

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.127:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.61(043.3)

Кирієнко Марина Володимирівна

**Особливості морфофункціональних змін міокарду
лівого шлуночка у хворих на цукровий діабет 2-го
типу з артеріальною гіпертензією та діабетичною
нефропатією**

14.01.38 – загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
директор Медичного інституту,
завідувач секції соціальної медицини,
доктор медичних наук, доцент
Сміянов В.А.

ПЛАН

Перелік скорочень та умовних позначень	3
Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	
1.1. Патогенетиичні механізми змін морфофункціонального стану міокарду у хворих на цукровий діабет 2-го типу.....	9
1.2. Діагностика порушень систолічної та діастолічної функцій міокарду лівого шлуночка.....	13
1.3. Порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією.....	16
1.4. Аспекти кардіо та нефропротекції в лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією.....	18
Розділ 2. Матеріали та методи	
2.1. Методи дослідження	22
2.2. Загальна характеристика обстежених	25
Розділ 3. Результати власних досліджень та їх обговорення	
3.1. Результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією.....	27
3.2. Особливості прогресування порушень функції міокарду лівого шлуночку та діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією.....	36
Висновки	39
Практичні рекомендації	40
Список використаних джерел	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	Аорта
АГ	Артеріальна гіпертензія
АТ	Артеріальний тиск
ГЛШ	Гіпертрофія лівого шлуночка
ДД	Діастолічна дисфункція
ДАКН	Діабетична автономна кардіальна нейропатія
ДН	Діабетична нефропатія
ВТС	Відносна товщина стінок
ЕКГ	Електрокардіографія
ЕхоКС	Ехокардіоскопія
ІЖМ	Індекс жорсткості міокарду
ІММ	Індекс маси міокарда
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КДР	Кінцево-діастолічний розмір
КДО	Кінцево-діастолічний об'єм
КСР	Кінцево-систолічний розмір
КСО	Кінцево-систолічний об'єм
ЛП	Ліве передсердя
ЛШ	Лівий шлуночок
МАУ	Мікроальбумінурія
ПШ	Правий шлуночок
СН	Серцева недостатність
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	Товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМК	Трансмітральний кровотік
ТМШП	Товщина міжшлуночкової перетинки
УЗД	Ультразвукове дослідження

УО	Ударний об'єм
ФВ	Фракція викиду
ХНН	Хронічна ниркова недостатність
ХСН	Хронічна серцева недостатність
ЦД	Цукровий діабет
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) займає основне місце в структурі ендокринних хвороб і третє місце після серцево-судинної та онкопатології серед захворювань неінфекційної природи. Найбільш рання серед усіх захворювань інвалідизація, висока смертність серед пацієнтів визначили ЦД, як пріоритет в національних системах охорони здоров'я всіх країн світу, закріплений Сент-Вінсентською декларацією. За даними ВООЗ, у 2014 році розповсюдженість ЦД оцінювалась близько 9 % всього населення, найбільша розповсюдженість визначалася в Східному Середземноморському регіоні і сягала 14% всього населення. У 2012 році 1,5 млн осіб померли з причини ускладнень високого вмісту цукру в крові. Найбільший показник розповсюдженості ЦД виявлено в країнах рівнем доходу вище середнього. За прогнозами ВООЗ, в 2030 р діабет стане сьомою за значенням причиною смерті у світі. [1, 2]

Згідно з даними, опублікованими на сайті МОЗ України, в Україні діагноз «цукровий діабет» має понад 1,3 млн осіб, із них понад вісім тисяч – діти. Так за даними статистики за 2012 рік, кількість людей, у яких вперше діагностовано цукровий діабет, сягнула понад 121 тисячу осіб. Це серйозна проблема для будь-якої країни, адже захворювання має високий рівень поширеності та часто призводить до інвалідизації. [3]

До втрати працездатності хворих на ЦД призводять хронічні ускладнення : мікро- і макроангіопатія, нейропатія і синдром діабетичної стопи.[18] В той же час, наявні дані, що гіперглікемія є незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології та діабетичної нефропатії а його розповсюдженість, відповідно, обумовлює зростання числа серцево-судинних захворювань (ССЗ) та патології нирок у популяції в цілому. [4, 45]

Також на тлі порушень ліпідного обміну, ініціюються процеси атерогенезу, що призводять до формування ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності . В літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі цукрового діабету вже дістав назву «діабетичне серце». [5, 62]

Діабетична кардіоміопатія розглядається як незалежне серцево-судинне захворювання з багатофакторним патогенезом, мікроvasкулярними порушеннями, вегетативними розладами, порушенням обміну речовин, інтерстиціальним фіброзом. [6]

В свою чергу формування діабетичної нефропатії призводить до ішемії нирок, активації пресорних компонентів реніна-ангіотензинової системи і, як наслідок, прогресування артеріальної гіпертензії з ремоделюванням усієї судинної системи організму. [5] Невід'ємною частиною патогенезу артеріальної гіпертензії при ДН є ремоделювання судинної системи і стан ендотелію судин. [7, 61]

Не дивлячись на тісний патогенетичний зв'язок між такими порушеннями метаболізму, як інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, зниження толерантності до глюкози, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та АГ, вони не завжди враховується при лікуванні АГ. Вперше G.M.Reaven (1988) назвав це клініко-патофізіологічне поєднання "синдромом X", пізніше N.Kaplan (1989) - "смертельним квартетом", оскільки така комбінація сприяє більш важкому перебігу цих захворювань і збільшенню смертності населення в популяціях (M.Laakso et al., 1993; S.Haffner, 1993; E.Feskens et al., 1995). [10]

На сьогодні не багато інформації з приводу вираженості порушень функції міокарду у хворих з порушенням функції нирок діабетичної етіології. В дослідженні LIFE було доведено, що підвищена екскреція білка з сечею асоціюється з лівошлуночковою гіпертрофією, причому незалежно від віку, статі, раси, рівня АТ, наявності ЦД, тютюнопаління, рівня креатиніну крові . [11]

Отже морфологічні та функціональні зміни міокарду та їх фармакотерапія потребують подальшого аналізу та розробки методів вдосконалення ведення даної категорії хворих.

Мета і задачі дослідження

Мета: дослідити особливості морфофункціональних змін міокарду ЛШ у хворих на ЦД 2 типу, АГ, та ДН в залежності від тривалості захворювання на ЦД та рівня контролю глікемії.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення таких задач:

1. Дослідити морфофункціональний стан міокарду ЛШ у хворих на цукровий діабет 2 типу та АГ.
2. Дослідити прогресування дисфункції міокарду лівого шлуночка та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД 2 типу та АГ.
3. Виявити кореляційні зв'язки між прогресуванням діабетичної нефропатії та морфофункціональним станом міокарду ЛШ у хворих на ЦД 2 типу з АГ.

Об'єкт дослідження: систолічна та діастолічна функція, структурно-геометричні показники і внутрішньосерцева гемодинаміка ЛШ у хворих на цукровий діабет 2 типу з АГ, та хворих на АГ без порушення вуглеводного обміну. Функція нирок у хворих на ЦД 2 типу з АГ.

Предмет дослідження: ЕхоКС, ЕКГ показники, лабораторні аналