализация сосудистого тонуса, повышение биодоступности оксида азота, уменьшение периферического сопротивления сосудов, устранение вазоспазма, вызванного адреналином и ангиотензином [41]. В настоящее время недостаточно изучена степень влияния препарата на структурно-функциональное состояние печени у больных ХСН и СД, учитывая большой процент поражения печени у данной категории больных. В экспериментальном исследовании была отмечена способность препарата вызывать стеатоз печени в связи с развитием системного дефицита карнитина [155].

У пациентов при сочетании сахарного диабета и стабильной стенокардии проводилась оценка эффективности ранолазина, также обладающего цитопротективными свойствами. Было отмечено, что ранолазин в дозе 750 мг и 1000 мг уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине [166] и способствовал достоверному снижению гликированного гемоглобина на $0,48 \pm 0,18\%$ и $0,70 \pm 0,18\%$ соответственно [193]. Однако, нет достаточных данных о влиянии препарата на изменения микроциркуляции.

Ранее проводились исследования, по результатам которых удалось частично оценить воздействие препаратов с цитопротективными свойствами, которые включались в базисную схему терапии ХСН, на структурно-функциональное состояние органов-мишеней, углеводный и липидный обмен, активность хронического воспаления. Так, при сравнении эффективности мельдония и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (ЭМОПС) у больных с ХСН при наличии и отсутствии метаболического синдрома и СД 2 типа, было отмечено, что мельдоний наибольшее благоприятное действие оказывал на процессы воспаления, в

то время как ЭМОПС при ХСН и метаболическом синдроме оказывал более значимое антиоксидантное и липидснижающее воздействие, снижая уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, при ХСН и СД 2 типа проявлял также более выраженные метаболические эффекты по сравнению с мельдонием, в отношении углеводного и липидного обмена, синдрома инсулинорезистентности [84].

В ранее проводимых исследованиях были получены данные о благоприятном антиоксидантном воздействии и снижении окислительного стресса при применении ЭМОПС в составе комплексной терапии ХСН. Так, замечена положительная динамика уровня глутатионпероксидазы и снижении воспалительной активности, что подтверждалось показателями α -ФНО и СРБ [66].

Во многих исследованиях отмечено положительное воздействие препарата на метаболические нарушения – углеводный и липидный обмен [12, 33, 40, 47], а также на воспалительные процессы различной этиологии, [33]. Кроме того, у ЭМОПС в отличие от других цитопротективных препаратов отмечается также статистически значимое гепатопротекторное действие, проявляющееся снижением уровня ферментов ГГТП, АСТ, АЛТ и индекса стеатоза печени у больных ХСН и метаболическим синдромом, а также и при СД 2 типа. ЭМОПС при его использовании у больных ХСН и СД 2 типа в составе 16-ти недельной терапии оказывал статистически значимое положительное влияние на функциональные показатели цитолиза и холестаза [84].

Важным является возможность воздействия препарата на тканевую реологию крови и микроциркуляцию [23]. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат инактивирует свободные радикалы, снижает высвобождение вазотонических молекул и увеличивает объем вазорелаксирующих молекул [8, 67]. Таким образом, наблюдается

улучшение микроциркуляции, благодаря стимуляции атромбогенной, антиагрегационной активности сосудистой стенки, а также изменение реологических свойств крови путем снижения вязкости крови и полимеризации фибрина, подавлении агрегации тромбоцитов и эритроцитов [23]. Кроме того, благодаря сукцинату, входящему в состав молекулы препарата, он оказывает противогипоксическое действие [8]. В основе действия сукцината находится возможность молекулы улучшать внутримитохондриальный энергообмен и уменьшать физиологические потребности клеток в кислороде. Особенно важны антигипоксические свойства сукцината в ишемизированных тканях, так он способен сохранить жизнеспособность и функциональную активность клеток [46, 67]. В условиях эксперимента было доказано положительное влияние ЭМОПС на структурно-функциональное состояние внутренних органов путем купирования свободно-радикального окисления липидов, коррекции нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции. При моделировании экспериментального распространенного перитонита, осложненном синдромом интраабдоминальной гипертензии и использовании ЭМОПС (мексикор) в 7-дневном лечении отмечено благоприятное воздействие препарата на микроциркуляцию стенок тонкого кишечника и снижение показателей перекисного окисления [13].

В доступной литературе есть данные о положительном влиянии ЭМОПС на функциональное состояние печени у больных ХСН и СД 2 типа [77]. Также, гепатопротекторное действие ЭМОПС было продемонстрировано при токсических и ишемических поражениях печени [87]. В другом исследовании было показано, что при включении ЭМОПС в состав терапии ХСН у больных СД 2 типа в течение 16 недель благоприятно влияет на активность трансаминаз. Данный положительный эффект может быть связан с наличием антиоксидантных свойств

молекулы, учитывая патогенетические процессы при формировании синдрома цитолиза [57]. Отмечается благоприятное воздействие ЭМОПС на энергетический обмен в клетках в связи с наличием сукцината в химической формуле и возможностью поддержания энергообмена в ишемизированных тканях, что было доказано в экспериментальном исследовании на крысах в условиях создания острой гипоксии [56].

Таким образом, ЭМОПС оказывает достоверное влияние на инсулинорезистентность, выраженность проявления оксидативного стресса, липидснижающее действие при его использовании в комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа. Данные механизмы патогенетически обосновывают благоприятное гепатопротекторное воздействие у больных с НАЖБП. Таким образом, медикаментозное уменьшение выраженности гипоксических и метаболических нарушений в печеночной ткани, снижает сердечно-сосудистый риск [77].

В настоящее время, несмотря на имеющиеся попытки использования цитопротекторов в составе комбинированной терапии ХСН, неизвестна степень влияния ЭМОПС на микроциркуляторные нарушения и эндотелиальную дисфункцию у больных с СД. По данным проводимых ранее исследований представляется эффективным применение препаратов с антиоксидантными и антигипоксическими свойствами у больных с сочетанной патологией, так как известно значение в патогенезе процессов активации перекисного окисления липидов, синдрома хронического системного воспаления, инсулинорезистентности.

ГЛАВА 2

Материалы и методы

2.1. Организация клинического исследования

Проведено открытое сравнительное исследование в клинических условиях на базе терапевтического отделения ГУЗ КБ №3 г. Волгограда и терапевтического отделения ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. 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 функциональных классов (ФК), перенесших инфаркт миокарда в течение последних 6-12 месяцев (таблица 2.1.1).

На первом этапе исследования предполагалось оценить степень поражения органов – мишеней (сердце, печень, магистральные сосуды, микроциркуляторное русло), а также изучить особенности гепатокардиальных взаимоотношений, эластических свойств артерий, состояния микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в сравнении с группой больных с изолированной ХСН.

В зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета [2] пациенты были разделены на две группы: I-я группа – основная (n=120) была представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [53] 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). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести хронической сердечной недостаточности (функциональный класс ХСН,

тест шестиминутной ходьбы, натрий уретический пептид, фракция выброса левого желудочка).

На момент включения в исследование у пациентов с ХСН и 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; $HbA1c > 8,0\%$; ретинопатия III-IV степени; синдром диабетической стопы; 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.

На I этапе изучались особенности функционального состояния печени и структурно - функционального состояния сердца в их взаимосвязи с синдромом инсулинорезистентности, показателями углеводного и липидного обменов, висцеральным ожирением, а также гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с СД.

Таблица 2.1.1 - Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью, включенных в исследование

Показатели	1-я группа (основная) (ХСН + СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (ХСН)
Число больных	120	60
Возраст, лет	58,4±3,9	57,6±3,3
Мужчины, %	38,4	41,7
Женщины, %	61,6	58,3
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
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	32,0±5,1	28,4±4,0

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

Все пациенты получали препараты базисной терапии хронической сердечной недостаточности, антигипертензивную терапию, антиагреганты, статины. Базисная терапия ХСН включала: эналаприл, бисопролол, при необходимости спиронолактон, диуретики, а при наличии ангинозных

болей - нитраты. Пациенты с ХСН и СД 2 типа в дополнение к данной терапии принимали пероральные сахароснижающие препараты: метформин и/или глибенкламид, пациенты с ХСН III ФК вместо глибенкламида получали гликлазид МВ [2]. Средние дозировки препаратов базисной терапии ХСН достоверно не различались.

Исходно у больных, включенных в исследование, анализировались жалобы, анамнез заболевания и жизни. Пациентам проводились физикальное обследование, тест 6-ти минутной ходьбы (ТШХ), электрокардиография по стандартной методике, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), исследование состояния микроциркуляции путем лазерной доплеровской флоуметрии в коже II пальца правой руки, оценка жесткости стенки сосудов артериального русла с регистрацией и анализом скорости распространения пульсовой волны, с проведением пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией. Кроме того, выполнялись биохимические исследования крови: определение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина крови натощак, N - терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) с подсчетом индекса атерогенности (ИА), количественное определение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз сыворотки крови (АЛТ, АСТ), количественного определения активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови, количественное определение содержания общего билирубина, фракций билирубина сыворотки крови, тимоловой пробы, протромбинового индекса, количественное определение общего белка крови, фракции альбуминов, мочевой кислоты, определение степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) путем расчета

индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки ИР) по Matthews D, и соавт. [141], QUICKI-теста [177], метаболического индекса [17]. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью Миннесотского опросника [179].

На II этапе исследования планировалось решить следующие задачи: изучить структурно-функциональное состояние сердца, печени, скорость распространения пульсовой волны по магистральным артериям, состояние микроциркуляции, исследовать показатели углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, а также гепатокардиальные взаимоотношения и качество жизни у больных ХСН и СД 2 типа на фоне 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината.

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

Исходно и через 16 недель от начала лечения пациентам обеих групп проводилась оценка структурно-функциональных параметров сердца, функционального состояния печени, состояние микроциркуляции, жесткости магистральных артерий, показателей углеводного, белкового,

липидного обмена, уровня инсулинорезистентности, степени висцерального ожирения, качества жизни.

Контроль безопасности терапии. Регистрация нежелательных явлений в период лечения осуществлялась пациентом в «Дневнике самоконтроля». Выполнялся мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций.

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

2.2 Методы исследования

Физикальное обследование включало антропометрию, оценку жалоб и общего состояния больных.

Всем пациентам проводили расчет ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м² и не менее 19 кг/м², избыточной – от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение I степени диагностировалось при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², II – от 35 до 39,9 кг/м², III – свыше 40 кг/м² (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997) [200]. Также у всех пациентов осуществлялось измерение 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 (ATD) [199].

$$VAI (\text{муж.}) = \frac{OT, \text{ см}}{39,68 + (1,88 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \times \frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{1,03} \times \frac{ЛПВП, \text{ ммоль/л}}{1,31}.$$

$$VAI (\text{жен.}) = \frac{OT, \text{ см}}{36,58 + (1,89 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \times \frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{0,81} \times \frac{ЛПВП, \text{ ммоль/л}}{1,52}.$$

Клиническое измерение АД проводилось на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике с использованием специальной манжеты у лиц с избыточной массой тела и ожирением (в дальнейшем измерения производились на той руке, где АД исходно было выше) [69].

Кроме того, у всех обследуемых пациентов подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС) и проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.

Все пациенты выполняли нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), по результатам которого и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2000) [6, 52, 53] устанавливался функциональный класс ХСН.

Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000) [6]. Каждый из пунктов, вошедших в версию этой шкалы, отражает основные симптомы ХСН (наличие одышки при нагрузке, в покое; наличие отеков, хрипов в легких и т.д.). В итоге количество баллов может быть от 0, что отражает отсутствие признаков ХСН, до 20, что соответствует критической выраженности симптомов декомпенсации. Изменение этих баллов количественно свидетельствует о динамике состояния больного, даже если не увеличивается ФК и не

снижается толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, определялся уровень N - терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом набором Biomedica, Slovakia.

Качество жизни пациентов изучали с помощью специфического опросника:

Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [28]. Опросник содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют оценить: насколько имеющаяся сердечная недостаточность ограничивает физические возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками (самообслуживание, толерантность к физическим, социальным, эмоциональным нагрузкам, необходимость иметь адекватный сон и отдых, мобильность и независимость); социально-экономические аспекты и общественные связи пациента (участие в жизни семьи, материальное обеспечение и расходы на лечение, профессиональные обязанности, связь с друзьями и активный отдых); положительное эмоциональное восприятие жизни (ощущение себя обузой для родных, потеря контроля над жизнью, страх за будущее, безысходность).

Для изучения структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) с доплеровским датчиком, позволяющим работать в М и В режимах, а также имеющим энергетический доплеровский датчик, дающий возможность определять в импульсно-волновом режиме диастолическую функцию левого желудочка в соответствии с общепринятыми рекомендациями [90]. Определяли следующие параметры: линейные

размеры полостей сердца (передне - задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно - диастолический размеры левого желудочка – КСР и КДР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ).

По формуле R.W. Devereux (1986) [121] была рассчитана масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$.

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), по отношению к площади поверхности тела. О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 115 г/м^2 и более у мужчин, 95 г/м^2 и более у женщин [53].

Определяли тип ремоделирования ЛЖ. По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также с учетом величины ИММЛЖ определяли тип ремоделирования ЛЖ. При $ТЗСЛЖ/РЛЖ > 0,42$ и увеличении ИММЛЖ имеет место концентрическая ГЛЖ, при $ТЗСЛЖ/РЛЖ < 0,42$ и увеличении ИММЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ, в случае же $ТЗСЛЖ/РЛЖ > 0,42$ и нормальном ИММЛЖ – концентрическое ремоделирование [69].

Проводилась оценка систолической (фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson (норма - $> 50\%$) и диастолической функции (время изоволюмического расслабления IVRT) сердца [53].

Оценку структурного состояния печени проводили на ультразвуковом сканере MyLab - 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 [203].

Рассчитывали индекс стеатоза печени (ИСП) по Lee Jeong-Hoon, et al. (2010) [138] по формуле:

$ИСП = 8 \times (ALT/AST) + ИМТ (+2, \text{ у женщин}; +2, \text{ при наличии СД}), \text{ где}$

ALT –показатель активности аланиновой аминотрансферазы в Ед/л, AST – показатель активности аспарагиновой аминотрансферазы в Ед/л, ИМТ – индекс массы тела (кг/м^2). ИСП $<30,0$ или $>36,0$ свидетельствует о наличии стеатоза печени [138].

Проводился расчет индексов стеатоза (FLI) по Bedogni G. et al. [191] и фиброза печени (NFS) [100, 192].

Расчет проводился согласно следующим формулам: $FLI = (e^{0,953 \cdot \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745) / (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745) \cdot 100$. $NFS = -1,675 + 0,037 \cdot \text{возраст (годы)} + 0,094 \cdot \text{ИМТ}(\text{кг/м}^2) + 1,13 \cdot \text{IFG/сахарный диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \cdot \text{AST/ALT отношение} - 0,013 \cdot \text{тромбоциты}(\cdot 10^9/\text{л}) - 0,66 \cdot \text{альбумин (г/дл)}$.

Изучение состояния углеводного обмена. У всех больных определялось содержание глюкозы в капиллярной крови натощак. Уровень глюкозы крови исследовался с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом. Нормальные величины при использовании данных наборов находились в пределах 3,3-5,5 ммоль/л. Показатель гликозилированного гемоглобина определяли методом аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракции гемоглобина в гемолизате крови («Диабет-Тест. HbA1C» (ООО «ФОСФОСОРБ» Россия). Нормативной величиной данного показателя считали 4-6% [2].

Для анализа липидного метаболизма проводили развернутую липидограмму с определением содержания общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчетом индекса атерогенности.

Содержание общего холестерина (ОХ) определяли унифицированным энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора реагентов для измерения концентрации общего холестерина в сыворотке и

плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) выполнялось унифицированным методом после преципитации из плазмы под действием гепарина и хлористого марганца с использованием реактивов фирмы «Lachema» (Чехия).

Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП} \text{ (ммоль/л)}$$

Определение уровня триглицеридов (ТГ) проводилось с помощью унифицированного энзиматического калориметрического метода с использованием реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Расчет индекса атерогенности (ИА) производился по формуле, предложенной Климовым Н.А.: $\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}$

Базальный уровень инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. Нормальные величины при использовании данных наборов находились в пределах 2-25 мЕ/мл.

Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мЕ/мл)} / 22,5$. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса $\text{НОМА} > 2,27$ [17].

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).

Норма QUICKI-теста $> 0,342$ [21, 177].

Рассчитывался также метаболический индекс. (МИ) Индекс рассчитывается по формуле: $МИ = [ТГ \text{ натощак (ммоль/л)} \times ГЛ \text{ натощак (ммоль/л)}] / ХС \text{ ЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)}$. На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ, равного или более 7,0 [17].

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). Небольшим повышением сывороточного креатинина считали 115-133 мкмоль/л для мужчин или 107-124 мкмоль/л для женщин. Значения креатинина выше указанных величин (>133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин) расценивали как проявления почечной недостаточности [69].

Мочевая кислота (МК) определялась унифицированным колориметрическим методом депротеинизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед» (Россия, г. Москва). Нормальные значения показателя в сыворотке крови составляли 160-400 мкмоль/л для женщин и 240-500 мкмоль/л для мужчин [35].

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. Исследовали СРПВ в сосудах эластического типа (СРПВэ), СРПВ в сосудах мышечного типа (СРПВм) и соотношение СРПВм / СРПВэ. Для определения СРПВэ производили синхронную запись сфигмограмм сонной и бедренной артерии, СРПВм – сонной и лучевой артерии. СРПВэ и СРПВм рассчитывается как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на соответствующем сегменте сосудистого русла. Проводилось определение процента парадоксальных проб по результатам пробы с реактивной гиперемией [55].

Состояние микроциркуляторного русла исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия): оценивали среднюю величину перфузии в микроциркуляторном русле в исследуемом участке за определенный промежуток времени (М), показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Kv), определяли вклад эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов. Величину изменчивости кровотока характеризовали с помощью среднеквадратического отклонения (СКО) показателя микроциркуляции [37].

Для оценки ритмических компонентов эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, дыхательного ритма использовалось соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО (Аэ/СКО, Ан/СКО, Ам/СКО, Ад/СКО), что позволяет исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, так как увеличение или

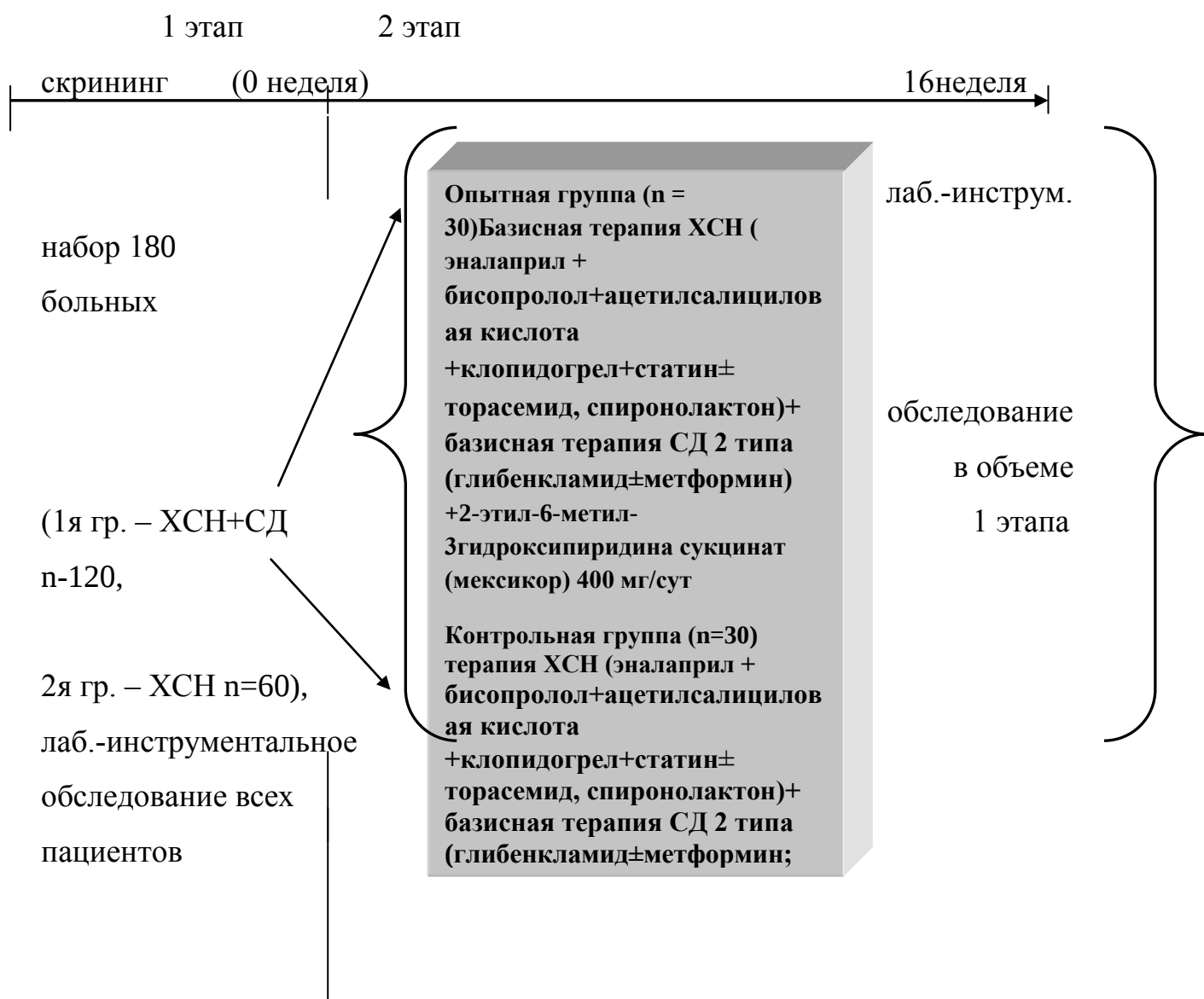
уменьшение амплитуды (А) и средней модуляции кровотока (СКО) происходит однонаправлено. Резервные возможности микроциркуляции (МКЦ) с оценкой резервного капиллярного кровотока (РКК) изучали при проведении окклюзионной пробы (ОП). Для оценки артериоловеноулярного рефлекса проводили дыхательную пробу (индекс дыхательной пробы - ИДП). Эндотелиальная дисфункция оценивалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ), который зависит от СКО, среднего уровня перфузии, амплитуды эндотелиальных колебаний и среднего уровня артериального давления. С учетом параметров МКЦ на исходной лазерной доплеровской флоурограмме и значении РКК при проведении ОП можно выявить нормальные и патологические гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ) [85].

Обработка результатов исследования, полученных в ходе первого и второго этапов (рис. 2.1.1), 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 вклада

различных параметров в формирование гепатокардиальных взаимоотношений проводился канонический анализ. Результаты представляли либо в виде таблиц, либо в виде диаграмм, либо в виде гистограмм, в зависимости от характера данных и контекста обсуждения.

Рисунок 2.1.1. – Дизайн исследования.



ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО – ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА, ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, А ТАКЖЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

3.1. Особенности клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза страдают от прогрессирующего гипоксического повреждения органов-мишеней, тканей, структурных и функциональных изменений, приводящих к метаболическим нарушениям. У больных, имеющих как ХСН, так и сопутствующий сахарный диабет 2 типа, помимо указанных, действуют и другие патофизиологические звенья, такие как изменение липидного метаболизма миокарда, высвобождение внутриклеточного кальция, инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия, нарушение функции эндотелиальных клеток, которые приводят к ухудшению прогноза у пациентов с данной комбинированной патологией, повышению сердечно-сосудистой смертности и более частым госпитализациям [104,

144]. Однако, степень влияния патогенетических факторов и формирующиеся структурно-функциональные изменения сердца, печени, гепатокардиальные взаимоотношения, а также качество жизни у больных ХСН и СД 2 типа в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Для решения данных задач в первый этап исследования было включено 180 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет с хронической сердечной недостаточностью I-III функциональных классов (ФК), перенесших инфаркт миокарда в течение последних 6-12 месяцев. В зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета [2] пациенты были разделены на две группы: I-я группа – основная (n=120) была представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [53] 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). Исходная характеристика групп представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1. - Клинико-демографическая характеристика и исходные лабораторные показатели больных, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Показатели	I группа (ХСН + СД 2 типа)	II группа (ХСН)
Число больных	120	60
Возраст, лет	$58,4 \pm 3,9$	$57,6 \pm 3,3$
Мужчины, %	38,4	41,7
Женщины, %	61,6	58,3
ФК ХСН	$1,92 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$
Инфаркт миокарда (ИМ) с з. Q/без з. Q, %	71,7/28,3	80/20

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
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
Длительность ХСН в анамнезе, лет	5,8±2,5	4,9±2,3
Длительность СД 2 типа в анамнезе, лет	5,1±1,8	-
Артериальная гипертензия, % больных	81,6	73,3
Средняя доза эналаприла, мг/сутки	15,7±3,1	16,9±4,8
Средняя доза бисопролола, мг/сутки	7,2±2,35	7,6±2,4
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сутки	102,8±4,85	115,5±8,5
Средняя доза клопидогреля, мг/сутки	75±0	75±0

Средняя доза аторвастатина, мг/сутки	20±0	20±0
Средняя доза метформина, мг/сутки	802,5±63,5	-
Средняя доза глибенкламида, мг/сутки	9,8±2,0	-
Средняя доза гликлазида МВ, мг/сутки	72±15,8	-

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

Группы больных достоверно не различались по возрасту, полу, тяжести ХСН. Все пациенты, включенные в исследование, получали сопоставимые дозировки препаратов базисной терапии ишемической болезни сердца. В течение исследования доза статинов не изменялась.

При интерпертации Миннесотского опросника максимально плохому качеству жизни соответствуют 105 баллов [179]. Качество жизни, согласно полученным результатам по данным Миннесотского опросника, значимо страдает вследствие ХСН в обеих группах больных: 73,75±5,6 балла в I группе, у больных с изолированной ХСН составляет 76,0±5 баллов ($p > 0,05$). Полученный в ходе тестирования уровень качества жизни коррелировал с результатами теста 6-минутной ходьбы в обеих группах ($r = -0,57$, $r = -0,39$ соответственно, при $p < 0,05$).

Обращает внимание, что в группе больных с ХСН и СД 2 типа качество жизни коррелировало с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,23$, при $p < 0,05$).

Таким образом, в обследуемых группах больных выявлено снижение качества жизни, сопровождающееся достоверным сокращением дистанции ТШХ. Кроме того, только у пациентов с ХСН и СД 2 типа отмечается

достоверная корреляционная взаимосвязь между качеством жизни и мочевой кислотой.

3.2. Особенности структурно – функционального состояния печени и маркеров повреждения гепатоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

У больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета происходит поражение печени как органа – мишени, связанное, с одной стороны с ишемическими повреждающими факторами, связанными с микроциркуляторными расстройствами, так и с метаболическими нарушениями, ведущими к формированию и прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени НАЖБП [139]. В настоящее время НАЖБП рассматривается не только как одно из проявлений метаболического синдрома, но и сама является предиктором последующего формирования метаболического синдрома и сахарного диабета [196].

При проведении ультразвукового исследования структуры печени было выявлено, что у 100% больных ХСН и СД 2 типа отмечались ультразвуковые признаки стеатоза печени, что является независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска и смертности [97, 187]. Размеры правой, левой и хвостатой долей печени в I группе пациентов достоверно превышали данные показатели во II группе (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1. - Ультразвуковые параметры печени у больных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатель	I группа	II группа
------------	----------	-----------

	(XCH +CD)	(XCH)
Правая доля, мм	158,4±11,7*	132,1±9,7
Левая доля, мм	58,3 ±15,5*	50,3±10,1
Хвостатая доля, мм	26,1±9,4*	20,8±4,0

Примечание: * различия достоверны между I и II группами при $p < 0,05$

В первой группе размер хвостатой доли печени коррелировал с уровнем висцерального ожирения ($r=0,24$, при $p < 0,05$) и ИМТ ($r=0,32$, при $p < 0,05$). В группе больных с изолированной XCH, несмотря на преобладающее отсутствие по результатам УЗИ признаков стеатоза печени и гепатомегалии, отмечены корреляции между размером хвостатой доли также как и в I-ой группе и висцеральным ожирением ($r=0,37$, при $p < 0,05$).

При анализе результатов распределения больных, имеющих ультразвуковые признаки стеатоза печени, согласно УЗ-классам жирового поражения печени по E. Yılmaz, было выявлено, что в I группе пациентов I А 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 отмечен в 5,9% случаев. У пациентов с изолированной XCH при наличии избыточной массы тела в 16,7% случаев были отмечены признаки IA УЗ класса стеатоза. Более выраженные структурные изменения, характеризующие начальные фиброзные изменения, в виде утолщения края печени, более «яркой» неоднородности эхогенной картины - II класс отмечен в 5,9% случаев у пациентов с XCH и СД. Тогда как у пациентов с изолированной XCH II УЗ класс изменений был диагностирован в 1,7% случаев (Рис. 3.2.1).

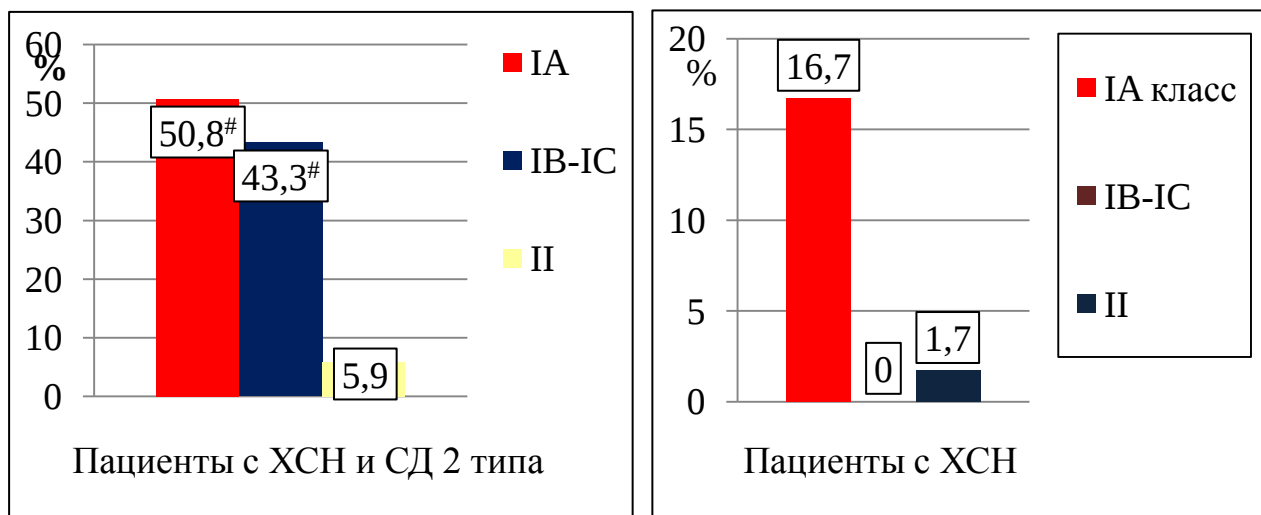


Рис. 3.2.1. Процентное распределение больных, согласно УЗ-классам жирового поражения печени по E. Yilmaz в обследуемых группах больных.

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

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.) (таблица 3.2.2; рис. 3.2.2).

Таблица 3.2.2. - Показатели маркеров повреждения гепатоцитов, а также структурно-функционального состояния печени у больных исследуемых групп

Показатель	I группа ХСН +СД	II группа ХСН
Билирубин общий, мкмоль/л	$25,7 \pm 3,1^*$	$11,5 \pm 3,4$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$6,9 \pm 2,0^*$	$4,15 \pm 1,5$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	$18,9 \pm 2,7^*$	$7,4 \pm 3,2$
Активность ГГТП, ед/л	$87,2 \pm 26,9^*$	$21,4 \pm 6,5$
Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, %	100 [#]	1,7
Активность ЩФ, ед/л	$2,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,85$

АЛТ, ед/л	85,5±13,5*	16,0±6,8
Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ	100#	6,6
АСТ, ед/л	31,5±14,8*	18,49±8,88
Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, %	20,8#	3,3
Соотношение АСТ/АЛТ	0,37±0,15	0,34±0,5
Тимоловая проба, ед.	1,73±0,9	1,78±1,3
Общий белок, г/л	67,4±5,6*	71,7±5,5
Альбумин, г/л	36,7±7,2*	41,5±5,5
ПТИ, %	82,4±10,0	83,0±6,1
Индекс стеатоза, ед.	60,9±10,3*	36,6±3,7
FLI, ед.	87,2±6,6*	36,5±16,1
NFS, ед.	-0,52±0,6*	-1,4±0,8

Примечание: FLI - индекс стеатоза печени; NFS- индекс фиброза печени;*,# различия достоверны между I и II группами при $p<0,05$.

FLI – индекс составлял 87,2±6,6 vs 36,5±16,1 ед. соответственно у больных I группы и пациентов с изолированной ХСН ($p<0,05$). Высокий показатель индекса стеатоза имеет неблагоприятную прогностическую значимость, так как жировая дистрофия печени считается независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска и смертности [97, 187].

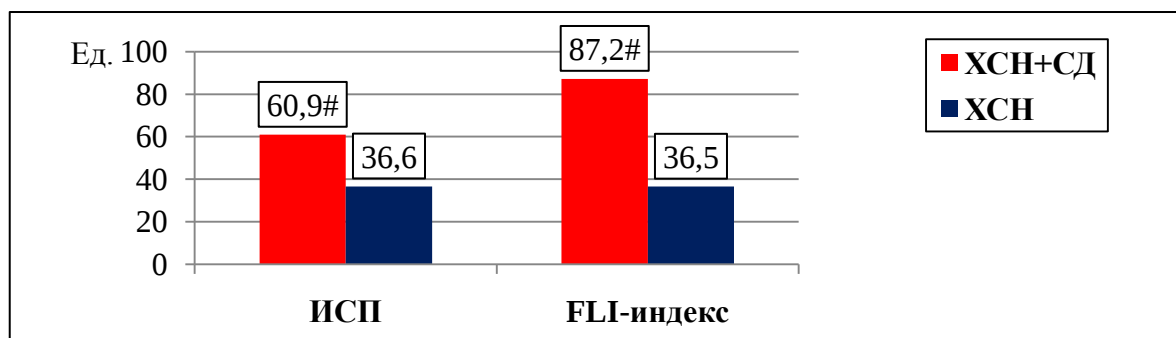


Рис.3.2.2 Структурные изменения печени по данным расчетных индексов стеатоза у пациентов исследуемых групп. Примечание: ИСП – индекс стеатоза печени; # - достоверность различий между группами ($p<0,05$).

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 ($-0,52\pm0,6$ vs $-1,4\pm0,8$ ед., соответственно в I и II группах). У пациентов ХСН и СД 2 типа 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 ($NFS=-0,34\pm0,7$); у $11,7\%$ - фиброз отсутствовал ($NFS=-2,4\pm0,5$) (рис. 3.2.3). Значимо выраженный фиброз печени (F3-F4) наблюдался у $4,2\%$ ($NFS=1,0\pm0,3$). В группе больных с изолированной ХСН фиброз отсутствовал (F0) у достоверно большего процента больных – у $66,7\%$ ($NFS=-1,9\pm0,6$); умеренно выраженный фиброз (F1-F2) был отмечен в $33,3\%$ случаев ($NFS=-0,4\pm0,59$), 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 $p<0,05$).

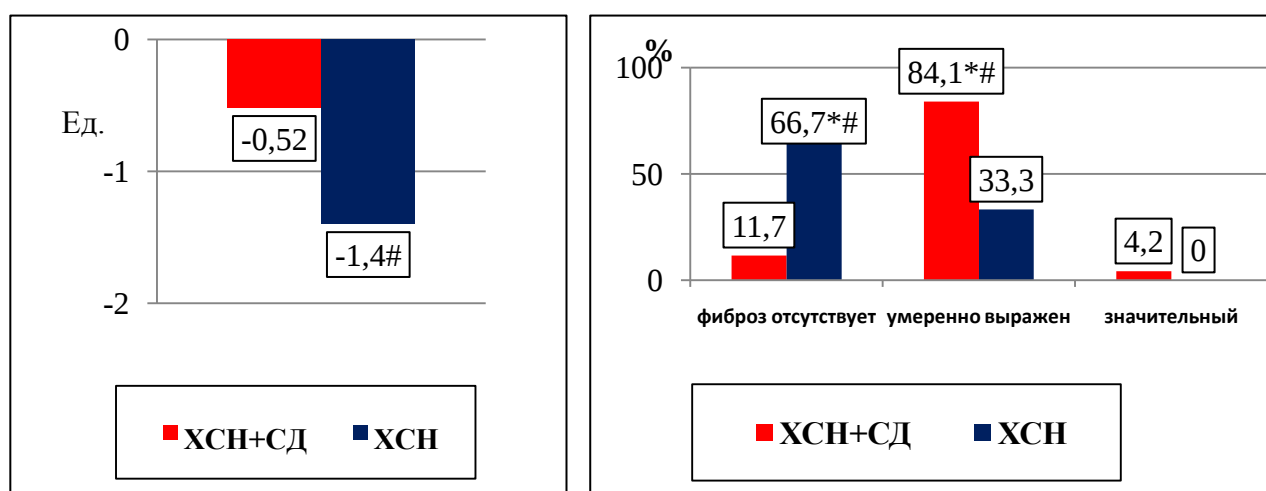


Рис.3.2.3. Структурные изменения печени по данным расчетного индекса фиброза (NFS) печени у пациентов обследуемых групп. Примечание: *, # - достоверность различий внутри и между группами ($p < 0,05$).

NFS и FLI индексы коррелировали также с уровнем качества жизни у пациентов с XCH и СД 2 типа ($r=0,40$, $r=0,56$, соответственно при $p < 0,05$).

При анализе уровня маркеров повреждения печени у больных XCH и СД 2 типа было отмечено, что в данной группе по сравнению с группой с изолированной XCH достоверно выше уровень билирубинемии ($25,7 \pm 3,1$ vs $11,5 \pm 3,4$ мкмоль/л), в том числе и фракций прямого ($6,9 \pm 2,0$ vs $4,15 \pm 1,5$ мкмоль/л) и непрямого билирубина ($18,9 \pm 2,7$ vs $7,4 \pm 3,2$ мкмоль/л) (таблица 3.2.2; рис. 3.2.4). При этом в группе больных с XCH и СД 2 типа уровень общего билирубина и прямого билирубина коррелировал с качеством жизни ($r=0,35$, $r=0,49$, соответственно при $p < 0,05$). Индекс стеатоза печени коррелировал с тимоловой пробой и непрямым билирубином ($r=0,3$, $r=0,3$, при $p < 0,05$).

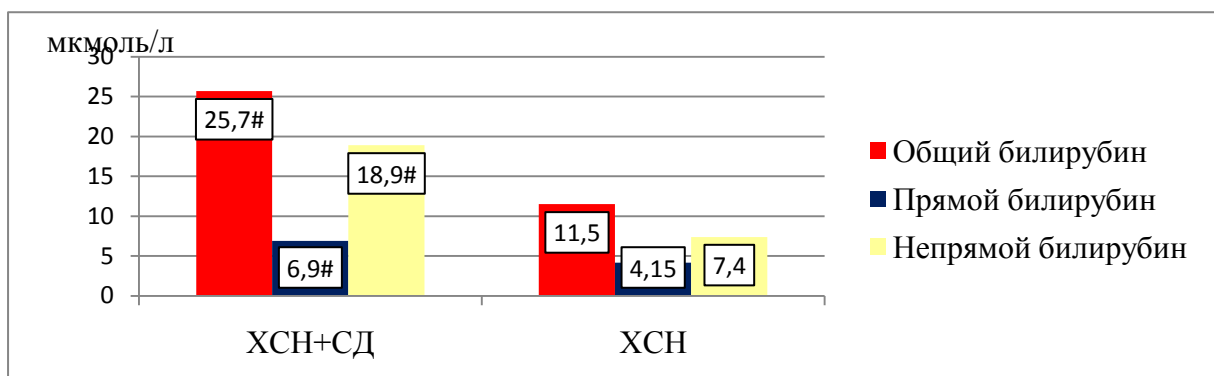


Рис. 3.2.4. Уровень общего билирубина и его фракций у больных I и II групп обследуемых пациентов. Примечание: # - достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

При оценке уровня маркеров повреждения гепатоцитов у больных основной и контрольной групп были выявлены достоверные различия в активности ГГТП ($87,2 \pm 26,9$ vs $21,4 \pm 6,5$ ед/л;), гиперферментемии ГГТП (100% vs 0%) (рис. 3.2.5), 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), проценте встречаемости гиперферментемии АЛТ (100% vs 6,6%) и АСТ (20,8% vs 3,3%) (рис. 3.2.6).

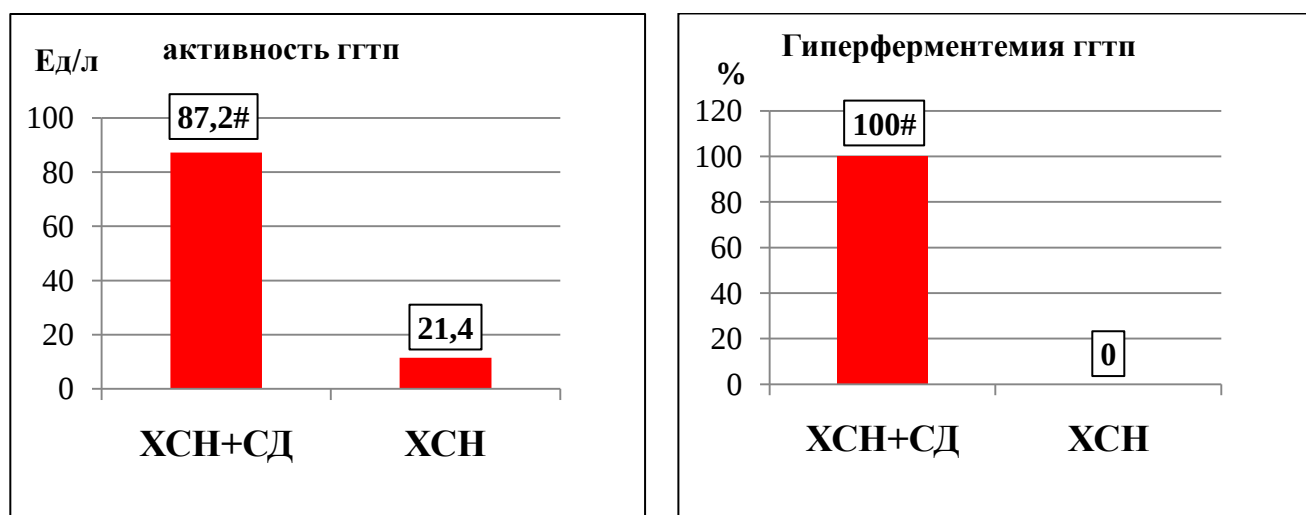


Рис.3.2.5.Уровень активности ГГТП и гиперферментемии ГГТП у пациентов обследуемых групп. Примечание: # - достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

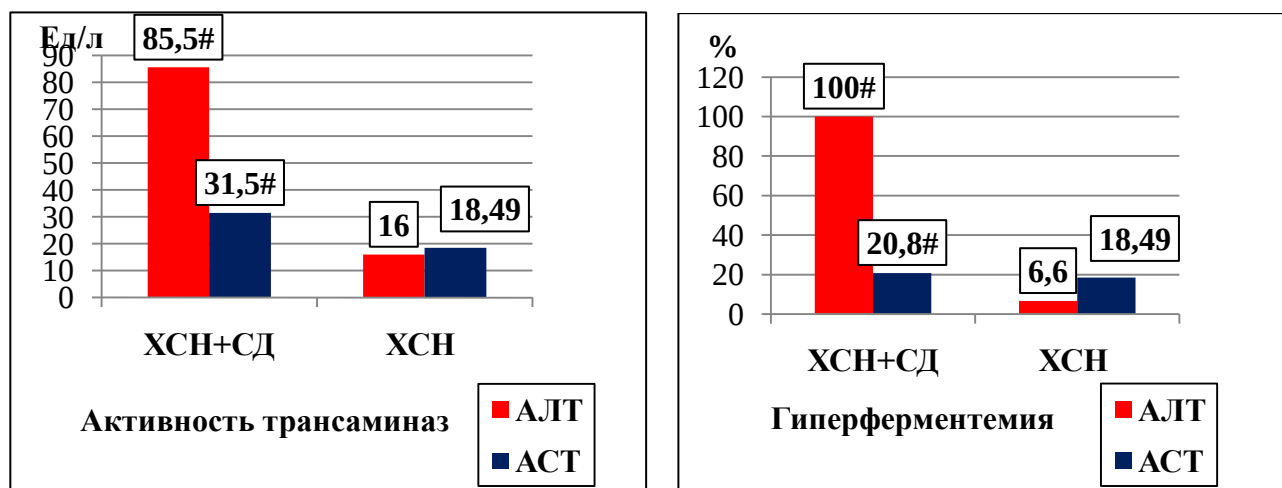


Рис.3.2.6.Маркеры повреждения гепатоцитов: уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) у больных обследуемых групп. Примечание: # - достоверность различий между группами ($p<0,05$).

В группе больных с ХСН и СД 2 типа отмечены достоверно более выраженные по сравнению с контрольной группой нарушения белкового обмена, характеризующие ухудшение функционального состояния печени. Так, уровень общего белка и альбуминов достоверно ниже в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой (рис. 3.2.7).

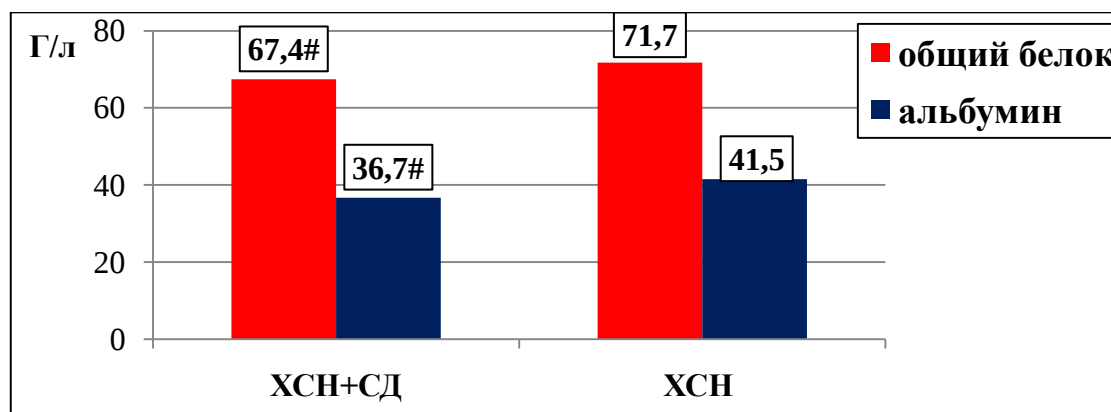


Рис.3.2.7. Показатели функционального состояния печени у больных обследуемых групп. Примечание: # - достоверность различий между группами ($p<0,05$).

В группе больных ХСН и СД 2 типа снижение уровня общего белка крови и альбуминов в основной группе сопровождалось достоверным ухудшением качества жизни согласно результатам Миннесотского

опросника ($r=-0,39$, $r=-0,38$, соответственно при $p<0,05$). Гипопротеинемия в данной группе больных сопровождалась также достоверно более низкими результатами дистанции теста шестиминутной ходьбы и высокими показателями ЧСС ($r=0,2$, $r=-0,20$, соответственно при $p<0,05$).

Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) и уровень протромбинового индекса в исследуемых группах значимо не различались.

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, нарушением белкового обмена, которые коррелировали с дистанцией ТШХ и качеством жизни.

3.3. Взаимосвязи структурно-функционального состояния печени с показателями углеводного и липидного обменов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Известно, что печень играет непосредственную роль в патогенезе метаболического синдрома в целом и его компонентов: ожирения, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам, при этом печень сама становится органом – мишенью [168]. По данным гистологических исследований отмечена корреляционная взаимосвязь между выраженностью ИР, дислипидемии и нарушений углеводного обмена и тяжестью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [105]. Ранее, в работах Kuen Cheh Yang et al.

(2016) были установлены корреляционные взаимосвязи между тяжестью НАЖБП и ультрасонографическим индексом стеатоза FLI и метаболическим синдромом, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена независимо от наличия ожирения и ИР [106].

В нашем исследовании была проведена оценка взаимосвязи структурных нарушений печени, выявляемых при ультрасонографическом исследовании и нарушениями углеводного и липидного обмена у больных с ХСН и СД 2 типа (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1. – Показатели углеводного и липидного обменов в группе больных ХСН и СД в группах с различным УЗ-классом стеатоза печени.

	IA N=61	IB- IC N=52	II N=7
ТГ	2,1±0,5	2,94±0,4*	2,73±0,3**
НОМА	6,35±1,3	6,07±1,65*	6,5±2,4
МИ	10,5±5,1	21,5±7,15	18±2,6**
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,9±0,5	6,8±0,45	6,71±0,6
ОХС, ммоль/л	5,0±0,6	5,0±0,55	4,9±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,85±0,6	2,85±0,45	2,9±0,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,18	1,01±0,16	1,05±0,16
НbA1C, %	7,2±0,3	7,05±0,4*	6,9±0,3**

Примечание: *- достоверные различия между группами IA и IB-IC; ** - достоверные различия между группами IA и II.

Нарушения липидного обмена у пациентов с ХСН и СД 2 типа проявлялись в виде гипертриглицеридемии, повышением ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП, что является важным патогенетическим фактором формирования неалкогольного стеатогепатита как прогрессирующей формы НАЖБП [119].

Отмечены положительные корреляционные взаимосвязи средней силы между ХС ЛПНП и FLI индексом ($r=0,5$; $p<0,05$); корреляции слабой силы между уровнем триглицеридов и ХС ЛПВП (таблица 5.4.1) и FLI индексом ($r=0,21$; $r=-0,2$, соответственно, все при $p<0,05$). Кроме того, более высокий индекс стеатоза FLI был статистически значимо взаимосвязан с показателем метаболического индекса (МИ) ($r=0,3$, при $p<0,05$). Обращает на себя внимание что уровень ТГ и МИ в группе пациентов с УЗ признаками IA класса были статистически значимо ниже по сравнению с IB-IC, а также с группой II УЗ-класса (рис. 3.3.1). Уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше в группе с начальными проявлениями НАЖБП, что может быть связано со сложными патофизиологическими связями и нарушениями гликемического контроля, ИР, ожирением, дислипидемией у пациентов с НАЖБП при наличии СД 2 типа.

Представляется важным факт выявления наличия положительной корреляционной взаимосвязи умеренной силы между показателем выраженности фиброза печени (NFS индекс) и МИ ($r=0,32$, при $p<0,05$).

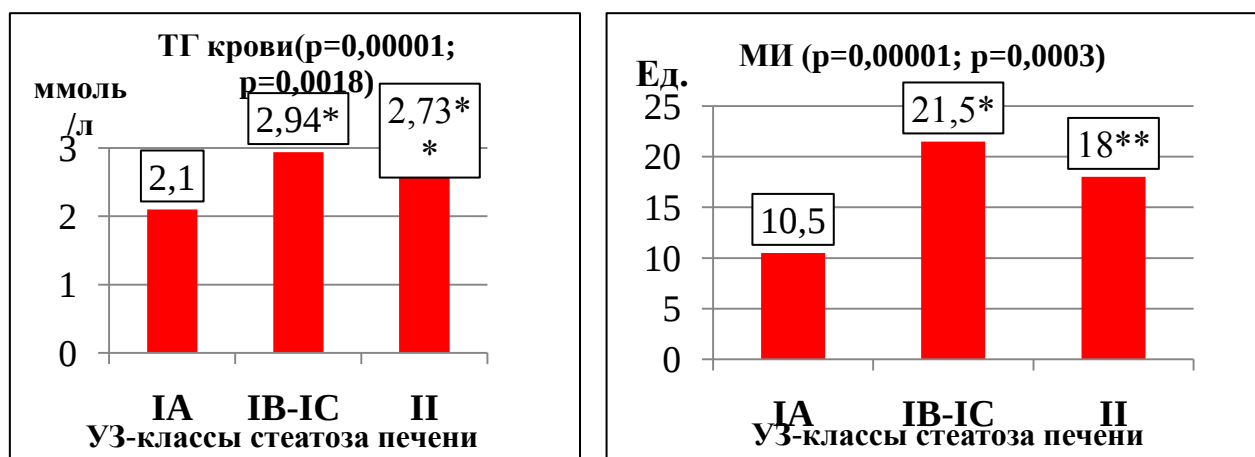


Рис.3.3.1.Взаимосвязь структурных изменений печени с показателями липидного обмена. Примечание: *- достоверные различия между группами IA и IB-IC; ** - достоверные различия между группами IA и II.

Изменения углеводного обмена у пациентов были опосредованы присутствием СД 2 типа и МС. Обращает на себя внимание, что уровень гликированного гемоглобина положительно коррелировал с высокими значениями FLI индекса ($r=0,3$, при $p<0,05$). Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимой взаимосвязи между показателями ИР и выраженностью стеатоза и фиброза печени по данным оценки индексов FLI и NFS, что, по мнению К. Kantartzis et al. (2009) [122], может опосредоваться особенностями полиморфизма гена PNPLA 3 как ключевого фактора, определяющего связь между формированием ассоциации между НАЖБП и метаболическими нарушениями, в частности - инсулинорезистентностью. Данный ген кодирует синтез белка адипонутрина, который обладает триацилглицеролгидролазной и ацилглицеролтрансацилазной активностью. Экспрессия PNPLA индуцируется инсулином и гипергликемией, уровень мРНК PNPLA3 увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных ожирением, при этом увеличение активности продукта PNPLA3 не коррелирует с инсулинорезистентностью [174].

Несмотря на то, что IA класс по данным ультразвукового исследования печени является классом с наименьшими структурными изменениями печени, выявлено, что уже в этой группе пациентов с ХСН и СД 2 типа индекс стеатоза FLI ($85,7\pm 7,1$) коррелировал с показателями ГГТП ($r=0,41$; при $p<0,05$).

У пациентов IB и IC УЗ - класса индекс фиброза NFS коррелировал с показателями щелочной фосфатазы ($r=0,3$, при $p<0,05$), а FLI индекс - с уровнем ГГТП ($r=0,35$, при $p<0,05$). Кроме того, у больных в группе с Ib – Ic УЗ-классом стеатоза печени FLI коррелировал с процентным содержанием висцерального жира ($r=0,52$, при $p<0,05$).

Таким образом, нарушения углеводного и липидного обмена, имеющие место у пациентов с ХСН и НАЖБП, коррелируют с изменениями структурного состояния печени, получаемых при проведении рутинного ультразвукографического исследования. При этом, нарастание уровня ТГ является не только маркером формирования стеатоза печени, но и предиктором развития дальнейших структурных изменений в виде нарушений архитектоники, гепатомегалии, неоднородной эхогенности и начальных признаков фиброза печени.

3.4. Особенности структурно – функционального состояния сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Всем больным обследуемых групп была выполнена эхокардиография с последующей оценкой структурно-функционального состояния сердца. Систолическая функция сердца по показателям фракции выброса (по Simpson), согласно данным эхокардиографического исследования (таблица 3.4.1), была снижена. Достоверных различий между I и II группами по данному показателю не наблюдалось. У всех больных наблюдалась гипертрофия левого желудочка.

Таблица 3.4.1 - Эхокардиографические параметры сердца в группе больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа и в группе больных с изолированной ХСН ($M \pm \sigma$)

Параметр	I группа (ХСН+СД 2 типа)	II группа (изолированная ХСН)
----------	-----------------------------	-------------------------------------

ФВ ЛЖ, %	48,3±3,8	49,8±4,2
УО, мл	77,6±16,9	77,9±12,4
КДР ЛЖ, см	5,31±0,4	5,37±0,4
КСР ЛЖ, см	3,75±0,4#	3,93±0,4
ЛП (длина), см	3,97±0,4	3,93±0,29
ЛП (ширина), см	5,5±0,39#	5,3±0,37
МЖП, см	1,10±0,09	1,08±0,08
ЗСЛЖ, см	1,11 ±0,01#	1,08±0,01
ИММЛЖ, г/м ²	125,21±5,15#	110,6±6,5
ММЛЖ, г	265,1±56,1	265,8±65,6
IVRT, мс	137,9±26,1	139,6±9,5
Е/А	1,05±0,4	0,97±0,2
DT, мс	222,3±36,0	211,8±21,4
ГЛЖ, %	100	100

Примечание: #- достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

По данным эхокардиографического исследования у больных I и II групп индекс массы миокарда левого желудочка был статистически значимо выше в I группе больных по сравнению с контрольной (125,2±5,15 vs 110,6±6,5) (рис. 3.4.1), коррелируя со снижением ХС ЛПВП и ростом метаболического индекса ($r = -0,3$, $r = 0,3$ соответственно при $p < 0,05$).

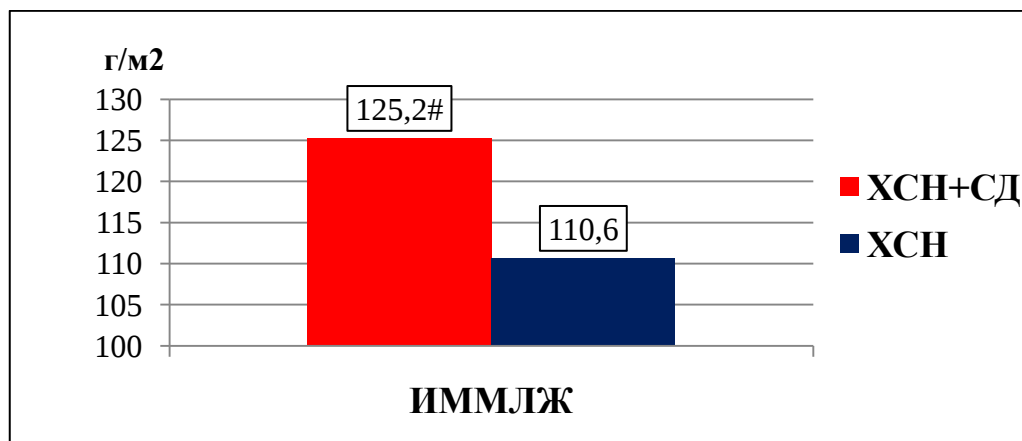


Рис.3.4.1.Уровень индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов исследуемых групп. Примечание: #- достоверные различия между группами при $p<0,05$.

В I группе пациентов встречались следующие типы ремоделирования левого желудочка: концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (55,8% и 44,2%). Таким образом, у больных с ХСН и СД 2 типа преобладали неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ (100%) 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 (рис. 3.4.2).

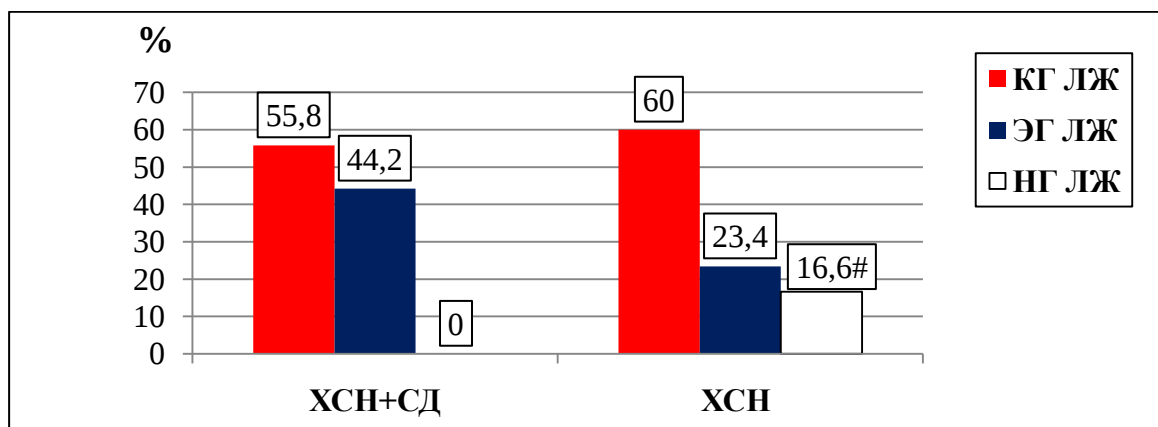


Рис.3.4.2.Частота встречаемости различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов исследуемых групп. Примечание: КГ ЛЖ- концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГ ЛЖ- эксцентрическая ГЛЖ; НГ ЛЖ-нормальная геометрия ЛЖ. #- достоверные различия между группами при $p<0,05$.

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 $p<0,05$).

У всех больных по результатам эхокардиографии присутствовала диастолическая дисфункция. При анализе распределения диастолической дисфункции по типам достоверных различий выявлено не было, так в группе с ХСН без сопутствующего СД 2 типа первый тип отмечен в 86,7%, второй тип - в 13,3%; в первой группе первый тип диастолической дисфункции наблюдался в 90%; второй тип – у 10% пациентов. Конечный систолический размер превышал нормальные значения в обеих группах больных.

ТЗСЛЖ в обеих группах больных коррелировала с ЧСС ($r=0,64$, $r=0,24$, соответственно $\text{при } p<0,05$), а в группе больных с изолированной ХСН с увеличением длины левого предсердия возрастал ФК ХСН и уменьшалась дистанция ТШХ ($r=0,62$, $r=-0,67$, $\text{при } p<0,05$).

В группе больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа при проведении корреляционного анализа отмечено, что при снижении ХС ЛПВП и росте метаболического индекса возрастает масса миокарда левого желудочка ($r=-0,3$, $r=0,3$ соответственно при $p<0,05$)

Таким образом, у пациентов с ХСН и СД 2 типа наблюдаются более прогностически неблагоприятные и выраженные структурно-функциональные изменения сердца (ИММЛЖ, неблагоприятные типы ремоделирования). Отмеченные особенности у пациентов основной группы достоверно коррелировали с изменениями липидного обмена и инсулинорезистентностью.

3.5. Гепатокардиальные взаимосвязи.

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 $p<0,05$).

В результате анализа особенностей формирования взаимоотношений между показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние сердца и показателями повреждения гепатоцита при проведении канонического анализа взаимосвязей «Гепато – Кардио» в изучаемых группах было получено 2 набора канонических функций (таблица 3.5.1.). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,61. Распределение пациентов по значениям функций этого набора приведено ниже (рис. 3.5.1; рис. 3.5.2).

Таблица 3.5.1. - Статистическая значимость и структура функций «Гепато» и «Кардио» в исследуемых группах.

		R ²		χ ²		С		р	
Набор 1		0,61		209,088		99		<0,000001	
Набор 2		0,58		144,25		80		<0,000015	
Структура функций набора 1				Структура функций набора 2					
«Гепато»		«Кардио»		«Гепато»		«Кардио»			
ГГТП	0,345	ЧСС	0,742	ГГТП	-0,215	ЧСС	-0,134		
ПТИ	-0,736	ФК ХСН	-0,507	ПТИ	-0,356	ФК ХСН	0,102		
Альбу мин	-0,477	Диаметр воротной вены (ДВВ)	-0,221	Альбу мин	-0,57	Диаметр воротной вены (ДВВ)	-0,136		
ЩФ	0,068	ФВ	-0,199	ЩФ	-0,548	ФВ	-0,431		
Билиру бин	0,388	КДР	0,0594	Билиру бин	-0,203	КДР	0,376		

Билирубин прямой	0,216	КСР	0,000032	Билирубин прямой	-0,167	КСР	0,489
Билирубин непрямо	0,378	ИММЛЖ	0,151	Билирубин непрямо	-0,175	ИММЛЖ	0,494
АЛТ	0,43	ГЛЖ	0,259	АЛТ	-0,281	ГЛЖ	0,107
АСТ	0,32	ДД	0,26	АСТ	-0,355	ДД	0,753
FLI	0,319			FLI	-0,234		
NFS	0,098			NFS	0,338		

Примечание: R^2 - коэффициент детерминации, СС – степени свободы.

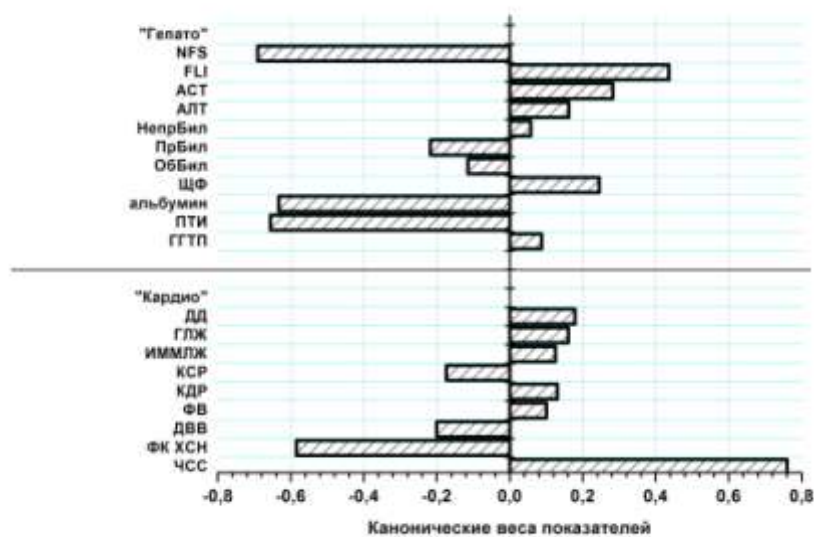


Рис.3.5.1.Относительный вклад групп показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца и печени у пациентов исследуемых групп, в набор канонических функций.

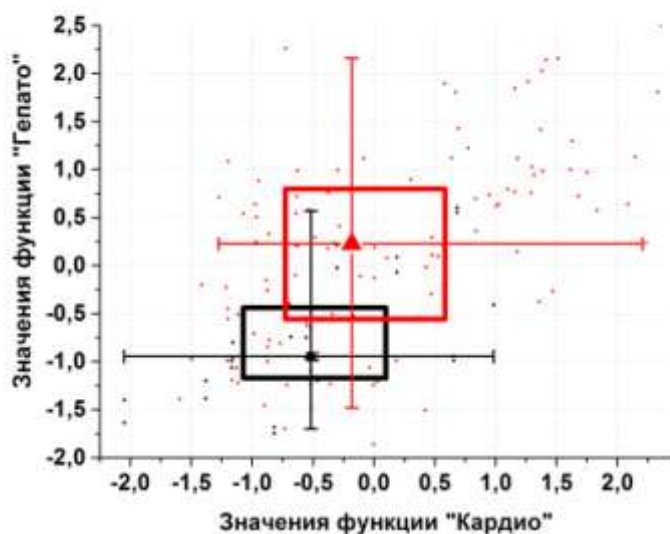


Рис.3.5.2. Анализ распределения пациентов исследуемых групп в пространстве функций «Кардио» и «Гепато». Примечание: пациенты с ХСН; пациенты с ХСН и СД 2 типа.

Проведенный канонический анализ показал, что взаимосвязи между показателями, характеризующими функцию и структуру печени, а также структурно-функциональными параметрами сердца, имеют следующие особенности. Согласно структуре функции «Кардио», ее сдвиг в стороны низких значений обусловлен преимущественно низкими значениями ФК ХСН, КСР ЛЖ, диаметра воротной вены или высокими значениями ЧСС, диастолической дисфункции и гипертрофией ЛЖ. Согласно структуре функции «Гепато», ее сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими показателями FLI-индекса, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, а также значениями NFS-индекса, низким уровнем протромбинового индекса и альбумина. Анализ распределения пациентов исследуемых групп в пространстве функций «Гепато» и «Кардио» показывает, что снижение медиальных значений функции «Гепато» в ряду «ХСН+СД – ХСН» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Кардио».

Таким образом, показано, что гепатокардиальные взаимоотношения у пациентов с ХСН и НАЖБП имеют особый характер, при котором определяющими являются индекс стеатоза (FLI), индекс фиброза (NFS), маркеры повреждения (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза, а также показатели, характеризующие функциональное состояние печени – альбумин и протромбиновый индекс.

3.6. Особенности висцерального ожирения во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием печени и маркерами повреждения гепатоцитов.

В настоящее время известно, что значительную роль в формировании инсулинорезистентности, развитии СД и сердечно-сосудистой патологии играет избыточная масса тела [202]. Кроме того, с повышением массы тела, в том числе, при достижении верхней границы нормы, увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний с последующими осложнениями [95, 194]. Считается, что ожирение приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, стимуляции симпатической нервной системы, инсулинорезистентности в сочетании с гиперинсулинемией, повышенному уровню свободных жирных кислот, повышению циркулирующего в крови лептина [26, 136]. Указанные патогенетические механизмы участвуют в повреждении органов-мишеней. Например, свободные жирные кислоты в высоком титре считаются одним из первых звеньев в формировании стеатоза печени [70]. В данном исследовании в группе больных с сочетанной патологией ХСН и СД 2 типа у 100% по данным ультразвукового исследования была обнаружена неалкогольная жировая

болезнь печени. Степень влияния ожирения, в том числе висцерального ожирения, у больных ХСН и СД 2 типа до сих пор остается недостаточно изученной.

У пациентов обеих групп наблюдаются сопоставимый уровень индекса массы тела - $32,0 \pm 5,1$ в группе с СД и ХСН, $28,4 \pm 4,0$ – в группе с изолированной ХСН. Однако, в процентном соотношении в группе больных с ХСН и СД 2 типа преобладали пациенты с I и II-III степенью ожирения – 50,8% и 25% соответственно; пациенты с избыточной массой тела составляли – 24,2%. 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.

При измерении соотношения объема талии и объема бедер (ОТ/ОБ) достоверных различий не отмечалось, так в I группе данный показатель составил $0,96 \pm 0,14$, а в группе больных с изолированной ХСН ОТ/ОБ был равен $0,91 \pm 0,03$. Анализ состава тела и процентного содержания висцерального жира проводился путем биоэлектрической импедансометрии на аппарате Omron Kadara Scan Body Composition Monitor Omron BF508.

Процент висцерального ожирения достоверно различался между группами: в I группе был равен $18,9 \pm 4,1\%$, во II группе показатель составил $9,8 \pm 2,2\%$. При анализе уровня процентного содержания висцерального жира было выявлено, что у больных с ХСН и СД 2 типа преобладали пациенты с высоким (8,3%) и очень высоким уровнем (91,7%), в то время как нормального процента не наблюдалось. Были отмечены достоверные различия по сравнению с группой больных с изолированной ХСН (рис. 3.6.1). Во II группе встречались пациенты с нормальным и с высоким уровнем висцерального жира: 46,7% и 53,3% соответственно, в то время как не наблюдалось очень высокого уровня.

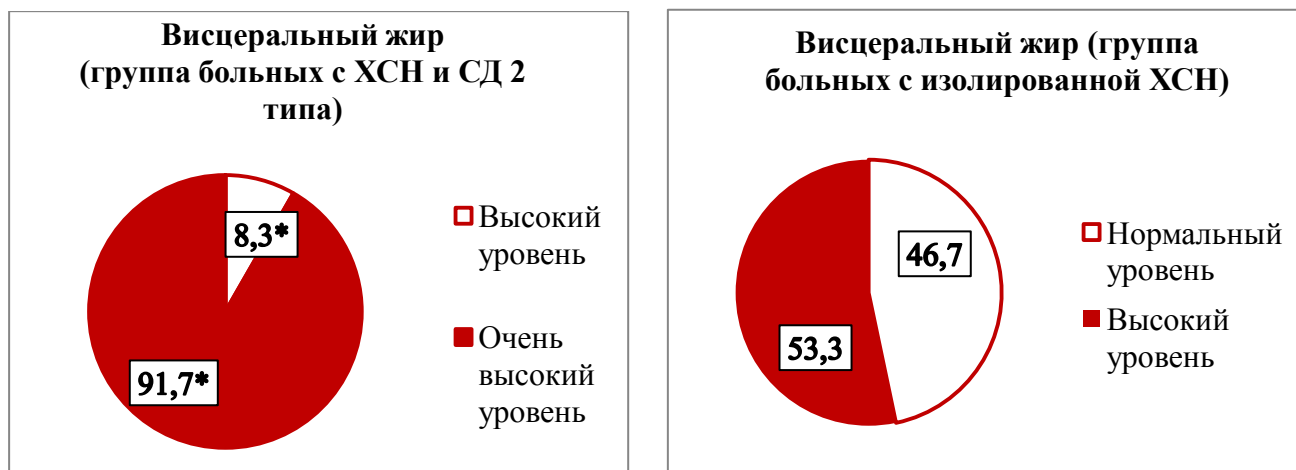


Рис.3.6.1. Оценка уровня висцерального ожирения в исследуемых группах по данным биоэлектрической импедансометрии.

Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа между показателями, характеризующими ожирение и функции печени в группе пациентов с комбинированной патологией были получены следующие результаты. ИМТ коррелировал с соотношением ОТ/ОБ ($r=0,2$, $p<0,05$), долей висцерального жира ($r=0,63$, $p<0,05$), а также с уровнем общего билирубина ($r=0,2$, $p<0,05$). Показатель веса больных коррелировал с процентной долей висцерального жира ($r=0,3$, $p<0,05$), а также уровнем общего билирубина и непрямого билирубина ($r=0,25$ и $r=0,2$ соответственно, $p<0,05$). Соотношение ОТ/ОБ коррелировало с большинством показателей, характеризующих функции печени: общим билирубином ($r=0,21$, $p<0,05$), гаммаглутамилтранспептидазой ($r=0,22$, $p<0,05$), тимоловой пробой ($r=0,22$, $p<0,05$), аспартатаминотрансферазой ($r=0,21$, $p<0,05$). Были получены и другие корреляционные связи, которые косвенно могут указывать на влияние не только степени абдоминального, но и висцерального ожирения на функциональное состояние гепатоцитов. Обращает внимание выявление корреляционных взаимосвязей 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 ($r=0,3$, $p<0,05$).

У пациентов с изолированной ХСН ИМТ коррелировал с отношением ОТ/ОБ ($r=0,64$, $p<0,05$), а также с уровнем висцерального ожирения ($r=0,5$, $p<0,05$).

Так, можно предположить, что у пациентов страдающих сочетанием ХСН и СД 2 типа, при увеличении степени ожирения, увеличения соотношения ОТ/ОБ, и особенно, висцерального ожирения, происходит ухудшение функции печени.

По данным оценки индекса ВО VAI в основной и контрольной группах было отмечено повышение его как у пациентов основной, так и контрольной группы ($4,23\pm1,3$ vs $1,69\pm0,81$). 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) (рис.3.6.2.).

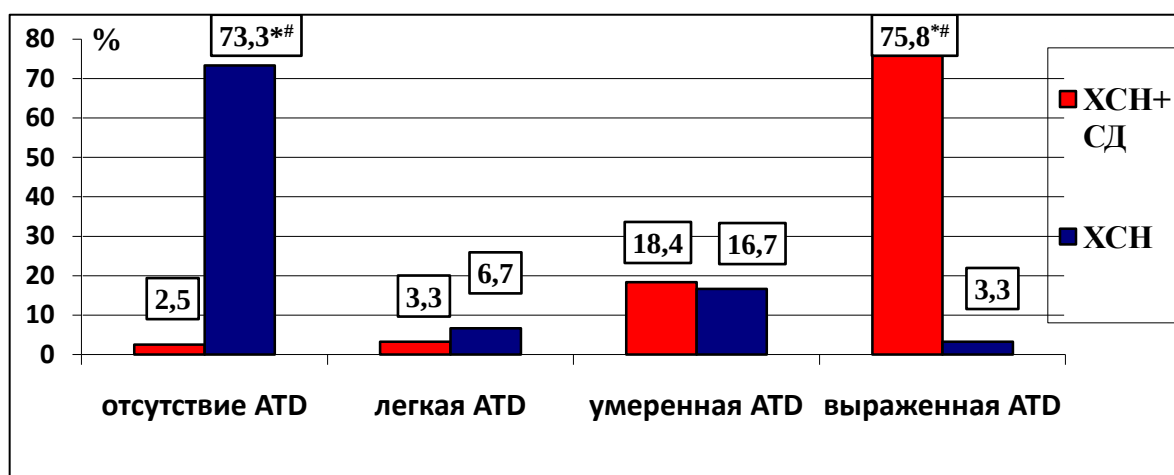


Рис.3.6.2. Распределение пациентов исследуемых групп по степени выраженности дисфункции жировой ткани (ATD). Примечание: *- достоверность различий внутри группы; # - достоверность различий между группами.

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 $p < 0,05$),

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ХСН и СД 2 типа, при увеличении степени ожирения, увеличения соотношения ОТ/ОБ, и особенно, висцерального ожирения, происходит повышение маркеров повреждения гепатоцитов.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПЕЧЕНИ

4.1. Особенности эластических свойств магистральных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Изменения сосудистой стенки как крупных, так и микроциркуляторных сосудов вследствие прогрессирования ишемии при хронической сердечной недостаточности, а также из-за метаболических нарушений, более выраженных у больных с СД, приводит к усугублению тяжести состояния больных вследствие повреждения органов – мишеней и периферических тканей в организме [64]. Снижение эластических свойств крупных артерий ведет к увеличению нагрузки на сердце и утяжелению функционального класса сердечной недостаточности. Увеличение степени жесткости артериальной стенки и дисфункция эндотелия являются предиктором раннего развития сердечно-сосудистых событий и увеличения частоты декомпенсации ХСН [15, 61].

При исходной оценке скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) было выявлено увеличение значения СРПВэ относительно возрастных норм СРПВ (для возраста 51-70 лет – СРПВэ = 8,5 м/с) в основной группе больных ($10,1 \pm 0,73$ м/сек в основной группе 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 (рис. 4.1.1).

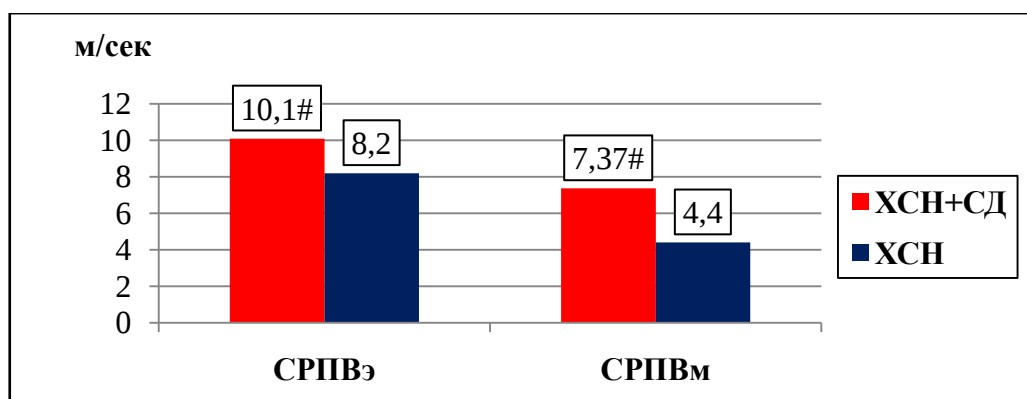


Рис. 4.1.1. Показатели СРПВ в сосудах эластического и мышечного типа у больных обследуемых групп. # - достоверность различий между группами.

При оценке скорости распространения пульсовой волны (таблица 4.1.1) по магистральным артериям в обеих группах выявлено увеличение скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) по сравнению с показателями в артериях мышечного типа (СРПВм).

Таблица 4.1.1. - Эластические свойства магистральных артерий больных, включенных в исследование ($M \pm \sigma$).

Показатели	I группа больных (ХСН+СД)	II группа больных (ХСН)	$\Delta \%$	P
СРПВэ, м/с	$10,1 \pm 0,73$	$8,2 \pm 1,1$	18,8	$p < 0,05$

СРПВ _м , м/с	7,3±0,53	6,9±0,84	5,5	p<0,05
СРПВ _м (проба), м/с	7,3±0,7	7,09±0,8	2,9	p>0.05
СРПВ _м /СРПВ _э	0,72±0,07	0,85±0,07	-15,2	p<0.05
Число парадоксальных проб, %	65	63,3	2,6	p>0.05

Примечание: p - достоверность различий между группами.

При оценке СРПВ в артериях эластического типа при ХСН ФК II-III в I группе больных СРПВ_э составляла 10,7±0,7 м/с vs 7,8±0,8 м/с во 2-й группе (p<0,05). Различия СРПВ_э при ХСН ФК I также были достоверными: 8,8±0,98 м/с в группе больных ХСН и СД 2 типа vs 7,5±0,8 м/с в группе больных ХСН без нарушений углеводного обмена. Эти данные говорят о более неблагоприятном прогнозе для больных ХСН и СД 2 типа, так как повышение СРПВ в артериях эластического типа ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности и повышенным риском повторного инфаркта и развития инсульта [4, 101, 146].

При исследовании показателя СРПВ_м были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами. СРПВ_м в группе с сочетанной патологией была выше по сравнению с группой контроля (7,37±0,53 vs 6,9±0,84, при p<0,05). СРПВ в сосудах мышечного типа также различается в зависимости от степени тяжести ХСН. При ХСН ФК I СРПВ_м зарегистрирована на уровне 7,0±0,6 м/с в группе больных с нарушением углеводного обмена vs 6,8±0,7 м/с во 2-й группе (p>0,05); при ФК II-III

7,8±0,5 м/с vs 7,0±0,8 м/с соответственно в 1-й и 2-й группах пациентов ($p<0,05$).

Отношение СРПВ_м/СРПВ_э в обеих группах менее 1,0, что свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки (Отношение СРПВ_м/СРПВ_э в норме 1,1-1,3). Более выражено снижено СРПВ_м/СРПВ_э в первой группе по сравнению с показателем в группе больных без СД: 0,72±0,07 vs 0,85±0,07. При сравнении полученных показателей СРПВ_э с индивидуально рассчитанной нормой в 1-й группе больных процент превышения нормального уровня СРПВ_э составил 91,6% vs 83,3% во 2-й группе ($p>0,05$). При сравнении СРПВ_м с индивидуально рассчитанной нормой в группе больных ХСН с СД 2 типа доля превышения нормального показателя составила 54,2% vs 33,3% ($p<0,05$) в группе больных с изолированной ХСН.

Для регистрации наличия эндотелиальной дисфункции при проведении окклюзионной пробы, были получены следующие результаты. Согласно проценту парадоксальных проб в обеих группах наблюдался высокий процент встречаемости эндотелиальной дисфункции, однако достоверных различий между группами выявлено не было: 65 vs 63,3% ($p<0,05$).

Таким образом, в обеих группах обследуемых пациентов отмечено снижение эластических свойств магистральных артерий, однако в большей степени выраженное повышение жесткости выявлено в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН.

4.2. Особенности показателей микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Возникновение нарушений на уровне микроциркуляторного звена могут быть обусловлены как гемодинамическими расстройствами [38], так и патологическими изменениями углеводного и липидного обменов у больных ХСН и СД 2 типа [83, 175].

Для оценки состояния МКЦ русла проводился анализ встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции (рис. 4.2.1). При изучении ГТМ в группе больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению со II-й группой достоверно чаще встречались патологические типы микроциркуляции. Так, в основной группе больных, нормоциркуляторный тип выявлен в 26,6 % vs 36,7% во второй группе ($p < 0,05$). Доля спастического типа МКЦ в I-й группе больных составила 40,1% vs 23,3% в группе контроля ($p < 0,05$); гиперемического типа 33,3% vs 40% во 2-й группе ($p < 0,05$).

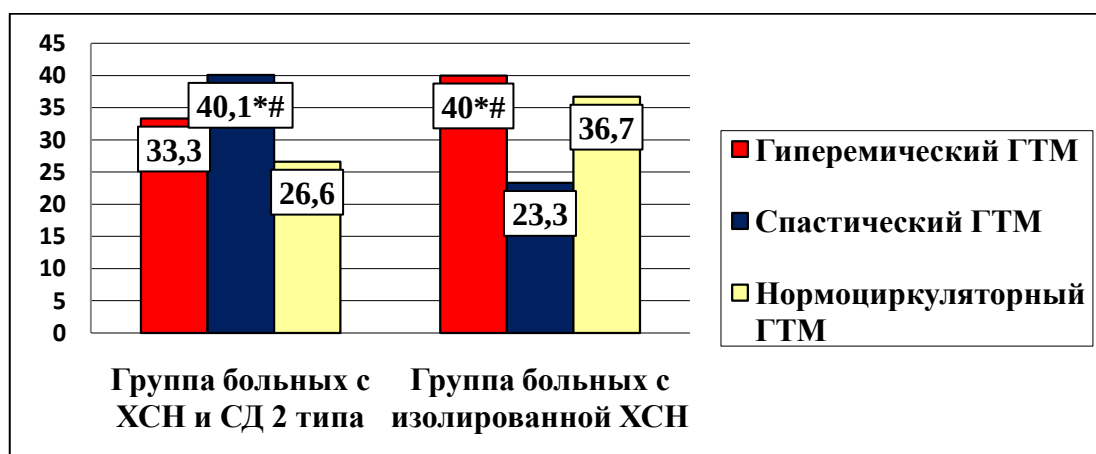


Рис.4.2.1.Распределение больных согласно гемодинамическим типам микроциркуляции. Примечание: *, #- достоверность различий внутри и между группами.

У больных ХСН без сопутствующего СД 2 типа как при гиперемическом так и при спастическом ГТМ выявлены достоверно более высокие показатели РКК и ИДП. Так, при гиперемическом типе микроциркуляции РКК было выше во 2-й группе на 10,9%, а ИДП на 14,8%. При спастическом типе микроциркуляции РКК и ИДП в 1-й группе превышал показатели в группе пациентов без сопутствующего СД 2 типа на 8,2% и 25,6% соответственно. Кроме того, РКК был достоверно выше в 1-й группе пациентов при спастическом типе МКЦ, по сравнению с двумя другими типами МКЦ, что говорит о спазме приносящих микрососудов. Достоверно более низкие показатели РКК и ИДП при патологических типах микроциркуляции в группе с сопутствующим СД по сравнению с группой больных с изолированной ХСН могут быть связаны с уменьшением у них Ам как при гиперемическом, так и при спастическом ГТМ, что может свидетельствовать о застойных явлениях в венах, уменьшении нутритивного кровотока. Кроме того, выявлено уменьшение эндотелиального компонента на 28,6% при гиперемическом и на 6,5% при спастическом ГТМ при наличии у пациентов СД 2 типа, что косвенно может говорить об эндотелиальной дисфункции и уменьшении вазодилатирующей способности эндотелия. При спастическом ГТМ более высокие уровни Аэ/СКО по сравнению с гиперемическим ГТМ могут свидетельствовать о чрезмерном перенапряжении данного регуляторного механизма тонуса сосудистой стенки ($0,58 \pm 0,03$ vs $0,62 \pm 0,06$ перф. ед., соответственно в I и II группах).

Анализ компонентов, отражающих формирование ГТМ (таблица 4.2.1), при гиперемическом ГТМ 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 при закрытии прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле (рис. 4.2.2). Высокий уровень нутритивной перфузии – показателя М нутритивная - при данном типе МКЦ по сравнению с другими ГТМ является отражением застойного полнокровия тканей. Достоверные различия в показателе ЭЗКТ характеризуют чрезмерное перенапряжение в секреторной работе эндотелия у больных ХСН и СД. Показатель шунтирования (ПШ) в основной группе больных выше по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

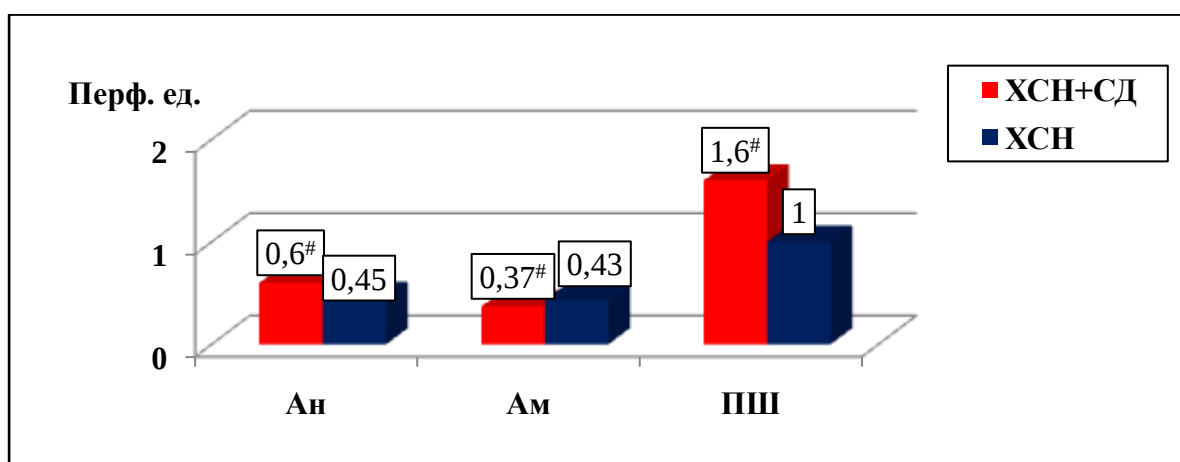


Рис.4.2.2.Показатели, характеризующие микрокровооток при гиперемическом гемодинамическом типе микроциркуляции у пациентов исследуемых групп. Примечание: [#]- достоверность различий между группами.

При спастическом типе МКЦ амплитуда нейрогенных колебаний у больных 1-й группы также превышала значения Ан в группе контроля на 17%. Достоверно более низкие показатели М и ПМ, также Kv и РКК по сравнению с пациентами с изолированной ХСН характеризуют низкий уровень кровоснабжения тканей, а также низкую изменчивость кровотока в ответ на стрессовые условия (рис. 4.2.3). Уровень Ад и Аэ при данном типе ГТМ у больных с сочетанной патологией косвенно характеризует достоверно более выраженную эндотелиальную дисфункцию по сравнению с пациентами с изолированной ХСН.

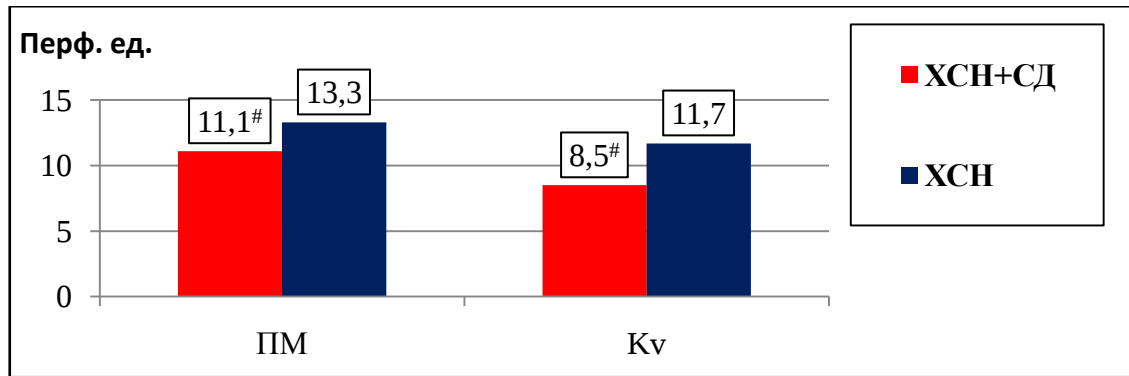


Рис.4.2.3. Показатели, характеризующие микрокровооток при спастическом гемодинамическом типе микроциркуляции у больных обследуемых групп. Примечание: [#] - достоверность различий между группами.

Обращает внимание, что у больных с ХСН и СД 2 типа уже при нормоциркуляторном типе ГТМ более напряжены все виды регуляторных систем микроциркуляторного русла: показатели Ан, Ад.

При этом наблюдаются начальные явления эндотелиальной дисфункции – достоверно более низкая Аэ и ухудшение нутритивного кровотока, которые сопровождаются сбросом крови в обходные анастомозы.

Таблица 4.2.1. - Характеристика гемодинамических типов микроциркуляции и показателей, характеризующих перфузию тканей ($M \pm \sigma$)

Показатели		1-я группа (основная) (ХСН + СД 2 типа) N=120	2-я группа (контрольная) (ХСН) N=30
Гиперемический тип МЦ	М, перф. ед.	28,2±3,9	29,4±2,7
	ПМ, перф. ед.	30,9±3,7	31,5±3,1

	Kv	8,7±2,1*	7,15±0,8
	Ан/СКО, перф. ед.	0,6±0,05*	0,45±0,04
	Ам/СКО, перф. ед.	0,37±0,02*	0,43±0,03
	Аэ/СКО, перф. ед.	0,3±0,04*	0,42±0,04
	Ад/СКО, перф. ед.	0,38±0,03	0,36±0,05
	ИДП, %	48,3±3,8*	56,0±3,1
	РКК, %	96,8±4,3*	108,6±3,6
	ЭЗКТ	13,48±3,3*	8,9±1,5
	ПШ, ед.	1,6±0,2*	1,0±0,08
	М нутритивн ая, ед.	17,8±4,2*	27,0±4,3
Спастический МЦ	тип		
	М, перф. ед.	10,15±1,9*	11,7±2,3
	ПМ, перф. ед.	11,1±1,9*	13,3±1,6
	Kv	8,5±2,5*	11,7±1,1
	Ан/СКО, перф. ед.	0,48±0,04*	0,4±0,06
	Ам/СКО, перф. ед.	0,39±0,05	0,4±0,07
	Аэ/СКО,	0,58±0,03*	0,62±0,06

	перф. ед.		
	Ад/СКО, перф. ед.	0,52±0,03*	0,48±0,05
	ИДП, %	48±6,3*	64,5±4,6
	РКК, %	215,5±8,4*	234,8±11,8
	ЭЗКТ	15,6±4,2	17±4,3
	ПШ, ед.	1,2±0,3	1,0±0,3
	М нутритивн ая, ед.	8,9±3,1*	12,4±5,6
Нормоциркуляторный тип МЦ	М, перф. ед.	16,6±2,5	17,5±3,8
	ПМ, перф.ед.	17,7±2,7	18,8±2,7
	Кv	6,2±0,6*	7,1±0,3
	Ан/СКО, перф. ед.	0,56±0,06	0,52±0,03
	Ам/СКО, перф. ед.	0,35±0,05*	0,42±0,04
	Аэ/СКО, перф. ед.	0,43±0,05*	0,48±0,03
	Ад/СКО, перф. ед.	0,47±0,05*	0,4±0,03
	ИДП, %	48,8±4,0	50,5±4,9
	РКК, %	142,5±15,6	150±12,3
	ЭЗКТ	16,5± 4,7	16,2±4,0

	ПШ, ед.	1,6±0,4*	1,25±0,2
	М нутритивн ая, ед.	11,4±4,1*	14,8±5,9

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p<0,05$); ПМ – показатель микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации; Ан – амплитуда нейрогенных колебаний; Ам – амплитуда миогенных колебаний; Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний; ИДП – индекс дыхательной пробы; РКК – резерв кровотока; МЦ – микроциркуляция; ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса.

Таким образом, у больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН наблюдаются достоверно более выраженные нарушения на уровне микроциркуляторного звена кровотока, которые и на ранних стадиях изменений микрокровоотока начинают проявляться в ухудшении питания тканей, сбросе крови в анастомозы, прогрессировании эндотелиальной дисфункции.

4.3. Особенности взаимосвязи структурно-функционального состояния сердца и эластических свойств магистральных артерий, а также изменения показателей микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

При проведении корреляционного анализа были обнаружены достоверные взаимосвязи, характеризующие особенности кардиоангиальных взаимоотношений у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

У больных с ХСН и СД 2 типа при гиперемическом ГТМ СРПВм в крупных сосудах коррелирует с размером МЖП по данным эхокардиографии ($r=0,35$, при $p<0,05$). В микроциркуляторном русле застой крови и ишемизация тканей, проявляющиеся в повышении Ад в данной группе больных коррелирует с КСР ($r=0,32$, при $p<0,05$).

При нормоциркуляторном ГТМ у больных с сочетанием ХСН и СД 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 $p<0,05$).

При спастическом ГТМ у больных с ХСН и СД 2 типа снижение фракции выброса левого желудочка достоверно взаимосвязано с уровнем резервного капиллярного кровотока ($r=0,33$, при $p<0,05$). КСР коррелирует с показателем СРПВ по артериям эластического типа ($r=0,32$, при $p<0,05$).

Таким образом, у больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа нарушения микроциркуляции и снижение эластических свойств магистральных сосудов тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием сердца, что проявляется в утяжелении ФК ХСН, снижении дистанции ТШХ, потерей резервных способностей МКЦ вследствие эндотелиальной дисфункции, активизации артериовенулярных анастомозов и снижении питающего – нутритивного – кровотока.

4.4. Взаимосвязи структурно-функционального состояния печени и изменения показателей жесткости магистральных артерий, а также микроциркуляции и эндотелиальной функции у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

У больных с изолированной ХСН даже при отсутствии выраженных структурных изменений в печени по данным УЗИ и расчетных индексов стеатоза и фиброза печени, были отмечены корреляционные взаимосвязи структурно-функционального состояния печени и эластических свойств магистральных сосудов, а также состояния микроциркуляции. Так, увеличение СРПВэ и СРПВм коррелировало с расчетным индексом NFS ($r=0,41$, $r=0,41$, соответственно при $p<0,05$). Кроме того, рост NFS был статистически достоверно взаимосвязан с динамикой показателя СРПВм (проба) ($r=0,40$, при $p<0,05$). Функциональное состояние печени тесно взаимосвязано с микроциркуляторными расстройствами даже в отсутствие сахарного диабета. Повышение уровня прямого билирубина в крови коррелировало с ростом показателя шунтирования, то есть сбросом крови в обходные пути, что соответственно ухудшает нутритивный кровоток и уменьшает перфузию - средний уровень показателя микроциркуляции ($r=0,47$, $r=-0,51$, $r=-0,42$, соответственно при $p<0,05$). Кроме того, найдены достоверные корреляции, свидетельствующие о взаимосвязи между жесткостью магистральных сосудов и показателями белкового обмена. Так, СРПВэ, СРПВм и СРПВм (проба) коррелируют с протеинемией ($r=-0,42$, $r=-0,57$, $r=-0,56$, при $p<0,05$), а СРПВм имеет достоверную взаимосвязь с альбуминемией ($r=-0,42$, при $p<0,05$).

У больных с ХСН и сопутствующим СД 2 типа при гиперемическом ГТМ были выявлены корреляции уровня тимоловой пробы и снижения микроперфузии, показателей микроциркуляции и ослабленного миогенного тонуса ($r=-0,49$, $r=-0,47$, $r=-0,47$ соответственно, все при

$p < 0,05$). При спастическом ГТМ отмечены корреляционные взаимосвязи между уровнем тимоловой пробы и сниженным нейрогенный тонусом ($r = -0,3$, при $p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что уровень гаммаглутамилтранспептидазы коррелировал со снижением нутритивного кровотока ($r = -0,56$, при $p < 0,05$) и увеличением показателя шунтирования ($r = 0,56$, при $p < 0,05$) даже у больных с нормоциркуляторным ГТМ. Подобные взаимосвязи отмечены и при гиперемическом ГТМ ($r = -0,41$, при $p < 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы коррелировал с увеличением показателя шунтирования ($r = 0,48$, $p < 0,05$), снижением перфузии ($r = -0,37$, $p < 0,05$) и нутритивного кровотока ($r = -0,56$, $p < 0,05$) при нормоциркуляторном ГТМ. При гиперемическом ГТМ повышение ЩФ было достоверно взаимосвязано с ухудшением нутритивного кровотока ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и снижением показателя микроциркуляции ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

У больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа при нормоциркуляторном ГТМ были отмечены также корреляционные взаимосвязи с показателями жесткости магистральных сосудов: СРПВ в сосудах мышечного типа и гипербилирубинемией ($r = 0,36$, при $p < 0,05$), а также и показателя СРПВм (проба) и уровнем прямого билирубина крови ($r = 0,46$, при $p < 0,05$). При самом неблагоприятном типе ГТМ [19] – спастическом - выявлены корреляции между СРПВм (проба) и расчетным индексом NFS ($r = 0,37$, при $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХСН и СД 2 типа установлено значимое ухудшение функционального состояния печени даже при начальных нарушениях МКЦ, отмечены тесные взаимосвязи между показателями, характеризующими снижение перфузии, ухудшение нутритивного кровотока, активизацией шунтового кровообращения и ростом активности ГГТП, ЩФ, повышением ТП, а также между

жесткостными показателями в магистральных сосудах и билирубинемией и индексом фиброза.

4.5. Взаимосвязи эластических свойств магистральных артерий, а также нарушений микроциркуляции с показателями углеводного и липидного обменов и инсулинорезистентности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

При анализе взаимосвязей эластических свойств артерий и показателей углеводного, липидного обменов и инсулинорезистентности было выявлено, что как у больных и изолированной ХСН, так и у больных с сочетанной патологией СРПВ по сосудам эластического типа коррелирует уровнем ХС ЛПНП ($r=0,52$, $r=0,36$, соответственно при $p<0,05$). Однако у больных при отсутствии СД 2 типа более заметно достоверное влияние дислипидемии на жесткостные свойства магистральных сосудов. Так, СРПВэ и СРПВм коррелируют с уровнем холестерина ($r=0,53$, $r=0,64$, соответственно при $p<0,05$), гипертриглицеридемией ($r=0,68$, $r=0,62$, соответственно при $p<0,05$), а СРПВм – с показателем ХС ЛПНП и протеинемией ($r=0,66$, $r=-0,57$, соответственно при $p<0,05$). Кроме того, у больных с изолированной ХСН размер проб – СРПВм (проба) – коррелировал с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и ХС ЛПНП ($r=0,57$, $r=0,58$, $r=0,61$, соответственно при $p<0,05$).

Оценивая взаимосвязи показателей, характеризующих микроциркуляторное русло, с расстройствами углеводного и липидного

обменов, были выявлены особенности, присущие различным гемодинамическим типам МКЦ. При оценке показателей, характеризующих инсулинорезистентность при каждом конкретном типе микроциркуляции, было отмечено, что индекс НОМА в группе больных ХСН и СД 2 типа был выше у пациентов с гиперемическим ($6,25 \pm 2,1$ ед.) и спастическим типом МКЦ ($6,0 \pm 2,3$ ед.) по сравнению с пациентами с нормоциркуляторным типом МКЦ ($5,9 \pm 1,5$ ед), однако различия были статистически недостоверны. У пациентов 2-й группы при патологических типах МКЦ индекс НОМА на 36,3% был достоверно выше в сравнении с пациентами с нормоциркуляторным типом МКЦ ($p < 0,05$). Достоверных различий в уровне глюкозы крови и триглицеридемии внутри групп выявлено не было.

Были отмечены достоверные различия между уровнем инсулинемии у пациентов с ХСН и гиперемическим ($22,3 \pm 6,4$ мкЕд/мл) и спастическим типом ($20,8 \pm 7,3$ мкЕд/мл) МКЦ при наличии СД 2 типа по сравнению с пациентами с нормоциркуляторным типом ($19,1 \pm 4,8$ мкЕд/мл) МКЦ – базальный инсулин был выше на 14,5% и 8% соответственно.

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. Также при нормоциркуляторном типе микроциркуляции в первой группе больных отмечены корреляционные взаимосвязи между увеличением амплитуды нейрогенных колебаний, а также отношения Ан/СКО и индексом НОМА ($r=0,47$, и $r=0,55$ соответственно, при $p < 0,05$), что показывает увеличение сброса крови в артерио-венозные анастомозы при росте инсулинорезистентности. Повышение индекса НОМА также

коррелировало со снижением М ($r=-0,37$, при $p<0,05$) и ПМ ($r=-0,38$, при $p<0,05$), что при этом типе МКЦ может свидетельствовать об ухудшении кровоснабжения тканей на фоне компенсаторного усиления эндотелиальной секреции оксида азота, что подтверждается корреляционной связью между ЭЗКТ и индексом НОМА ($r=0,44$ при $p<0,05$). Были отмечены и другие корреляции, свидетельствующие о роли ИР в нарастании дисфункции эндотелия и ухудшении перфузии: индекс НОМА коррелирует со снижением Аэ/СКО ($r=-0,43$, при $p<0,05$), а 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 ХСН и СД 2 типа отмечена слабая корреляционная зависимость между ростом показателя метаболического индекса и увеличением отношения Ам/СКО ($r=0,21$, при $p<0,05$), что может косвенно указывать на влияние дислипидемии на состояние тонуса сфинктеров прекапиллярного звена МКЦ. Влияние нарушений липидного обмена на уровень микроциркуляторных расстройств отражается также во взаимосвязи высокой триглицеридемии и снижения ПМ ($r=-0,5$ при $p<0,05$) и М ($r=-0,49$ 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 $p<0,05$). Кроме того, повышение ПМ и М коррелировало с повышением гликозилированного гемоглобина и инсулинемии ($r=0,44$ и $r=0,39$, при $p<0,05$). В данном случае это может объясняться застойным полнокровием в периферических тканях, которое появляется при данном типе МКЦ. Рост значений показателя Аэ/СКО коррелировал с повышением гликозилированного гемоглобина ($r=0,48$, при

$p < 0,05$), что может свидетельствовать о расширении сосудов и застойных явлениях в венах, а также эндотелиальной дисфункцией, что подтверждается корреляционной связью между ЭЗКТ и гликозилированным гемоглобином ($r = -0,46$, при $p < 0,05$) и гликемией крови ($r = -0,33$, при $p < 0,05$). Рост индекса НОМА также коррелировал с увеличением отношения Аэ/СКО ($r = 0,33$, при $p < 0,05$) и увеличением индекса дыхательной пробы ИДП ($r = 0,33$, при $p < 0,05$), что может свидетельствовать об увеличении напряженности как активных, так и пассивных механизмов регуляторных систем при формировании этого типа МКЦ. У больных ХСН и СД 2 типа при гиперемическом типе МКЦ увеличение индекса НОМА также коррелировало с уменьшением РКК ($r = -0,45$, при $p < 0,05$) и ростом вклада эндотелиального компонента (Аэ) в тонус сосудов ($r = 0,32$, при $p < 0,05$). Таким образом, несмотря на увеличение притока крови по артериолам, периферический кровоток ухудшается, что, по-видимому, связано с прогрессирующим нарушением функции эндотелия вследствие гликирования белков и окислительного стресса, что проявляется в увеличении роли эндотелиального компонента тонуса и ухудшении резервного кровотока.

У пациентов с изолированной ХСН при нормоциркуляторном и гиперемическом типах микроциркуляции достоверных корреляционных зависимостей между показателями МКЦ и ИР выявлено не было. Однако, при нормоциркуляторном ГТМ при росте метаболического индекса достоверно возрастает амплитуда нейрогенных колебаний (Ан), что может свидетельствовать о начале активации шунтового кровообращения ($r = 0,70$, при $p < 0,05$).

При спастическом типе МКЦ у больных с сочетанием ХСН и СД отмечены достоверные корреляции повышения индекса НОМА с повышением показателя шунтирования ($r = 0,2$, при $p < 0,05$). Данные

взаимосвязи могут указывать на прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, сопровождающуюся уменьшением нутритивного кровотока при сбросе крови через артерио-венозные шунты. На развитие эндотелиальной дисфункции также указывает снижение Аэ/СКО, коррелирующее с повышением гликемии ($r=-0,43$ при $p<0,05$) (рис. 4.5.1).

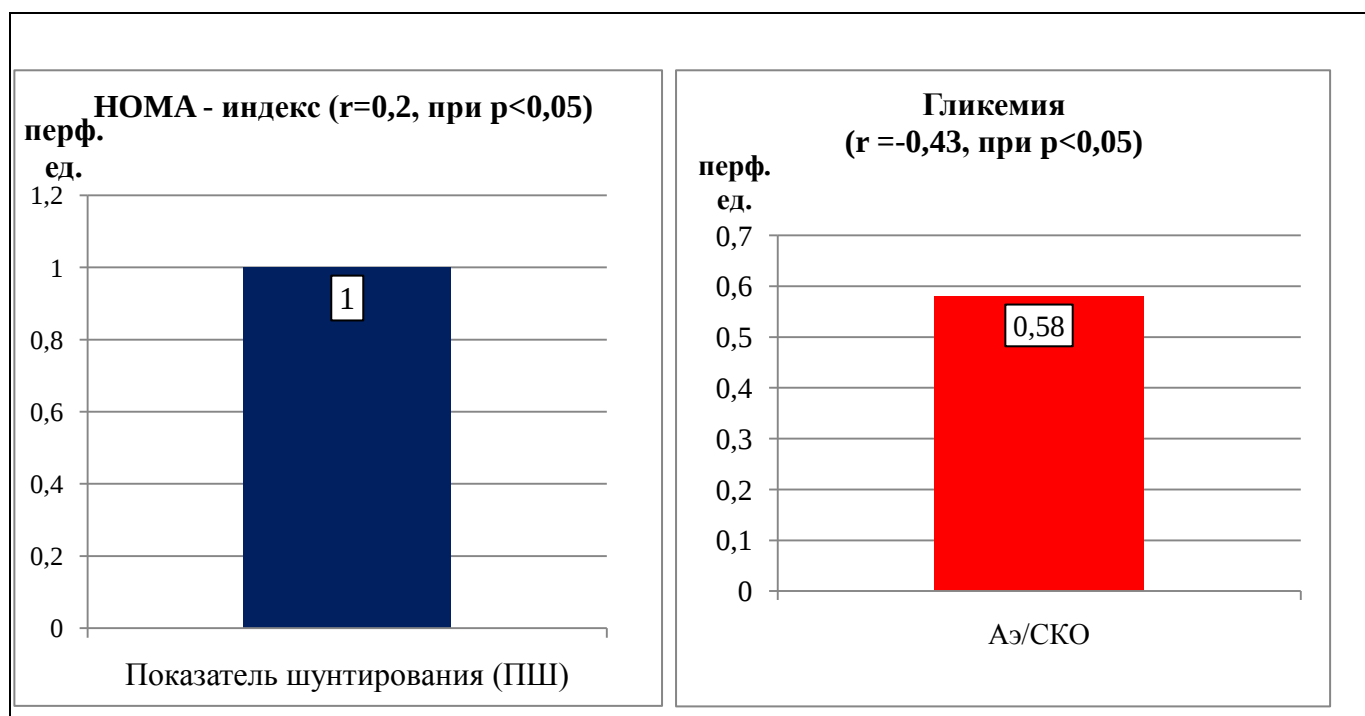


Рис.4.5.1. Корреляционные взаимосвязи между гликемией, а также НОМА- индексом и компонентами микрокровотока при спастическом ГТМ у больных с ХСН и СД 2 типа.

По данным литературы, [27] у больных с изолированной ХСН может быть повышен уровень инсулина, который нарастает с увеличением ФК ХСН. В нашем исследовании у пациентов со спастическим типом МКЦ в группе с изолированной ХСН повышенный уровень инсулина крови коррелировал с Аэ и Ад ($r=-0,73$, при $p<0,05$; $r=0,45$, при $p<0,05$), т. е. при изолированной ХСН у пациентов с неблагоприятным спастическим типом МКЦ отмечается повышение инсулина, сочетающееся со значимым вкладом в нарушения МКЦ дыхательного компонента и формированием эндотелиальной дисфункции (рис. 4.5.2). Это созвучно с данными о том,

что гиперинсулинемия как компонент инсулинорезистентности является одним из повреждающих факторов в отношении эндотелия сосудов, ведущих к нарушению функции, ухудшению эндотелий-зависимого расслабления при сохраненной или увеличенной продукции вазоконстрикторов [17, 81].

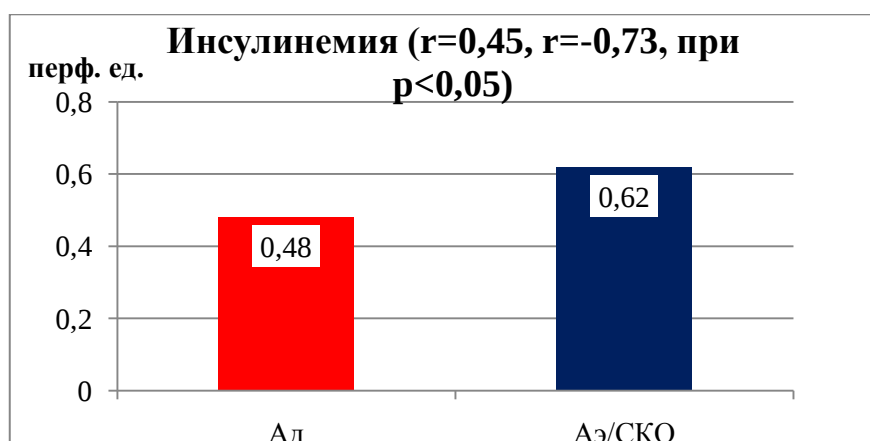


Рис.4.5.2. Корреляционные взаимосвязи между гиперинсулинемией и компонентами микрокровотока при спастическом ГТМ у больных с изолированной ХСН.

Таким образом, в группе больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН достоверно чаще встречаются патологические типы микроциркуляции.

У пациентов с ХСН и СД 2 типа уже при нормоциркуляторном типе с гиперинсулинемией, повышением индекса НОМА и МИ компенсаторно увеличивается выброс эндотелием оксида азота – увеличивается ЭЗКТ, однако средний уровень перфузии снижается, что свидетельствует об ухудшении кровоснабжения тканей. С ростом индекса НОМА развивается дисфункция эндотелия: снижается Аэ/СКО и растет ЭЗВД. Наличие гипертриглицеридемии ведет к прогрессирующему ухудшению микроциркуляторного кровотока.

При гиперемическом типе микроциркуляции у больных I-й группы повышение индекса НОМА, гликозилированного гемоглобина,

гипергликемии крови сопровождалось застойным полнокровием в периферических тканях, постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия.

При спастическом типе МКЦ у больных с сочетанием ХСН и СД повышение гликемии приводило к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, уменьшению нутритивного кровотока путем сброса крови через артерио-венозные шунты.

Таким образом, на начальных стадиях нарушений МКЦ эндотелиальная секреция оксида азота компенсаторно увеличивается под воздействием гиперинсулинемии, однако перфузия тканей уменьшается. Постепенно развивается эндотелиальная дисфункция. Впоследствии, из-за глюкозотоксичности и гипертриглицеридемии появляются застойные явления и включаются артерио-венозные шунты, в дальнейшем наблюдается прогрессирование нарушений эндотелиальной функции и усугубление патологии микрогемодинамики.

ГЛАВА 5

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, А ТАКЖЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ДИНАМИКЕ 16-НЕДЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3 - ГИДРОКСИПИРИДИНАСУКЦИНАТА

5.1. Структурно-функциональное состояние сердца и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината

Задачами II этапа являлось изучение структурно-функционального состояния сердца, печени, эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, исследование показателей углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, ВО, а также гепатокардиальных взаимоотношений и качества жизни у больных ХСН и СД 2 типа на фоне 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМОПС).

Для решения поставленных задач во II этап было включено 60 пациентов с ХСН ишемического генеза и СД 2 типа, перенесшие инфаркт миокарда в сроки от 6 до 12 месяцев. После проведенной простой рандомизации на группы пациентам основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН (эналаприл $(15,7 \pm 3,1$ мг/сутки),

бисопролол ($7,2 \pm 2,35$ мг/сутки), при необходимости диуретики, ингибиторы альдостерона) и терапии СД 2 типа (метформин ($802,5 \pm 63,5$ мг/сутки) ± гликлазид МВ ($72 \pm 15,8$ мг/сутки), назначали с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексикор, ЗАО «ЭкоФармИнвест, Россия) в дозе 0,4 г/сутки перорально. Кроме того, все пациенты получали аторвастатин (20 ± 0 мг/сутки). Продолжительность исследования составила 16 недель. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и нарушениям микроциркуляции, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозы препаратов базисной терапии ХСН и СД 2-го типа в группах достоверно не различались (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1. - Клинико - демографические показатели больных, включенных во II этап исследования.

Показатели	1-я группа (Основная) Базисная терапия +ЭМОПС	2-я группа Контрольная Базисная терапия
Число больных	30	30
Возраст, лет	$56,4 \pm 3,5$	$57,3 \pm 2,8$
Мужчины, %	33,3	43,3
Женщины, %	66,7	56,7
ФК ХСН	$1,94 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$
Инфаркт миокарда (ИМ) с з. Q/без з. Q , %	73,3/26,7	80/20
Длительность ХСН в анамнезе, лет	$5,2 \pm 2,3$	$5,0 \pm 2,1$

Длительность СД 2 типа в анамнезе, лет	4,9±1,6	5,0±2,5
Артериальная гипертензия, больных %	100	100

Примечание: # - достоверность различий между группами.

При включении ЭМОПС в состав комбинированной терапии через 16 недель у больных основной группы ФК ХСН снизился с $1,94 \pm 0,6$ до $1,4 \pm 0,49$ ($p < 0,05$), ТШХ увеличился на 5,6% ($p < 0,05$). При этом в контрольной группе достоверной динамики отмечено не было (таблица 5.1.2).

По результатам эхокардиографии в I 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, было недостоверным. Динамика ИММЛЖ была статистически незначимой в обеих группах пациентов.

Таблица 5.1.2. Влияние сочетанной с ЭМОПС базисной терапии ишемической болезни сердца на структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС (n=30)			Контрольная группа Базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 16 недель	Δ, %	исходно	через 16 недель	Δ, %
ФК	$1,94 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,49^*$	-17,6	$1,8 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,65$	-5,5
ТШХ	$359,1 \pm 43,3$	$379,2 \pm 30,2^*$	5,6	$361,2 \pm 27,4$	$354,8 \pm 23,6$	-1,8
NT-	$1540,3 \pm$	$1078,2 \pm$	-30	$1605,8 \pm$	$1371,4 \pm$	-14,6

proBNP, пг/мл	130,5	45,8*		154,6	95,6	
ФВ, %	48,3±3,8	52,8±4,7*	9,3	49,8±4,2	49,9±4,1	0,17
КДР ЛЖ, мм	52,9±4,0	49,2±4,3*	-6,9	53,3±4,5	53,2±4,8	-0,19
КСР ЛЖ, мм	37±3,9	32,9±3,7*	-11,0	37,6±4,4	38,0±4,1	1,06
КЖ, баллы	76,0±7,2	64,1±7,5*	-15,7	78,0±7,2	77,3±6,7	-0,9
ИММ ЛЖ, г/м ²	125,2±5,1	121,8±4,2	-2,7	127,4±4,8	125,8±5,6	-1,3
ШОКС , баллы	4,03±1,1	3,07±0,7*	-23,8	4,0±0,9	3,7±0,86	-7,5

Примечание: *- достоверность различий между исходными и конечными показателями при $p < 0,05$; КЖ – качество жизни согласно Миннесотскому опроснику.

Статистически значимое уменьшение конечно-систолического размера и конечно - диастолического размера левого желудочка сердца продемонстрировано только в основной группе пациентов. Частота встречаемости нормальной геометрии ЛЖ выросла на 3,3% в 1-й группе за счет снижения частоты встречаемости концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка ($p > 0,05$). Влияние терапии на диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ сопровождалось увеличением доли

I стадии ДД за счет снижения количества пациентов с ДД II-й стадии на 8,3% в 1-й группе vs 3,3% во второй ($p<0,05$).

Качество жизни согласно результатам Миннесотского опросника достоверно улучшилось только в группе больных, получавших ЭМОПС в течение 16 недель в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа (таблица 5.1.2).

Таким образом, использование ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа благоприятно влияет на структурно-функциональное состояние сердца и качество жизни, проявляя себя как кардиопротектор.

5.2. Структурно-функциональное состояние печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината

По окончании 16 недель терапии комбинированной терапии в сочетании с ЭМОПС у больных ХСН и СД 2 типа отмечено уменьшение размеров печени в обеих группах. Однако, данные изменения не носили статистически значимого характера как в основной, так и в контрольной группе.

В основной группе изменился УЗ - класс стеатоза печени по E. Yilmaz (1999г.): отмечено снижение частоты встречаемости 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 $\Delta=0\%$) (рис. 5.2.1).

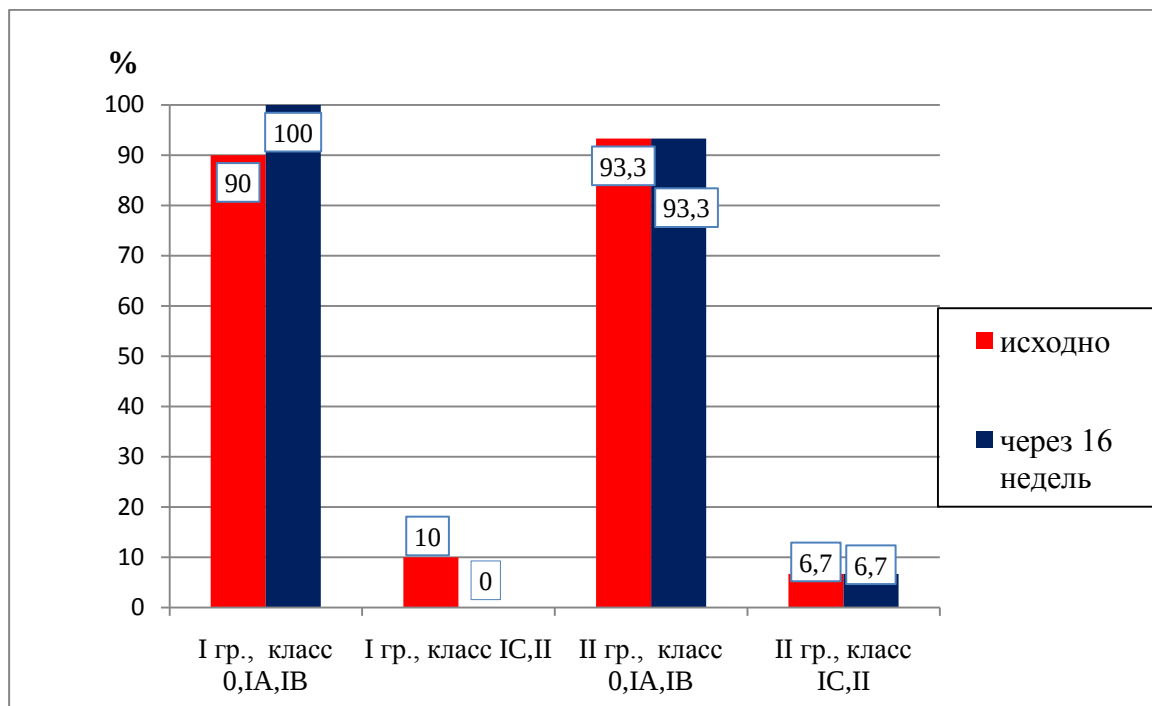


Рис.5.2.1.Динамика ультразвуковой картины выраженности стеатоза печени согласно классификации E. Yilmaz у больных с ХСН и СД 2 типа основной и контрольной групп.

Индекс стеатоза печени, рассчитанный согласно формуле Lee Jeong-Noon, et al. (2010г.), уменьшился на 15,5% в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии. В контрольной группе этот показатель возрос на 1,7% ($p<0,05$). При этом достоверное снижение индекса в основной группе больных по сравнению с исходными данными коррелирует с уровнем общего холестерина крови ($p=0,02$) и уровнем гликированного гемоглобина крови ($p=0,01$), что доказывает значимость инсулинорезистентности в патогенезе поражения печени.

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 (рис. 5.2.2). Достоверных различий между группами в динамике NFS индекса не отмечалось.

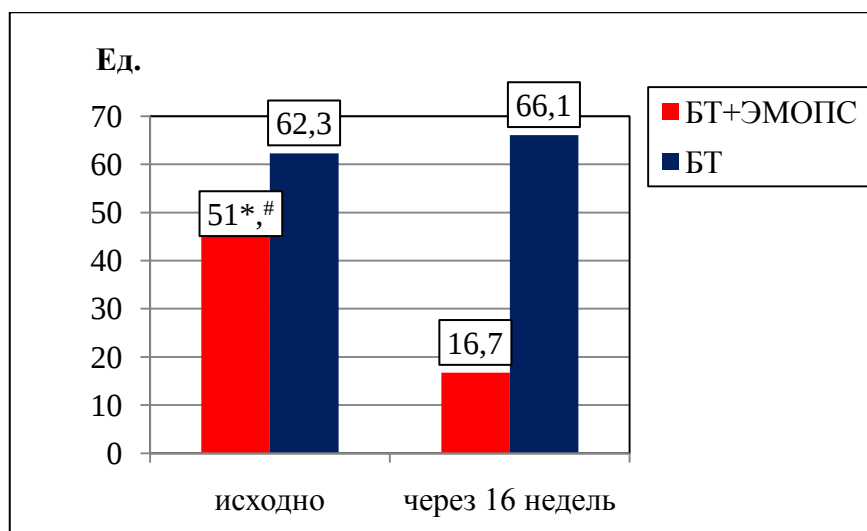


Рис.5.2.2.Динамика индекса стеатоза FLI у пациентов с ХСН и СД первой и второй групп. Примечание: *, # - достоверность различий между исходными и конечными показателями внутри и между группами при $p < 0,05$; БТ – базисная терапия.

При включении ЭМОПС в состав комбинированной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа после 16 недель наблюдения по данным лабораторных показателей (таблица 5.2.1.), характеризующих функциональное состояние печени, 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 ($p < 0,05$). Соотношение АСТ/АЛТ возросло на 43,5% в основной группе vs 7,8% 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 $\Delta = -11,2\%$.

Для оценки возможности коррекции 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцинатом печеночной гиперферментемии одним из критериев включения был уровень гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) выше 35 ед/л у женщин и выше 54 ед/л у мужчин. И в основной, и в контрольной группах отмечена достоверная положительная динамика уровня показателя. Выявлена корреляционная связь между уровнем ГГТП и уровнем прямого билирубина ($p=0,003$). Активность ГГТП понизилась на 71,7% через 16 недель лечения в основной группе vs 6,94% ($p<0,05$) в контрольной ($p<0,05$). Статистически значимо уменьшился процент больных с гиперГГТПемией на 100% в основной группе vs 31,9% в контрольной. Исходно в обеих группах пациентов отмечались признаки холестаза, что сопровождалось повышением уровня щелочной фосфатазы по сравнению с нормальными значениями: $2,5\pm0,5$ ед. /л vs $2,6\pm0,5$ ед. /л, соответственно в основной и контрольной группах. По итогам 16-ти недельной терапии активность ЩФ снизилась на 36% vs 3% в основной и контрольной группах соответственно ($p<0,05$). Кроме того, отмечалось снижение уровня общего билирубина в основной группе больных по сравнению с контрольной: -52% vs -11,2% ($p<0,05$). В динамике выявлено достоверно благоприятное влияние 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцината на АЛТ, АСТ и соотношение де Ритиса. Отмечен достоверный рост протромбинового индекса в основной группе на 7,54% vs уменьшения на 1,04% в контрольной группе.

Таблица 5.2.1. - Влияние комбинированной терапии с включением ЭМОПС на функциональное состояние печени у пациентов хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС (n=30)	Контрольная группа Базисная терапия (n=30)
------------	---	--

	исходно	Через 16 недель	$\Delta, \%$	исходно	Через 16 недель	$\Delta, \%$
Билирубин общий, мкмоль/л	26,5 $\pm$ 3,6	12,7 $\pm$ 3,0*	-52	25,8 $\pm$ 2,9	22,9 $\pm$ 5,2*	-11,2
Активность ГГТП, ед/л	93,2 $\pm$ 43,3	26,4 $\pm$ 10,3*#	-71,7	81,8 $\pm$ 40,2	55,7 $\pm$ 23,9*	-31,9
Активность ЩФ, ед/л	2,5 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,33*#	-36	2,6 $\pm$ 0,5	2,52 $\pm$ 0,5	-3,0
АЛТ, ед/л	80,3 $\pm$ 13,4	30,4 $\pm$ 13,5*#	-62,1	83,2 $\pm$ 14,2	66,8 $\pm$ 20,8*	-19,7
АСТ, ед/л	29,66 $\pm$ 11,9	21,67 $\pm$ 4,9*#	-26,93	25,94 $\pm$ 8,4	25,1 $\pm$ 6,3	-3,2
АСТ/АЛТ	0,37 $\pm$ 0,3	0,85 $\pm$ 0,4*#	43,5	0,35 $\pm$ 0,22	0,38 $\pm$ 0,23	7,8
Тимоловая проба, ед	1,74 $\pm$ 0,9	1,79 $\pm$ 0,8	2,8	1,72 $\pm$ 1,3	1,91 $\pm$ 1,05	11,04
Общий белок, г/л	70,61 $\pm$ 6,94	70,86 $\pm$ 7,77	0,36	66,93 $\pm$ 4,54	65,33 $\pm$ 5,12	-2,39
Альбумин, г/л	43,32 $\pm$ 7,7	45,16 $\pm$ 8,06	4,25	34,8 $\pm$ 5,96	35,13 $\pm$ 4,88	0,95
ПТИ, %	84,0 $\pm$ 9,31	90,33 $\pm$ 4,3*#	7,54	83,13 $\pm$ 10,9	82,26 $\pm$ 9,92	-1,04
Индекс стеатоза, ед	56,5 $\pm$ 12,0	47,7 $\pm$ 7,3*#	-15,5	40,5 $\pm$ 14,6	41,2 $\pm$ 5,44	1,7
FLI, ед.	51,0 $\pm$ 25,8	16,7 $\pm$ 14,9*	-67,3	62,3 $\pm$ 18,9	66,1 $\pm$ 7,6	6,1
NFS, ед.	-0,8 $\pm$ 0,95	-0,7 $\pm$ 0,9	12,5	-0,9 $\pm$ 0,94	-1,04 $\pm$ 1,2	-15

Примечание *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); # - достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

Применение ЭМОПС в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа положительно влияет на структурно-функциональное состояние печени, проявляя свойства гепатопротектора.

ГЛАВА 6

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, А ТАКЖЕ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ДИНАМИКЕ 16-НЕДЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3 – ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

6.1. Эластичность магистральных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3 гидроксипиридина сукцината

При включении пациентов как в 1, так и во 2 этап исследования все больные имели целевые уровни артериального давления. По окончании 16 недель комбинированной терапии с ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД выявлено достоверное уменьшение СРПВэ у больных основной группы на 14% ($p < 0,05$) vs 4,2% в контрольной группе. Изменение СРПВэ во второй группе было статистически не значимо (таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1. - Эластические свойства магистральных артерий в динамике при применении ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами контрольной группы.

Показатели	1-я группа больных (ХСН+СД)		Δ %	2-я группа больных (ХСН+СД)		Δ %
	исходно	Через 16 недель		исходно	Через 16 недель	
СРПВэ, м/с	10,70±0,52	9,0±0,6*#	-14	10,54±0,7	10,10±0,5	-4,17
СРПВм, м/с	7,1±0,8	7,0±0,8	-1,4	6,98±0,7	6,90±0,9	-1,14
СРПВм (проба), м/с	7,40±0,92	7,0±0,64	-5,4	7,3±0,8	7,55±0,7	3,4
СРПВм/СРПВэ	0,74±0,05	0,95±0,06* #	28	0,7±0,04	0,76±0,07	8,6
Число парадоксальных проб, %	70,0	53,3*#	-16,7	66,6	63,3	-3,3

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p<0,05$); # - достоверность различий между группами ($p<0,05$).

В настоящее время увеличение СРПВэ объясняется изменениями комплекса «интима-медиа», вариабельностью артериального давления в течение суток и изменением вегетативной реактивности [50]. В данном случае можно предположить, что полученные результаты связаны с

гиполипидемическим действием ЭМОПС и влиянием на сосудистый эндотелий.

При исследовании СРПВ в сосудах мышечного типа исходно были выявлены признаки, свидетельствующие об изменении свойств сосудистой стенки. Так, СРПВм в основной группе составляла $7,1 \pm 0,8$ м/с и $6,98 \pm 0,7$ м/с в контрольной группе. Через 16 недель комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с включением ЭМОПС статистически достоверного изменения показателей, характеризующих состояние сосудов мышечного типа, выявлено не было.

По результатам 16 недельной терапии отношение СРПВм/СРПВэ статистически достоверно увеличилось на 28% только в группе больных, получающих ЭМОПС в дополнение к базисной терапии, что характеризует улучшение эластических свойств магистральных сосудов.

Парадоксальные пробы исходно в обеих группах отмечались в большом проценте случаев: 70% vs 66,6% в основной и контрольной группах соответственно. Эти данные говорят о выраженной эндотелиальной дисфункции при наличии СД 2 типа у больных ХСН. В динамике выявлено достоверное уменьшение данного показателя на 16,7% в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, где снижение данного показателя составляло только 3,3%.

Таким образом, улучшение эластических свойств магистральных артерий отмечено в обеих группах пациентов, однако было достоверно более выраженным в группе больных, получавших 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа в течение 16-ти недель.

6.2. Состояние микроциркуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в динамике 16-недельной базисной терапии с включением 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината

16 недельная терапия с включением ЭМОПС в состав комбинированной терапии с ХСН и НАЖБП сопровождалась статистически значимым положительным влиянием на показатели микроциркуляции у этой категории пациентов (таблица 6.2.1.).

Таблица 6.2.1. - Динамика показателей, характеризующих микроциркуляцию у больных ХСН и СД 2 типа ($M \pm \sigma$)

Показатели	I группа (основная)			II группа (контрольная)		
	исходно	Через 16 недель терапии	$\Delta\%$	исходно	Через 16 недель терапии	$\Delta\%$
М, перф. ед.	21,8 $\pm$ 3,8	25,6 $\pm$ 4,8	17,4	17,8 $\pm$ 1,9	15,7 $\pm$ 1,8	- 11,8
ПМ, перф. ед.	24,12 $\pm$ 7,7	28,2 $\pm$ 6,7	16,6	20 $\pm$ 2,3	17,52 $\pm$ 2,7	- 12,4
Сигма (σ), перф. ед.	2,3 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 1,1	8,7	1,7 $\pm$ 0,3	1,33 $\pm$ 0,3	-22
Kv, усл. ед.	9,5 $\pm$ 2,5	10,9 $\pm$ 3,7	14,7	9,43 $\pm$ 1,75	7,94 $\pm$ 1,8	- 15,9
Ан/СКО, перф. ед.	0,6 $\pm$ 0,06	0,4 $\pm$ 0,06	-33,3	0,55 $\pm$ 0,05	0,594 $\pm$ 0,0 6	8

Ам/СКО, перф. ед.	0,35±0,02	0,474±0, 06	35,4	0,35± 0,05	0,33±0,04	-5,7
Аэ/СКО, перф. ед.	0,29±0,05	0,36±0,0 6	24	0,4±0,03	0,35±0,04	- 12,7
Ад, перф. ед.	0,38±0,03	0,32±0,0 3	-12,4	0,4±0,03	0,43±0,04	8,5
ИДП, %	48,3±4,1	44,2±4,4	-8,5	50,1±4,1	52,9±4,6	5,5
РКК, %	96,2±4,9	102,9±1 3	6,96	140±10	151,9±10, 1	8,5
ЭЗКТ, перф. ед.	18,7±11,1	12,5±5,8	-33,1	17,7±4,6	25,26±7,1	42,7
МТ, перф. ед.	14,6±8,2	6,8±2,9	-53,4	22±9,4	30,7±10,8	39,8
НТ, перф. ед.	8,7±4,9	6,05±2,3	-30,3	13,5±3	16±2,8	18,5
ПШ, перф. ед.	1,65±0,1	1,1±0,1	-33,3	1,6±0,4	1,84±0,41	15
М нутритивная, перф. ед.	13,2±4,17	23,9±7,3	80,2	12±3,5	10,89±2,3 2	-9,2
Ан, перф. ед.	1,46±0,9	1,3±0,6	-10,9	0,9±0,2	0,72±0,2	-20
Ам, перф. ед.	0,87±0,5	1,18±0,6	35,6	0,58±0,13	0,41±0,12	- 29,3
Частота встречаемости нормального ГТМ, %	33,4	50	49,7	33,3	23,3	-30
Частота встречаемости гиперемического ГТМ, %	43,3	43,3	0	33,3	26,7	- 19,8

Частота встречаемости спастического ГТМ, %	23,3	6,7	-71,2	33,4	50	49,7
---	------	-----	-------	------	----	------

Примечание: # - достоверность различий между группами ($p < 0,05$); М – средняя перфузия, ПМ – показатель микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации; Ан – амплитуда нейрогенных колебаний; Ам – амплитуда миогенных колебаний; Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний; ИДП – индекс дыхательной пробы; РКК – резерв кровотока; σ – модуляция кровотока; ПШ – показатель шунтирования; МТ- миогенный тонус; НТ- нейрогенный тонус; М нутритивная – нутритивная перфузия; ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса.

Миогенный тонус 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. В то время как в контрольной группе Ад возрос на 8,5% ($p < 0,05$). В ходе 16 – ти недельного исследования отмечено увеличение показателя (σ) в группе пациентов с ХСН и НАЖБП, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии 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. Нейрогенный тонус микрососудов (Нт) в основной группе пациентов достоверно уменьшился на 30,3%, что может указывать на уменьшение влияния симпатической активности на сосуды, 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 и НАЖБП. 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 говорит и статистически значимое нарастание показателя микроциркуляции ПМ ($\Delta = 16,6\%$). В контрольной группе Пм достоверно снизился на $12,4\%$. Нами получены косвенные данные, показавшие возможность ЭМОПС 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, тогда как в группе контроля Аэ/СКО снизился на $12,7\%$ ($p < 0,05$). Разница между группами статистически значима. Кроме того, коэффициент вариации (Кv) в основной группе больных с ХСН и НАЖБП увеличился на $14,7\%$ ($p < 0,05$) vs $\Delta = -15,9\%$ ($p < 0,05$) в контрольной группе ($p_{1,2} < 0,05$). Через 16 недель лечения 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.

Таким образом, применение ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа в течение 16-ти недель благоприятно влияет на состояние нутритивного кровотока, оказывает вегетонормализующее действие на компоненты тонуса, отражающие активные и пассивные механизмы регуляции микрокровотока, улучшает перфузию тканей.

6.3. Особенности влияния ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа на микрогемодинамику и маркеры повреждения гепатоцитов, а также структуру печени

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 улучшением функционального состояния печени. Повышение индекса вариации Kv 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 коррелировало со снижением содержания прямого билирубина ($r=-0,38$; $p<0,05$), а снижение показателя шунтирования микрокровоотока со снижением уровня непрямого билирубина ($r=0,40$; $p<0,05$). Улучшение эндотелиальных свойств микрососудов было взаимосвязано со снижением активности щелочной фосфатазы ($r=-0,43$; $p<0,05$).

Кроме того, улучшение микрокровоотока у больных основной группы сопровождалось положительной динамикой показателей, характеризующих стеатоз и фиброз печени. Повышение Kv, косвенно отражающее нормализацию секреторных способностей эндотелия и увеличение перфузии, коррелировало со снижением расчетных индексов FLI и NFS ($r=-0,36$ и $r=-0,41$ соответственно; $p<0,05$). Снижение

респираторных флуктуаций микрокровотока (Ад), что является положительным звеном в изменении регуляции микроциркуляции, коррелировало со снижением NFS ($r=0,44$; $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа также было отмечено благоприятное влияние ЭМОПС в составе базисной терапии больных с комбинированной патологией на активность шунтового кровообращения в обход нутритивного звена: снижение ПШ сопровождалось снижением FLI - индекса ($r= 0,43$; $p<0,05$).

Таким образом, цитопротектор ЭМОПС при его 16- ти недельном использовании в составе комбинированной терапии больных с ХСН и НАЖБП оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла, что благоприятно сказывается на показателях микрокровотока и сопровождается уменьшением доли патологических типов МКЦ.

6.4. Влияние ЭМОПС в составе 16-ти недельной базисной терапии ХСН и СД 2 типа на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, инсулинорезистентности и висцерального ожирения

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 обменов была отмечена достоверно более выраженная благоприятная динамика метаболических показателей по сравнению с пациентами контрольной группы (таблица 6.4.1). 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 Quіckу 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.

Таблица 6.4.1. - Динамика показателей, характеризующих динамику углеводного, липидного, пуринового обменов, висцерального ожирения, ТШХ и Nt-proBNP у больных ХСН и СД 2 типа ($M\pm\sigma$)

Показатели	I группа (основная)			II группа (контрольная)		
	исходно	Через 16 недель	$\Delta\%$	исходно	Через 16 недель	$\Delta\%$
ИМТ (индекс массы тела), $\text{кг}/\text{м}^2$	$32,1\pm4,2$	$31,6\pm3,8$	-1,6	$33,7\pm4,7$	$33,8\pm4,4$	0,3
Висцеральный жир, %	$19,0\pm2,9$	$18,0\pm3,0$	-5,3	$18,7\pm2,46$	$18,36\pm2,4$	-1,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	$6,99\pm0,6$	$5,7\pm0,7$	-18,5#	$6,65\pm0,53$	$5,94\pm0,5$	-10,6
HbA1C, %	$7,24 \pm 0,3$	$6,4\pm0,5$	-11,6#	$7,03\pm0,4$	$6,9\pm0,56$	-1,8
Базальный	$22,3\pm10,$	$15,2\pm6,2$	-31,8#	$19,5\pm5,2$	$17\pm4,37$	-12,8

инсулин,	2					
ТГ, ммоль/л	2,61±0,3 9	1,5±0,4	-42,5#	2,5±0,60	2,14±0,49	-14,4
ОХС, ммоль/л	5,48±0,7	4,8±0,5	-12,4#	5,6±0,61	5,37±0,6	-4,1
ХСЛПВП, ммоль/л	1,01±0,1 8	1,18±0,2	16,8#	1,02±0,09	1,07±0,3	4,9
ХСЛПНП, ммоль/л	3,13±0,7	2,6±0,9	-16,9#	3,2±0,45	2,8±0,5	-14,2
Нома – индекс, ед.	6,2±3,8	4,5±3,8	-27,4#	5,9±1,7	4,8±1,1	-18
Quicky – тест, ед.	1,8±1,4	3,8±0,75	52,6	1,5±0,6	1,43±0,3	-4,6
МИ, ед.	18,7±7,4	6,6±2,8	-64,7#	15±5,06	11±4,04	-26,6
Мочевая кислота, ммоль/л	0,398±0, 05	0,343±0,0 4	-13,8#	0,394±0,0 4	0,395±0,0 5	0,25

Примечание: # - достоверность различий между группами ($p < 0,05$);

Выявлено достоверно благоприятное влияние ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД 2 типа на состояние пуринового обмена: уровень мочевой кислоты достоверно уменьшился только у пациентов основной группы ($\Delta\% = -13,8$ vs $\Delta\% = 0,25$).

Согласно биоимпедансометрии динамика ВО в обеих группах носила статистически незначимый характер, однако по расчетному индексу VAI в 1-й группе пациентов ВО уменьшилось на 30,7% vs 7,6% ($p_{1,2} < 0,05$).

Таким образом, в группе больных с ХСН и СД 2 типа, получавших комбинированную терапию ХСН и СД 2 типа в сочетании с ЭМОПС, наблюдаются достоверно более значимые изменения углеводного и

липидного обменов, инсулинорезистентности, пуринового обмена, а также висцерального ожирения по сравнению с пациентами контрольной группы.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое значение гепатокардиальных взаимоотношений и нарушений микро - и макроциркуляции у больных с ХСН и СД 2 типа определяется сложностью возникающих патогенетических механизмов поражения сердца, печени, как органов-мишеней как при ХСН, так и при СД 2 типа. Большой вклад в формирование этих нарушений вносят как гемодинамические, так и метаболические факторы. Поэтому целью первого этапа исследования стало изучение вклада этих факторов в формирование особенностей гепатокардиальных взаимоотношений у этой категории больных: эластических свойств магистральных артерий, микрокровотока, углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентности, висцерального ожирения.

На I этапе исследования, включающего 180 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с хронической сердечной недостаточностью I-III функциональных классов (ФК), перенесших инфаркт миокарда в течение последних 6-12 месяцев, изучались особенности структурно-функционального состояния печени и маркеры ее повреждения, структурно - функционального состояния сердца, эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции в их взаимосвязи с выраженностью ИР, показателями углеводного и липидного обменов, ВО, а также гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с СД. Пациенты в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета [2] были разделены на две группы: I-я группа – основная (n=120) была представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с 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.).

Результаты первого этапа позволили выделить следующие особенности структурно-функционального состояния печени.

При проведении ультразвукового исследования было отмечено, что размеры правой, левой и хвостатой долей печени в I группе пациентов достоверно превышали данные показатели в группе с изолированной ХСН, что, по-видимому, было связано с присутствием у этой категории пациентов стеатоза печени. Следует отметить, что в первой группе пациентов размер хвостатой доли печени коррелировал с уровнем висцерального ожирения ($r=0,24$, при $p<0,05$) и ИМТ ($r=0,32$, при $p<0,05$). Представляет интерес тот факт, что в группе больных с изолированной ХСН, несмотря на отсутствие по результатам УЗИ признаков стеатоза печени и гепатомегалии, также как и в I-ой группе отмечены корреляции между размером хвостатой доли и показателем висцеральным ожирением ($r=0,37$, при $p<0,05$).

У пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной ХСН при изучении структурного состояния печени по данным ультразвукового исследования отмечено более выраженные изменения, что опосредовалось присутствием характерных ультразвуковых признаков стеатоза печени. Более тяжелые IV и IC ультразвуковые классы стеатоза печени, установленные при

диагностированной гепатомегалии и появлении нарушений архитектоники, а также неоднородной эхогенности, наблюдались суммарно в 43,3% случаев. У пациентов с изолированной ХСН при наличии избыточной массы тела в 16,7% случаев были отмечены признаки IA УЗ класса стеатоза. Среди пациентов с ХСН и СД 2 типа IA класс, характеризующийся отсутствием нарушений архитектоники с наличием гиперэхогенности паренхимы, отмечался у 50,8% пациентов. Более выраженные структурные изменения, характеризующие начальные фиброзные изменения, в виде утолщения края печени, более «яркой» неоднородности эхогенной картины - II класс отмечен в 5,9% случаев у пациентов с ХСН и СД. Тогда как у пациентов с изолированной ХСН II УЗ класс изменений был диагностирован в 1,7% случаев.

Формирование неалкогольной жировой болезни печени патогенетически связано с гипертриглицеридемией, которая является пусковым звеном развития стеатоза печени. По данным нашего исследования у пациентов с ХСН и СД 2 типа и IA классом стеатоза печени уровень ТГ и МИ были достоверно ниже по сравнению с IB-IC, а также с группой II УЗ-класса. Уровень триглицеридемии у пациентов IA класса составлял 2,1 ммоль/л vs 2,94 и 2,73 ммоль/л в IB – IC и II группах соответственно ($p < 0,05$). Показатель метаболического индекса был равен 10,5 ед. в группе пациентов с наименьшими структурными изменениями по данным ультразвукового исследования, тогда как в группах с более выраженными структурными изменениями печени при IB-IC и II классах – 21,5 vs 18 ед. соответственно ($p < 0,05$). Сходные результаты получены в исследовании Ballestri S., et al. (2012) [196] нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии, снижения липопротеидов высокой плотности, повышение уровня глюкозы крови коррелировали с расчетным ультрасонографическим индексом FLI (US-FLI).

В исследовании Kuen Cheh Yang et al. (2016) [106], отмечена взаимосвязь структурного состояния печени по данным ультрасонографического исследования и нарушениями углеводного и липидного обменов вне зависимости от ожирения и инсулинорезистентности.

При проведении оценки выраженности стеатоза и фиброза печени расчетными методами выявлены следующие особенности. 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 ($p < 0,05$), коррелируя с процентным содержанием висцерального жира у пациентов IB и IC УЗ – класса жировой дистрофии печени ($r = 0,35$; $r = 0,52$, при $p < 0,05$).

Расчетный NFS – индекс фиброза также имел достоверные различия между группами ($-0,52 \pm 0,6$ vs $-1,4 \pm 0,8$ ед., в первой и второй группах соответственно).

Кроме того, при интерпретации полученных результатов NFS индекса 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 $p < 0,05$).

По данным литературы прогрессирование фиброза печени имеет не только высокий риск ранней смертности вследствие всех заболеваний печени [109], но и коррелирует с процессами ремоделирования сердца, что также ведет к неблагоприятному сердечно-сосудистому прогнозу [32].

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; активности ГГТП ($87,2 \pm 26,9$ vs $21,4 \pm 6,5$ ед/л;), гиперферментемии ГГТП (100% vs 0%). Кроме того, 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) были достоверно выше у пациентов с ХСН и СД 2 типа, достоверно более высоким был процент встречаемости гиперферментемии АЛТ (100% vs 6,6%) и АСТ (20,8% vs 3,3%). Обращает на себя внимание, что FLI – индекс коррелировал с уровнем ГГТП у пациентов IB и IC УЗ – класса жировой дистрофии печени ($r=0,35$; $r=0,52$, при $p<0,05$). Полученные данные имеют важное прогностическое значение, так как уровень ГГТП является фактором, увеличивающим смертность от всех причин и снижающим выживаемость пациентов со сниженной систолической функцией [112]. Индекс стеатоза печени коррелировал с тимоловой пробой и непрямым билирубином ($r=0,3$, $r=0,3$, при $p<0,05$). У пациентов с IB-IC УЗ-классами стеатоза печени индекс фиброза NFS коррелировал с показателями щелочной фосфатазы ($r=0,3$, при $p<0,05$).

Отмечены корреляционные взаимосвязи, отражающие гепатокардиальные взаимоотношения у пациентов ХСН и СД 2 типа: уровень общего билирубина и прямого билирубина коррелировали с показателями Миннесотского опросника ($r=0,35$, $r=0,49$, соответственно при $p<0,05$), а также с результатами ТШХ ($r=-0,32$ при $p<0,05$) и

функциональным классом ХСН ($r=0,30$, при $p < 0,05$). NFS и FLI индексы также коррелировали с показателями Миннесотского опросника по оценке качества жизни пациентов с ХСН ($r=0,40$, $r=0,56$, соответственно при $p < 0,05$) только у пациентов в основной группе.

При изучении показателей, характеризующих функциональное состояние печени, у пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 типа было выявлено, что уровень общего белка и альбуминов был достоверно ниже по сравнению с пациентами с изолированной ХСН ($67,4 \pm 5,6$ vs $71,7 \pm 5,5$ г/л; $36,7 \pm 7,2$ vs $41,5 \pm 5,5$ г/л, соответственно). У пациентов основной и контрольной групп проводился анализ уровня протромбинового индекса, который не выявил достоверных различий ($82,4 \pm 10,0$ vs $83,0 \pm 6,1\%$). В группе больных ХСН и СД 2 типа снижение уровня общего белка крови и альбуминов сопровождалось достоверным ухудшением качества жизни согласно результатам Миннесотского опросника ($r=-0,39$, $r=-0,38$, соответственно при $p < 0,05$). Гипопротеинемия в данной группе больных сопровождалась также достоверно более низкими результатами дистанции теста шестиминутной ходьбы и высокими показателями ЧСС ($r=0,2$, $r=-0,20$, соответственно при $p < 0,05$). Ухудшение функционального состояния печени считается фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, по данным Ambrosy A. P. et al. 2012, среди пациентов с сердечной недостаточностью даже в отсутствии СД при сниженной ФВ с признаками гипергидратации, снижение альбумина достоверно связано с высокой частотой смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертностью и частотой госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [117].

При оценке показателей, характеризующих функциональное состояние сердца, было выявлено, что группы пациентов не имели достоверных различий по результатам ТШХ ($369,1 \pm 54,9$ vs $352,8 \pm 47,6$ м в

основной и контрольной группах соответственно) и ФК сердечной недостаточности ($1,92 \pm 0,6$ vs $1,8 \pm 0,7$ в I и II группах соответственно). Частота встречаемости более высоких функциональных классов сердечной недостаточности (ХСН ФК II-III) в обеих группах больных не имела достоверных различий: 75% в I группе, 73,3% во II группе больных.

По данным оценки уровня NT-proBNP в сыворотке крови пациенты также не имели статистически значимых различий ($1580,3 \pm 130,6$ vs $1410,8 \pm 160,2$ в I и II группах соответственно). Однако обращает на себя внимание, что только у пациентов основной группы результаты ТШХ и ФК ХСН коррелировали с индексом фиброза NFS у пациентов с IB-IC УЗ-классами ($r = -0,32$; $r = 0,30$, при $p < 0,05$).

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование для изучения структурно-функционального состояния сердца. ФВ ЛЖ статистически значимых отличий не имела и составила $48,3 \pm 3,8$ в I группе vs $49,8 \pm 4,2\%$ во II группе. Таким образом, систолическая функция левого желудочка была снижена как у пациентов основной, так и контрольной группы. Диастолическая дисфункция в 100% случаев была отмечена как в I, так и во II группе пациентов. Полученные результаты не случайны, так как с одной стороны, все пациенты, входящие в исследование, перенесли инфаркт миокарда и имели хроническую сердечную недостаточность ишемического генеза, а диастолическая дисфункция развивается у пациентов с СД в высоком проценте случаев, что связано с инсулинорезистентностью [79].

Формирование дислипидемии в сторону проатерогенных липидов является характерным для пациентов, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени [134]. У больных с ХСН и СД отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем триглицеридемии и ФВ левого желудочка ($r = -0,22$, при $p < 0,05$), что может сопровождаться

неблагоприятным сердечно – сосудистым прогнозом в этой группе пациентов. По данным литературы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда – снижение ФВ левого желудочка является достоверным предиктором 2-летней летальности по любым причинам [190].

Индекса массы миокарда левого желудочка был выше у пациентов основной группы: $125,2 \pm 5,15 \text{ г/м}^2$ vs $110,6 \pm 6,5 \text{ г/м}^2$ в контрольной группе ($p < 0,05$), что является прогностически неблагоприятным [53]. Толщина задней стенки левого желудочка в первой группе пациентов составила $1,11 \pm 0,01$ см, что было достоверно выше по сравнению с группой контроля - $1,08 \pm 0,01$ см. Обращает на себя внимание, что увеличение ТЗСЛЖ и ИММЛЖ коррелировали со снижением содержания ХЛ ЛПВП ($r = -0,21$, $r = -0,27$, при $p < 0,05$) только у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

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.

Одной из причин частого формирования неблагоприятных типов ремоделирования у пациентов с СД 2 типа может служить гиперинсулинемия, которая опосредует вторичные расстройства метаболизма кардиомиоцитов [10]. По данным литературы, неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с ХСН увеличивают риск возникновения фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий [131, 190].

Проведенный канонический анализ показал, что взаимосвязи между показателями, характеризующими функцию и структуру печени, а также структурно-функциональными параметрами сердца, имеют следующие

особенности. Согласно структуре функции «Кардио», ее сдвиг в стороны низких значений обусловлен преимущественно низкими значениями ФК ХСН, КСР ЛЖ, диаметра воротной вены или высокими значениями ЧСС, диастолической дисфункции и гипертрофией ЛЖ. Согласно структуре функции «Гепато», ее сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями FLI-индекса. АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, а также уровнем NFS-индекса, протромбинового индекса и альбумина. Анализ распределения пациентов исследуемых групп в пространстве функций «Гепато» и «Кардио» показывает, что снижение медиальных значений функции «Гепато» в ряду «ХСН+СД – ХСН» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Кардио».

Таким образом, показано, что гепатокардиальные взаимоотношения у пациентов с ХСН и НАЖБП имеют особый характер, при котором определяющими являются индекс стеатоза (FLI), индекс фиброза (NFS), маркеры повреждения (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза, альбумин, протромбиновый индекс. Уровень щелочной фосфатазы, по данным литературы, ассоциирован с достоверным увеличением 180-дневной смертности среди пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [152].

Анализ показателей, характеризующих эластические свойства магистральных сосудов, показал, что у пациентов с ХСН и СД 2 типа наблюдается более высокие жесткостные показатели сосудистой стенки. Так, было выявлено достоверное увеличение значения СРПВэ в основной группе больных ($10,1 \pm 0,73$ м/сек vs $8,2 \pm 1,1$ м/сек в контрольной группе).

При оценке СРПВ в артериях эластического типа при различных функциональных классах ХСН были отмечены следующие особенности. У пациентов с ХСН и СД при ХСН ФК II-III СРПВэ составляла $10,7 \pm 0,7$

м/с vs $7,8 \pm 0,8$ м/с по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при тех же ФК ($p < 0,05$). Различия СРПВэ при ХСН ФК I также были достоверными: $8,8 \pm 0,98$ м/с в I группе vs $7,5 \pm 0,8$ м/с во II группе. Эти данные говорят о более неблагоприятном прогнозе для больных ХСН и СД 2 типа, так как повышение СРПВ в артериях эластического типа ассоциируется с увеличением сердечно - сосудистой смертности и повышенным риском повторного инфаркта и развития инсульта [4, 101, 146].

Кроме того, СРПВм в I группе была достоверно выше по сравнению со II группой ($7,37 \pm 0,53$ vs $6,9 \pm 0,84$, при $p < 0,05$). Отношение СРПВм/СРПВэ в обеих группах было менее 1,0, что свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки. Однако, отношение СРПВм/СРПВэ было достоверно ниже в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа ($0,72 \pm 0,07$ vs $0,85 \pm 0,07$). При ХСН ФК I показатели СРПВм были на уровне $7,0 \pm 0,6$ м/с в группе больных с нарушением углеводного обмена vs $6,8 \pm 0,7$ м/с во 2-й группе ($p > 0,05$); при ФК II-III $7,8 \pm 0,5$ м/с vs $7,0 \pm 0,8$ м/с соответственно в 1-й и 2-й группах пациентов ($p < 0,05$). Согласно проценту парадоксальных проб достоверных различий между группами выявлено не было: 65 vs 63,3% ($p < 0,05$).

В I группе пациентов жесткостные показатели в магистральных сосудах 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 $p < 0,05$).

Анализ показателей, характеризующих кровотоки на уровне микроциркуляторного русла, были отмечены достоверные различия между исследуемыми группами пациентов. При изучении ГТМ в группе больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению со II-й группой достоверно чаще встречались патологические типы микроциркуляции. Так, в основной

группе больных, нормоциркуляторный тип выявлен в 26,6 % vs 36,7% во второй группе ($p<0,05$). Доля спастического типа МКЦ в I-й группе больных составила 40,1% vs 23,3% в группе контроля ($p<0,05$); гиперемического типа 33,3% vs 40% во 2-й группе ($p<0,05$).

У больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа как при гиперемическом так и при спастическом ГТМ выявлены достоверно более низкие показатели РКК ($96,8\pm4,3\%$ vs $108,6\pm3,6\%$) и ИДП ($48,3\pm3,8\%$ vs $56,0\pm3,1\%$). Так, при гиперемическом типе микроциркуляции РКК было выше во 2-й группе на 10,9%, а ИДП на 14,8%. При спастическом типе микроциркуляции РКК и ИДП в I группе были ниже, чем данные показатели во II группе на 8,2% и 25,6% соответственно, что говорит о спазме приносящих микрососудов более выраженном у больных с коморбидной патологией. Достоверно более низкие показатели РКК и ИДП при патологических типах микроциркуляции в группе с ХСН и сопутствующим СД по сравнению с группой больных с изолированной ХСН могут быть связаны с уменьшением у них Ам как при гиперемическом, так и при спастическом ГТМ, что может свидетельствовать о застойных явлениях в венах, уменьшении нутритивного кровотока. Кроме того, выявлены косвенные признаки эндотелиальной дисфункции, о котором может свидетельствовать низкий уровень эндотелиального компонента регуляции кровотока у пациентов с ХСН и СД 2 типа ($0,3\pm0,04$ vs $0,42\pm0,04$ перф ед.), что на 28,6% меньше чем у больных с изолированной ХСН при гиперемическом ГТМ ($p<0,05$). При спастическом ГТМ более высокие уровни Аэ/ СКО по сравнению с гиперемическим ГТМ могут свидетельствовать о чрезмерном перенапряжении данного регуляторного механизма тонуса сосудистой стенки ($0,58\pm0,03$ vs $0,62\pm0,06$ перф. ед., соответственно в I и II 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 ($0,6 \pm 0,05$ vs $0,45 \pm 0,04$ перф. ед.), а Ам 16,2% ниже в основной группе ($0,37 \pm 0,02$ vs $0,43 \pm 0,03$ перф. ед.), что отражает снижение нутритивного кровотока в тканях при закрытии прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле. Высокий уровень нутритивной перфузии – показателя М нутритивная - при данном типе МКЦ ($17,8 \pm 4,2$ vs $27,0 \pm 4,3$ ед., соответственно в основной и контрольной группах) по сравнению с другими ГТМ (при спастическом ГТМ: $8,9 \pm 3,1$ vs $12,4 \pm 5,6$ ед.; при нормоциркуляторном ГТМ: $11,4 \pm 4,1$ vs $14,8 \pm 5,9$ ед.) является отражением застойного полнокровия тканей. Достоверные различия в показателе ЭЗКТ при гиперемическом ГТМ ($13,48 \pm 3,3$ vs $8,9 \pm 1,5$ ед., соответственно в I и II группах) характеризуют чрезмерное перенапряжение в секреторной работе эндотелия у больных ХСН и СД. Показатель шунтирования ПШ при этом ГТМ в основной группе больных также был выше по сравнению с контрольной группой: $1,6 \pm 0,2$ vs $1,0 \pm 0,08$ ед. ($p < 0,05$).

При спастическом типе МКЦ амплитуда нейрогенных колебаний у больных 1-й группы также превышала значения Ан в группе контроля на 17% ($0,48 \pm 0,04$ vs $0,4 \pm 0,06$ перф. ед., $p < 0,05$). Достоверно более низкие показатели М ($10,15 \pm 1,9$ vs $11,7 \pm 2,3$ перф. ед., $p < 0,05$) и ПМ ($11,1 \pm 1,9$ vs $13,3 \pm 1,6$ перф. ед., $p < 0,05$), также Kv ($8,5 \pm 2,5$ vs $11,7 \pm 1,1$, $p < 0,05$) и РКК ($215,5 \pm 8,4$ vs $234,8 \pm 11,8\%$, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с изолированной ХСН характеризуют низкий уровень кровоснабжения тканей, а также низкую изменчивость кровотока в ответ на стрессовые условия. Различия в уровне Ад ($0,52 \pm 0,03$ vs $0,48 \pm 0,05$ перф. ед.) и Аэ ($0,58 \pm 0,03$ vs $0,62 \pm 0,06$ перф. ед., $p < 0,05$) при данном типе ГТМ у больных

с сочетанной патологией косвенно характеризует достоверно более выраженную эндотелиальную дисфункцию по сравнению с пациентами с изолированной ХСН.

Обращает внимание, что у больных с ХСН и СД 2 типа уже при нормоциркуляторном типе ГТМ более напряжены все виды регуляторных систем микроциркуляторного русла: показатели Ан ($0,56 \pm 0,06$ vs $0,52 \pm 0,03$ перф. ед., $p > 0,05$), Ад ($0,47 \pm 0,05$ vs $0,4 \pm 0,03$ перф. ед., $p < 0,05$). При этом наблюдаются начальные явления эндотелиальной дисфункции – достоверно более низкая Аэ ($0,43 \pm 0,05$ vs $0,48 \pm 0,03$) и ухудшение нутритивного кровотока ($11,4 \pm 4,1$ vs $14,8 \pm 5,9$ ед.), которые сопровождаются сбросом крови в обходные анастомозы.

При проведении анализа макро- и микроциркуляции и корреляционного анализа показателей, характеризующих гемодинамику со структурно-функциональными параметрами сердца и печени, маркерами повреждения печени, углеводным, липидным обменом, инсулинорезистентностью, ВО, были получены следующие достоверные данные в основной группе пациентов. При спастическом 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 в группе больных ХСН и СД 2 типа ($r = -0,41$, $r = 0,39$, соответственно при $p < 0,05$).

Кроме того, у пациентов с ХСН 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 отмечены тесные взаимосвязи между показателями, характеризующими снижение перфузии (ПМ), ухудшение микрокровотока (М) и тимоловой пробы ($r=-0,49$; $r=-0,47$, при $p<0,05$) при гиперемическом ГТМ. При данном ГТМ также активность шунтового кровотока коррелировала с уровнем щелочной фосфатазы ($r=0,48$, 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. Различия между группами в уровне показателей углеводного, липидного обмена и инсулинорезистентности обусловлены критериями включения пациентов в исследование. 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 артериовенозные 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 $p<0,05$).

$p < 0,05$). Кроме того, у данных больных с ХСН 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 $p < 0,05$). Средний уровень глюкозы является независимым фактором риска общей смертности: смертность у лиц с уровнем глюкозы выше 7,8 ммоль/л на 50% выше, чем у тех, у кого уровень глюкозы ниже 7,8 ммоль/л [163].

При проведении корреляционного анализа между показателями, характеризующими висцеральное ожирение и функциональное состояние и маркерами повреждения печени в группе пациентов с комбинированной патологией были получены следующие результаты. ИМТ коррелировал с соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,2$, $p < 0,05$), долей висцерального жира ($r = 0,63$, $p < 0,05$), а также с уровнем общего билирубина ($r = 0,2$, $p < 0,05$). Показатель веса больных коррелировал с процентной долей висцерального жира ($r = 0,3$, $p < 0,05$), а также уровнем общего билирубина и непрямого билирубина ($r = 0,25$ и $r = 0,2$ соответственно, $p < 0,05$). Соотношение ОТ/ОБ коррелировало с большинством показателей, характеризующих функции печени: общим билирубином ($r = 0,21$, $p < 0,05$), гаммаглутамилтранспептидазой ($r = 0,22$, $p < 0,05$), тимоловой пробой

($r=0,22$, $p<0,05$), аспартатаминотрансферазой ($r=0,21$, $p<0,05$). Были получены и другие корреляционные связи, которые косвенно могут указывать на влияние висцерального ожирения на маркеры повреждения гепатоцитов. 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 ($r=0,3$, $p<0,05$). Расчетный индекс висцерального ожирения VAI у больных обеих групп коррелировал с индексом стеатоза печени 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 [180]. Так, можно предположить, что у пациентов страдающих сочетанием ХСН и СД 2 типа, при увеличении степени ожирения, увеличения соотношения ОТ/ОБ, и особенно, висцерального ожирения, происходит ухудшение функции печени.

Таким образом, в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа отмечается более тяжелое структурно-функциональное поражение печени и сердца, повышение маркеров повреждения гепатоцитов, которые опосредованы нарушениями макро и микроциркуляторного русла, связаны с метаболическими нарушениями при СД 2 типа (инсулинорезистентность (НОМА – индекс, инсулинемия, гликемия, гликированный гемоглобин, VAI – индекс).

По результатам Миннесотского опросника, достоверных различий между группами по качеству жизни выявлено не было ($73,75 \pm 5,6$ vs $76 \pm 4,2$ баллов). При этом, качество жизни коррелировало с функциональным классом ХСН ($r=0,5$, $r=0,41$ соответственно при $p<0,05$) и с результатами теста 6-минутной ходьбы в обеих группах ($r=-0,57$, $r=-0,39$ соответственно, при $p<0,05$). Представляется важным, что качество жизни также коррелировало с уровнем мочевой кислоты в группе больных с ХСН и СД 2 типа ($r=0,23$, при $p<0,05$). Известно, что гиперурикемия является фактором неблагоприятного прогноза у больных с сердечной недостаточностью и повышает риск общей смертности у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [127, 197]. По данным литературы, одним из повреждающих факторов гиперурикемии называют формирование эндотелиальной дисфункции [49].

Базисная терапия ХСН, проводимая у пациентов, прежде всего, направлена на гемодинамическую разгрузку сердца и сосудистого русла. 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 [76]. По данным литературы использование 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (ЭМОПС) при ХСН и метаболическом синдроме оказывало благоприятное воздействие на липидный обмен, уровень антиоксидантов, инсулинорезистентность, а также маркеры повреждения печени [84]. 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.

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 синдромами ИР, липо- и глюкозотоксичности, ВО. Во II этап было включено 60 пациентов с ХСН ишемического генеза и СД 2 типа, перенесшие инфаркт миокарда в сроки от 6 до 12 месяцев. После проведенной простой рандомизации на группы пациентам основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН (эналаприл ($15,7 \pm 3,1$ мг/сутки), бисопролол ($7,2 \pm 2,35$ мг/сутки), при необходимости диуретики, ингибиторы альдостерона) и терапии СД 2 типа (метформин ($802,5 \pm 63,5$ мг/сутки) $\pm$ гликлазид МВ ($72 \pm 15,8$ мг/сутки), назначали с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексикор, ЗАО «ЭкоФармИнвест, Россия) в дозе 0,4 г/сутки перорально. Кроме того, все пациенты получали аторвастатин (20 ± 0 мг/сутки). Контрольная группа получала только препараты базисной терапии ХСН и СД. Продолжительность исследования составила 16 недель. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и нарушениям микроциркуляции, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозы препаратов базисной терапии ХСН и СД 2-го типа в группах достоверно не различались.

Оценка влияния 16-ти недельной терапии ЭМОПС на структурно-функциональное состояние печени и маркеры ее повреждения показали следующие результаты. В основной группе пациентов, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии, 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 через 16 недель у больных основной группы ФК ХСН снизился с $1,94 \pm 0,6$ до $1,4 \pm 0,49$ ($p < 0,05$), ТШХ 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 $1,7 \pm 0,65$ ($p > 0,05$); ТШХ уменьшился на 1,8%).

По результатам эхокардиографии в I 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 ($\Delta\% = 0,17$).

Согласно биоимпедансометрии динамика ВО в обеих группах носила статистически незначимый характер, однако по расчетному индексу VAI в 1-й группе пациентов ВО уменьшилось на 30,7% vs 7,6% ($p_{1,2} < 0,05$).

По окончании 16 недель комбинированной терапии с ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД выявлено достоверное уменьшение СРПВэ 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 СРПВм/СРПВэ ($\Delta=28\%$ 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 прекапиллярных сфинктеров достоверно уменьшился при применении ЭМОПС на 53,4%, что возможно связано с влиянием на степень висцерального жира ($r=0,57$; $p<0,05$), 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. Данные изменения сопровождались положительной динамикой гликемии крови натощак ($r= 0,41$; $p<0,05$). В то время как в контрольной группе Ад возрос на 8,5% ($p<0,05$). В ходе 16 – ти недельного исследования отмечено увеличение показателя (σ) в группе пациентов с ХСН и НАЖБП, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии 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. 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%, что может указывать на

уменьшение влияния симпатической активности на сосуды, 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. Полученные результаты могут объясняться динамикой триглицеридемии, учитывая, что отмечаются достоверные взаимосвязи между снижением гипертриглицеридемии и снижением миогенного тонуса в группе контроля ($r = 0,6$; $p < 0,05$). 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 говорит и статистически значимое нарастание показателя микроциркуляции ПМ ($\Delta = 16,6\%$). При этом, 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 %. Нами получены косвенные данные, показавшие возможность ЭМОПС 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 (Кv) 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. Отмеченное нами положительно влияние ЭМОПС в ходе 16 - ти недельного приема в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД 2 типа на показатели микроциркуляторного кровотока: снижение гипертонуса прекапиллярных сфинктеров, увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний и секреции эндотелиальных вазодилататоров способствуют, по-видимому, увеличению нутритивного кровотока. Через 16 недель лечения 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 Kv 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 микрокровоотока со снижением уровня непрямого билирубина ($r=0,40$; $p<0,05$). Улучшение эндотелиальных свойств микрососудов было взаимосвязано со снижением активности щелочной фосфатазы ($r=-0,43$; $p<0,05$). Кроме того, улучшение микрокровоотока у больных основной группы сопровождалось

положительной динамикой показателей, характеризующих стеатоз и фиброз печени. Повышение K_v , косвенно отражающее нормализацию секреторных способностей эндотелия и увеличение перфузии, коррелировало со снижением расчетных индексов FLI и NFS ($r = -0,36$ и $r = -0,41$ соответственно; $p < 0,05$). Снижение респираторных флуктуаций микрокровотока (Ад), что является положительным звеном в изменении регуляции микроциркуляции, коррелировало со снижением NFS ($r = 0,44$; $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа также было отмечено благоприятное влияние ЭМОПС в составе базисной терапии больных с комбинированной патологией на активность шунтового кровообращения в обход нутритивного звена: снижение ПШ сопровождалось снижением FLI - индекса ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Таким образом, цитопротектор ЭМОПС при его 16- ти недельном использовании в составе комбинированной терапии больных с ХСН и НАЖБП оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла, что благоприятно сказывается на показателях микрокровотока и сопровождается уменьшением доли патологических типов МКЦ. Отмеченное положительное действие препарата опосредуется улучшением эндотелиальной функции микрососудов, снижением активности шунтового кровообращения, вегетонормализующим влиянием на гипертонус сосудов. Полученные результаты показали, что данная динамика микроциркуляции коррелирует с «плейотропными» метаболическими эффектами препарата на показатели углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность. Улучшение нутритивного кровотока, отмеченное в ходе 16- ти недельного использования ЭМОПС у пациентов с ХСН и НАЖБП сопровождается улучшением функционального состояния гепатоцита, коррелируя со снижением

выраженности синдромов цитолиза и холестаза, способствуя снижению индекса стеатоза и фиброза печени.

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 обменов 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 Quicky возрос с $1,8\pm 1,4$ до $3,8\pm 0,75$, в то время как в контрольной группе практически не изменился ($p<0,05$). При этом наблюдалась достоверная благоприятная динамика инсулинемии, более выраженная в группе больных, получавших ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН и СД ($\Delta\%=-31,8$ vs $\Delta\%=-12,8$, $p<0,05$). 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 ($\Delta\%=16,8$ vs $\Delta\%=4,9$, $p<0,05$).

Таким образом, полученное благоприятное действие ЭМОПС на состояние углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность, структурно-функциональные параметры сердца и печени, маркеры повреждения печени, дисфункцию жировой ткани, могут быть связаны с улучшением кровотока на уровне микроциркуляторного русла, а также улучшением эластических свойств магистральных артерий.

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-3гидроксипиридина 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
- АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
- ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДД – диастолическая дисфункция
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИА – индекс атерогенности
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИСП – индекс стеатоза печени
- КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
- КДР – конечно-диастолический размер
- КЖ – качество жизни,
- КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
- КСР – конечно-систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие,
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- МС – метаболический синдром
- ОССН – общество специалистов по сердечной недостаточности

ОХС – общий холестерин крови

ПТИ – протромбиновый индекс

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЩФ – щелочная фосфатаза

НbA1C – гликированный гемоглобин

ЭГ ЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭМОПС-2-этил-6-метил-3гидроксипиридина сукцинат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы лечения больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на ингибиторы АПФ / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Н.Г. Фомина, А.А. Зотова // РМЖ. - 2011. - №26. - С. 1588-1593.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.- Москва, 2015. - Вып. 7. - 112 с.
3. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения [Текст]/ А.С.Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
4. Асмар, Р. Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ исследование COMPLIOR // Клиническое исследование лекарственных средств в России. – 2002. - № 1. – С. 10-12.
5. Батрак, Г.А. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа: диагностика нарушений и их проностическое значение: автореф. дис. ... д-ра дис. мед. наук: 14.01.04 / Батрак Галина Алексеевна. – Иваново, 2014. – 32 с.
6. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. - М.: Медиа Медика, 2000. – 266 с.
7. Беспалова, И.Д. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления / И.Д. Беспалова, В.В. Калюжин, Ю.А. Медянцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - № 6. - Т. 11. - С. 17-20.

8. Болотова, М.Е., Мазуров, В.И. Влияние мексидола на липидный обмен и функцию эндотелия у больных с метаболическим синдромом / М.Е. Болотова, В.И. Мазуров // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – 2007. - С. 62.

9. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М. О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. - № 5(1). – С. 4–7.

10. Бутрова, С.А. 13 Европейский конгресс по ожирению 26-29 мая, Прага, сателлитный симпозиум, в фокусе сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Понимание роли сибутрамина // Ожирение и метаболизм. - 2005. - № 1. – С. 45–46.

11. Васильев, А.П. Влияние омега-3 жирных кислот на липидный спектр крови и микроциркуляцию у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова // Клиническая медицина. - 2009. - Т.87. - № 4. - С. 37-40.

12. Влияние мексикора на клиническое состояние, углеводный и липидный обмен больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Е.Д. Евтерева [и др.] 56-региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета. Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области. Раздел: инновационные аспекты в терапевтической практике. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2009. - 217-219 с.

13. Влияние мексикора на течение синдрома интраабдоминальной гипертензии при экспериментальном распространенном перитоните / Б.С. Суковатых, Е.Б. Артюшкова, О.Г. Фролова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3, - С. 222-226.

14. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов [и др.] // Сердеч. недостаточность. – 2009. - № 10(1). – С. 34–6.

15. Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. – 2014. - № 2. - С. 4-7.

16. Возможности коррекции эластических свойств сосудов у лиц пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / Ю.С. Володько, В.М. Пырочкин, А.А. Грицкевич [и др.] // Гериатрия в системе практического здравоохранения Республики Беларусь: материалы науч.-практ. конф., посвящ. Дню пожилых людей. – 2012. – С. 22-24.

17. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. – № 10(3). – С. 264-274.

18. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / М.Е. Стаценко, Е.Д.

Евтерева, С.В. Туркина // Consilium Medicum. – 2010. - № 12(10). – С. 76–82.

19. Горюцкий, В.Н. Возможности снижения высокого индивидуального риска клинико-метаболических, ишемических и микроциркуляторных нарушений у больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.06 / Горюцкий Виталий Николаевич. – Томск, 2009. – 25 с.

20. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский [и др.] // Сахарный диабет. – 2008. - № 1. - С. 40-44.

21. Драпкина, О.М., Корнеева, О.Н. Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией / О.М Драпкина, О.Н. Корнеева // Лечащий врач. - 2010. - № 10. - С.73-78.

22. Драпкина, О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи // Русский медицинский журнал. – 2011. - № 18. – Т. 19. - С. 1136-1139.

23. Ерофеева, С.Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. – 2009. – № 11. – С. 34-38.

24. Ефимов, А.С., Клиническая диабетология / А.С. Ефимов, Н.А. Скробонская. - Київ: Здоров'я, 1998. – 320 с.

25. Жемайтите, Д. Клинико-физиологическое значение анализа вариабельности сердечного ритма у больных хронической формой ишемической болезни сердца. // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2002. - № 3 (545). - С. 59-80.

26. Журавлева, Л.В. Вклад ожирения в развитие кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова // Ліки України. – 2014. – № 5/6. – С. 10–15.

27. Иванов, И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Иванов Игорь Григорьевич. - Санкт-Петербург, 2010. – 25 с.

28. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гилеревский, В.А. Орлов, Н.Г. Бенделиана [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2001. - № 3. – С. 58-72.

29. Касьянова, Т.Р. Параметры левых отделов сердца и типы портального кровотока у больных циррозом печени / Т.Р.Касьянова, Б.Н.Левитан // Медицинский Вестник Северного Кавказа. - 2012. - №3 (27), - С. 33-36.

30. Касьянова, Т.Р. Ультразвуковые особенности показателей правых отделов сердца у больных ХГ / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, Н.И. Любарт // Соврем. проблемы науки и образования. – 2011. – № 4 (Электронный журн.): URL:www.science-education.ru/98-4716.

31. Кинзерская, М.Л. Значение параметров портальной гемодинамики для прогнозирования течения сердечной недостаточности // Казан. мед. журн.— 2007. — № 88 (4). — С. 336–339.

32. Кинзерская, М.Л. Клинико-функциональные взаимосвязи ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени и печеночного кровотока при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Кинзерская Марина Леонидовна. - Екатеринбург, 2008. - 46 с.

33. Клебанова, Е.М. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом. / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Л.Д. Смирнов // Терапевтический архив. - 2006. - №8. – С. 67-70.

34. Клинова, А.С. Состояние микроциркуляторного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Клинова, О.В. Каменская, А.М. Чернявский // Кардиология и кардиоваскулярная хирургия. – 2012. - №4. – С. 18-20.
35. Кобалава, Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов. – М.: Реафарм, 2004. – 384 с.
36. Крутова, Т.В., Берестень, Н.Ф. Тканевая доплерэхокардиография и ультразвуковая ангиография в оценке взаимосвязи функции правых отделов сердца, печеночной гемодинамики и тяжести цирроза печени / Т.В. Крутова, Н.Ф. Берестень // Эхография. - 2004. - Т. 5, №1. - С. 13-22.
37. Маколкин, В.И. Микроциркуляция в кардиологии / В.И. Маколкин. – М.: «Визарт», 2004. – 135 с.
38. Матвеев, Д.В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Матвеев Дмитрий Валерьевич. - Москва, 2004. – 22 с.
39. Машина, Т.В. Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии и ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. ... мед. наук: 14.00.06 / Машина Татьяна Васильевна. - Ульяновск, 2006. - 125 с.
40. Медянка, Ю.С. Влияние мексикора на липидный спектр крови у больных стабильной стенокардией напряжения // Клін. та експеримент. патол. — 2011. — Т. X, № 2(36 ч. 2). — С. 65 — 68.
41. Место мельдония в метаболической цитопротекции / В.С. Задонченко, Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов [и др.] // РМЖ. – 2013. - № 9. - С. 448-453.

42. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. - № 4. – С. 148–156.
43. Метаболический синдром / Под ред. чл.-кор. РАМН Г.Е.Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 224 с.
44. Милютина-Якушева, Д.А. Исследование состояния микроциркуляции у женщин среднего возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Милютина-Якушева, Е.Э. Константинова, А.В. Муравьев // Ярославский пед. вестн.- 2011. - Т. 3, № 3. - С. 98-103.
45. Минушкин, О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы // Лечащий врач. – 2012. - № 02. – С. 45-49.
46. Михин, В.П. Применение кардиоцитопротекторов при неотложной сердечно-сосудистой патологии на этапах скорой медицинской помощи / В.П. Михин, В.Ю. Полумисков, М.М. Лукьянов // Врач скорой помощи. - 2007.-№ 5. - С. 40-50.
47. Михин, В.П. Роль кардиопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Ліки України. – 2009. - №7(133). - С. 87-94.
48. Мохорт, Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Медицинские новости. – 2012. - № 4. – С. 4-10.
49. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.В. Толкачева, А.С. Мильто // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 4. – С. 95-100.

50. Назарова, О.А. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией / О.А. Назарова, Ф.Ю. Фомин, О.М. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - № 6(2). – С. 19-22.
51. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности / И.В. Самойлова, Ю.А. Ипполитова, А.П. Васильев [и др.] // Медицинская наука и образование УРАЛА. – 2011. - №3. - С. 83-84.
52. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2010. - N. 11(1). – С. 3-62.
53. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — 94 с.
54. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, М.А. Буличенко [и др.] // РМЖ. - 2010. – Т. 18. - № 28. - С. 42-49.
55. Никитин, Ю.П., Лапицкая, И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю.П. Никитин, И.В. Лапицкая // Кардиология. – 2002. - № 11. – С. 113-120.
56. Николаев, С.Б. Антиоксидантная и гепатопротекторная активность мексикора в условиях ишемии печени / С.Б. Николаев, Н.А. Быстрова // Материалы II заочной электронной межвузовской научной конференции «Вопросы иммунопатологии и иммунореабилитации». - 2005. - С. 36-37.
57. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / М.Е.

Стаценко, С.В. Туркина, О.Е. Спорова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. - № 6. – Р. 28—33.

58. Обрезан, А.Г., Бицадзе, Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. - №2(11). - С. 47-52.

59. Оганов, Р.Г. Результаты российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина при стабильной стенокардии / Р.Г. Оганов, М.Г. Глезер, А.Д. Деев // Кардиология. – 2007. - № 3. – С. 4–13.

60. Осина, А.С. Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Осина Анна Сергеевна. - Самара, 2010. - 21 с.

61. Осмоловская, Ю.Ф. Значение и возможности коррекции изменений жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Осмоловская Юлия Фаильевна. - Москва, 2011. – 30 с.

62. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева, Т.М. Будашова, Т.Ю. Долганова [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. - № 14(1). - С. 31-36.

63. Особенности нарушений структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной невропатией.

/ М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева, А.А. Винникова // Терапевтический архив. – 2013. - № 10. – С. 23-28.

64. Особенности поражения органов мишеней, состояния углеводного и липидного обменов, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Фабрицкая, С.В. Туркина [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность. – 2010. - № 4. – С. 206-212.

65. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. - № 10, - Т. 14. - С. 51-59.

66. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью / Г.И. Сидоренко, С.М. Комиссарова, С.Ф. Золотухина, М.Е. Петровская // Кардиология. – 2011. – Т. 51. - № 6. – С. 44-48.

67. Приходько, В.Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ліки України. — 2009. - № 4(130). – С. 61-64.

68. Ребров, А.П., Толстов, С.Н. Гендерные особенности ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А.П. Ребров, С.Н. Толстов // Вестник современной клинической медицины. – 2011. - №2(4). – С.22-25.

69. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Систем. гипертен. - 2010. - № 3. - С. 5-27.

70. Российское общество по изучению печени. Методические рекомендации для врачей. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред. академика РАН проф. В.Г. Ивашкина. - Москва, 2015. – 38 с.

71. Самойлова, И.В. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.04 / Самойлова Ирина Витальевна. - Тюмень, 2011, - 24 с.

72. Сергеева, Л.И., Панев, Н.И. Общие закономерности и патогенетическая значимость постинфарктного ремоделирования в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Л.И. Сергеева, Н.И. Панев // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - №5. - С. 121-126.

73. Сергеева, Л.И., Панев, Н.И. Общие закономерности и патогенетическая значимость постинфарктного ремоделирования в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Л.И. Сергеева, Н.И. Панев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2008. - № 5. - С. 121-125.

74. Синеглазова, А.В. Взаимосвязь структурно-функциональных параметров сердца, сократимости миокарда левого желудочка и коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа / А.В. Синеглазова, О.В. Агеева, О.Е. Суспицын // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. -№ 6. - С. 13-17.

75. Стаценко, М.Е. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Беленкова // РКЖ. – 2009. - № 3(77). - С. 69-75.

76. Стаценко, М.Е., Туркина, С.В. Алгоритм дифференцированного назначения цитопротекторов у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена // Терапия. – 2015. - № 3. – С. 27-36.

77. Стаценко, М.Е., Туркина, С.В. Гепатопротекторные эффекты препарата Мексикор при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Архивъ внутренней медицины. – 2013. - № 3(11). – С. 63-69.

78. Стаценко, М.Е., Туркина, С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Лечащий врач. - 2012. - № 7. - С. 62–65.

79. Стронгин, А.Г., Починка, И.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Кардиология. - 2005. - № 2. - С. 33-36.

80. Стронгин, Л.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // Кардиология. - 2010. - № 2. - С. 26-29.

81. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. - № 2. - С. 49-56.

82. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов / М.Е. Стаценко, А.А. Винникова, А.М.

Ронская, Н.Н Шилина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. - Т. 14, № 6 (80), - С. 347-53.

83. Терещенко, С.Н. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / С.Н. Терещенко, Н.А Джаиани, А.В. Голубев // Consilium Medicum. - 2005. - № 5. - С. 364–368.

84. Туркина, С.В. Клинико-патогенетические особенности и возможности терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Туркина Светлана Владимировна. - Волгоград, 2014. - 45 с.

85. Улятовский, В.А. Нарушения микроциркуляции и возможности их фармакологической коррекции у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и операции коронарной реваскуляризации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Улятовский Виктор Александрович. - Санкт-Петербург, 2011. – 19 с.

86. Фадеенко, Г.Д., Кравченко, Н.А. Стеатогепатит, биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Захворювання печінки. – 2006. - №1 (27). - С. 8-14.

87. Фаращук, Н.Ф. Мексидол и гепатит: результаты в эксперименте и перспективы в клинике // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение 1. - 2006. - С. 242 — 249.

88. Функциональное состояние микроциркуляторного кровотока периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.В. Каменская, И.Ю. Клинова, И.Ю. Логинова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. - Т. 11. - №2 (42). – С. 16-21.

89. Чирков, М.В. Скорость распространения пульсовой волны в магистральных сосудах и показатели печеночного кровотока как критерии

эффективности медикаментозной вазопротекции при метаболическом синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Чирков Михаил Васильевич. - Москва, 2011. - 25 с.

90. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б.Шиллер, М.А.Осипов. - М.: Практика, 2005. – 344 с.

91. Шипулин, В.П., Долженко, М.Н. Хронический стеатогепатоз: проспективное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы / В.П. Шипулин, М.Н. Долженко // КТЖ. – 2006. - №2. - С. 142-146.

92. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа Е.В. Оскола, А.Т. Шубина, А.Р. Закирова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. - № 3. – С. 96–106.

93. Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. – 430 с.

94. Abdulla, J. Prognostic value of absence or presence of coronary artery disease determined by 64-slice computed tomography coronary angiography a systematic review and meta-analysis / J. Abdulla, C. Asferg, K.F. Kofoed // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2011. - № 27. –P. 413-420.

95. Abstract Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow up of the Nurses' Health Study / K. Oh [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 161, № 7. – P. 672-679.

96. Adameova, A. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy / A. Adameova, N.S. Dhalla // Heart Fail Rev. – 2014. - № 19. – P. 25–33.

97. Adams, L.A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease / L.A Adams, J. Talwalkar // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40 (3 Suppl. 1). – P. S34–S38.

98. Alcoholic Cirrhosis and Chronic Heart Failure / I.A. Komissarenko [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2011. — № 5. — P. 215-221.
99. American Heart Association. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology / D.P. Faxon [et al.] // *Circulation.* – 2004. - № 109(21). – P. 2617–25/
100. Angulo P. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *HEPATOLOGY*, 2007, vol. 45, № 4, - pp.846-854.
101. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent [et al.] // *Hypertension.* – 2001. - № 37. – P. 1236-1241.
102. A Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: The KoGES-ARIRANG Study / Ji Hye Huh [et al.] // *PLoS One.* – 2015. - № 10(11): e0143560.
103. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis / M. Brief [et al.] // *BMJ.* – 2009. - № 338, - P. 92.
104. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial / S. Sarma [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2013. - № 15. – P. 194–202.
105. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes / P. Kanwar [et al.] // *BMJ Open Gastro.* – 2016. - № 3: e000114.
106. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance / K.C. Yang [et al.] // *Scientific Reports.* – 2016. - № 6: 27034.
107. Belardinelli, R. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic

cardiomyopathy / R. Belardinelli, A. Purcaro // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 2164–2170.

108. Bellentani, S. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, R. Grave Dalle, A. Suppini, G. Marchesini // Hepatology. – 2008. - № 47. – P. 746–754.

109. Bellentani, S. Liver and heart: A new link? – ALT Predicts Heart Disease / S. Bellentani, G. Bedogni, C. Tiribelli // Journal of Hepatology. – 2008. - № 49. – P. 300-302.

110. Boudina, S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects / S. Boudina, E.D. Abel // Rev Endocr Metab Disord. – 2010. - № 11. – P. 31–39.

111. Bugianesi, E. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes / E. Bugianesi, E. Vanni, G. Marchesini // Curr. Diab. Rep. – 2007. - № 7. – P. 175-180.

112. Cardio-reno-hepatic interactions in acute heart failure: the role of γ -glutamyl transferase / J.T. Parissis [et al.] // Int J Cardiol. - 2014. – Vol. 173(3). – P. 556-557.

113. Cardiovascular Phenotypes in HFpEF Patients with and without Diabetes / B.R. Lindman [et.al.] // JACC. – 2014. - № 64. – P. 541-549.

114. Chan, N.N. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes / N.N. Chan, P. Vallance, H.M. Colhoun // Diabet. – 2000. - № 43. – P. 137–147.

115. CHARM Investigators Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program / L.A. Allen [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2009. - № 11(2). – P. 170–177.

116. Ciapponi, A. Trimetazidine for stable angina / A. Ciapponi, R. Pizarro, J. Harrison // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2005. - № 19(4): CD003614.

117. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial / A.P. Ambrosy [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2012. - № 14(3). – P. 302–311.
118. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population / K.F. Fox [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2001. — Vol. 22 (3). — P. 228—236.
119. Day, C.P. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? / C.P. Day, O.F. James // *Gastroenterology.* - 1998. - № 114. - P. 842–845.
120. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study / L. Vaur [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 3. — P. 855—860.
121. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man / R.B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* — 1977. — № 55. — P. 613-618.
122. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospho- lipase 3 gene / K. Kantartzis [et al.] // *Diabetes.* – 2009. - № 58. – P. 2616–2623.
123. Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value / M. Galderisi [et al.] // *Ital. Heart J. Suppl.* – 2004. – Vol. 5. – P. 86–97.
124. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function an phosphocreatine/adenosine triphopshate ratio in patients with heart failure / G. Fragasso [et al.] // *Eur.Heart J.* – 2006. - № 27. – P. 942–8.
125. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunction myocardium in ischemic cardiopathy: a 24-

month study / T. El-Kady [et al.] // *Am.J.Cardiovasc.Drugs*. – 2005. - № 5(4). – P. 271–8.

126. Endothelium-dependent vasodilation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under nearnormoglycemic conditions / F.C. Huvers [et al.] // *Diabetes*. – 1999. - № 48. – P. 1300–1307.

127. Eswar, K. Hyperuricemia and incident heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2009. - № 2 (6). – P. 556–562.

128. Fang Zhi, Y. Diabetic cardiomyopathy: Evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Y. Fang Zhi, B. Prins Johannes, T. H. Marwick // *Diabetic Cardiomyopathy*. — 2004. — Vol. 25 (4). — P. 543—567.

129. Farrell, G.C. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide* / G.C. Farrell, A.J. McCullough, C.P. Day (et al.) - Wiley-Blackwell, 2013. — 324 p.

130. Faxon, D.P. Coronary interventions and their impact on post myocardial infarction survival / D.P. Faxon // *Clin Cardiol*. - 2005. - Nov, 28(11 Suppl 1). - P. 38-44.

131. Floras J. S. Atrial fibrillation and cardiac sympathetic reflexes in heart failure // *Ibid.* - 2005. - Vol. 26, № 23. - P. 2490-2492.

132. Flores-Le-Roux, J.A. Heart failure and development of type 2 diabetes mellitus / J.A. Flores-Le-Roux, Boix D. Benaiges, J. Pedro-Botet // *Med Clin (Barc)*. – 2012. - № 138(13). – P. 579-583.

133. Fouad, Y.M. Hepato-cardiac disorders / Y.M Fouad, R. Yehia // *World.J.Hepatol*. – 2014. - № 6(1). – P. 41-54

134. Gastaldelli, A. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / A. Gastaldelli, M. Kozakova, K. Højlund // *Hepatology*. - 2009. - V. 49. - P. 1537-1544.

135. Gaudron, P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler, G. Ertl // *Circulation*. – 1993. - № 87. – P. 755-763.
136. Govindarajan, G. Endocrine and Metabolic Effects of Fat: Cardiovascular Implications / G. Govindarajan, M.A. Alpert, L. Tejwani // *Am. J. of Medicine*. – 2008. – Vol. 121. – P. 366-370.
137. Henrion, J. Hypoxic hepatitis // *Liver Int*. – 2012. – № 32(7). – P. 1039-1052.
138. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J.H. Lee [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – V. 42, № 7. – P. 503-508.
139. High prevalence of metabolic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease / I. Friis-Liby [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2004. - № 39. – P. 864–9.
140. Hod, M. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? / M. Hod, Y. Yogeve // *Diabetes Care*. – 2007. - №30 (Suppl 2). - S180–S187.
141. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. - № 28. – P. 412–9.
142. Huh, Ji Hye. A Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: TheKoGES-ARIRANG Study / Ji Hye Huh, Song Vogue Ahn, Sang Baek Koh // *PLoS ONE*. – 2015. - № 10(11): e0143560.
143. Ijaz, S. Impairment of Hepatic Microcirculation in Fatty Liver / S. Ijaz, W. Yang, M.C. Winslet // *Microcirculation*. – 2004. - № 10(6). – P. 447-456.

144. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure / Dei Cas [et al.] // JACC: HEART FAILURE. – 2015. - Vol. 3, № 2. - P. 137-145.
145. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2003. –N. 2 (1). – P.124-131.
146. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse [et al.] // Nippon Rinsho. – 2000. - № 58(2). – P. 34-47.
147. Jableka, A. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in Elderly Women Suffering from Chronic Heart Failure with or Without Type 2 Diabetes / A. Jableka, G. Kubiak, E. Nowalany-Kozielska // J Womens Health Issues Care 3:2. doi:10.4172/2325-9795.1000139.
148. Kalani, M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vascular Health and Risk Management. – 2008. - № 4 (5). – P. 1061–1068.
149. Kim, D. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States / D. Kim, W.R. Kim, H.J. Kim, T.M. Therneau // Hepatology. – 2013. - № 57. – P. 1357–65.
150. Kostis, J.B. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes / J.B. Kostis, M. Sanders // Am. J. Hypertens. – 2005. - №18. – P. 731–737.
151. Krag, A. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites / A. Krag, F. Bendtsen, J.H. Henriksen, S. Moller // Gut. – 2010. - №59. – P. 105–110.
152. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure / M. Nikolaou [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34(10). – P. 742-749.

153. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes / R. Lautamäki [et al.] // *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* – 2006. - 291:E282-E290.
154. Martin, G. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy / G. Martin, St. John Sutton, Sharpe Norman // *Circulation.* – 2000. - № 101. – P. 2981-2988.
155. Mechanisms of liver steatosis in rats with systemic carnitine deficiency due to treatment with trimethylhydrazinium propionate / Markus Spaniol [et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 2003. - Vol. 44. - P.144-153.
156. Mendez-Sanchez, N. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Mendez-Sanchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdes, M. Uribe // *Liver Int.* - 2007. - № 27(4). - P. 423-433.
157. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / G.M. Rosano [et al.] // *Amer. J. Cardiology.* – 2006. - № 98. – P. 14-18.
158. Misra, V.L. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk / V.L. Misra, M. Khashab, N. Chalasani // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. - № 11(1). – P. 50–55.
159. Mohamed, R. Effect of Liver Transplantation on QT Interval Prolongation and Autonomic Dysfunction in End-Stage Liver Disease / R. Mohamed, P.R. Forsey, M.K. Davies, J.M. Neuberger // *HEPATOLOGY.* - 1996, - Vol. 23, №. 5, - P. 1128-1134.
160. Moller, S. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Moller, J.H Henriksen // *Gut.* – 2008. - № 57. – P. 268-278.
161. Moller, S. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, J.H. Henriksen // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. - № 36. – P. 785–94.

162. Moller, S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, J.H. Henriksen // J Hepatol. – 2010. - № 53. – P. 179–90.

163. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. - № 339(4). – P. 229-234.

164. Musso, G. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina, R. Gambino // Diabetologia. - № 55(4). – P. 885–904.

165. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients / Einar Björnsson [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013/ - № 19(8). – P. 1219–1229.

166. Nash, D.N. Ranolazine for chronic stable angina / D.N. Nash, S.D. Nash // Lancet. - 2008. - Vol. 372. - P. 1335–1341.

167. Nichols, G.A. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors / G.A. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey // Diabetes Care. - 2001. – N. 24. –P.1614-1619.

168. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome / Lonardo Amedeo [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2015. - № 47. - P. 181–190.

169. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / S. Bonapace [et al.] // Diabetes Care. – 2012. - № 35 (2). – P. 389-95.

170. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes / A. Mantovani [et al.] // PLoS ONE. – 2015. - № 10(8). - e0135329.

171. Oh, M.K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / M.K. Oh, J. Winn, F. Poordad // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 2008. - № 28. – P. 503-522.

172. Ong, J.P. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease / J.P. Ong, A. Pitts, Z.M. Younossi // *J Hepatol.* – 2008. - № 49. – P. 608–612.

173. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events / L.B. Vanwagner [et al.] // *Hepatology.* – 2012. - № 56. – P. 1741–50.

174. PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome / J. Shen [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2014. - № 39. – P. 532–9.

175. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance / M.E. Assar [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2013. - № 11. - P. 263.

176. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J.K. Boyer, S. Thanigaraj, K.B. Schechtman, J.E. Pérez // *Am J Cardiol.* – 2004. - № 93. – P. 870-5.

177. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. - № 85. – P. 2402-2410.

178. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh [et al.] // *JAmSocEchocardiogr.* – 2009. - № 22. – P. 107–133.

179. Rector, R.S. Patients self-assessment of their congestive heart failure / R.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn // *Heart Failure.* - 1987. - № 1. – P. 192–196.

180. Ruttman, E. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults / E. Ruttman, L.J. Brant, H. Concin // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112, № 14. - P. 2130-2137.
181. Sawyer, D.B. Myocardial hibernation. Restorative or preterminal sleep? / D.B. Sawyer, J. Localzo // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1517-1519.
182. Schmid, H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. - 2007. - Vol. 51. - № 2. - P. 232-43.
183. Seo, H.S. Insulin Resistance Is Associated with Arterial Stiffness in Nondiabetic Hypertensives Independent of Metabolic Status / H.S. Seo, T.S. Kang, S. Park et al // *Hypertens. Res.* - 2005. - Vol. 28, N 12. - P. 945-951.
184. Spector, K.S. Diabetic cardiomyopathy // *Clin. Cardiol.* - 1998. - № 21(12). P. 885-887.
185. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial / J.L. Chiasson. [et al.] // *JAMA*. - 2003. - N 290 (4). - P. 486—494.
186. Suresh, V. Association of micro and macrovascular complications with fatty liver in patients with type 2 diabetes mellitus / V. Suresh, NSRC. Guptha, E.U. Bhargavi // *Int. J. Med. and Dent. Sci.* - 2014. - № 3(1). - P. 270-275.
187. Survival and causes of death in patients with elevated liver enzymes associated with non-alcoholic fatty liver disease / M. Ekstedt [et al.] // *J. Hepatol.* - 2006. - № 44(Suppl. 2): S40—1.

188. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study / W. Dunn, [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2008. - № 103. – P. 2263–2271.

189. Swynghedauw, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiological Reviews.* - 1999. - V. 79, № 1. - P. 216—248.

190. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S.G. Priori [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22, № 16. 66. - P. 1374-1450.

191. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni [et al.] // *BMC. Gastroenterology.* – 2006. - Vol. 6. - P. 33 –38.

192. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo [et al.] // *Hepatology.* – 2007. - № 45. – P. 846–54.

193. Timmis, A.D. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with angina and diabetes / A.D. Timmis, B.R. Chaitman, M. Crager // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 42–48.

194. Triglyceride and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association / M. Miller [et al.] // *Circulation.* – 2011, - № 123. – C. 2292-2333.

195. Tumour necrosis factor signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita [et al.] // *Gut.* - 2006. - Vol.55, № 3. - P. 415-424.

196. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD / S. Ballestri [et al.] // *LiverInternational.* – 2012. - Vol. 32. - P. 1242–1252.

197. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure / A.H. Wu [et al.] // Amer. Heart J. – 2010.– Vol. 160 (5). – P. 928–933.
198. Vaccaro, O. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition / O. Vaccaro, J. Riccardi // DiabetesCare. – 2005. - № 28. – P. 1786-1788.
199. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic // Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. - P. 256. WHO Obesity Technical Report Serie n. 284.
200. Visceral adiposity index: areliable indicator of visceral fatfunction associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato [et al.] // Diabetes Care. – 2010. - Vol. 33, №. 4. - P. 920–922.
201. Witczak, A. Cardiohepatic interactions – cirrhotic cardiomyopathy and cardiac cirrhosis / A. Witczak, A. Prystupa, S. Ollegasagrem, G. Dzida // JPre-ClinClinRes. – 2015. - № 9(1). – P. 79–81
202. World Gastroenterology Organisation Global Guideline «Obesity» / J. Toouli [et al.] // WGO Global Guideline. Obesity. – 2009. – 42 p.
203. Yılmaz, Ergün. The diagnostic role of ultrasonograhyy in liver streatosis // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 1999. - № 2. – P. 96-100.
204. Zaky, A. Appraising Cardiac Dysfunction in Liver Transplantation / A. Zaky, K. Bendjelid // Liver International. – 2015. - № 35 (1). – P. 12-29.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2538221

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО ЖИРОВОГО
ГЕПАТОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

Патентообладатель(ли): *Строяковский Валентин Меерович (RU),
Гумилевский Алексей Сергеевич (RU), Виннари Юрий
Александрович (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013136690

Приоритет изобретения 06 августа 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 18 ноября 2014 г.

Срок действия патента истекает 06 августа 2033 г.

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий

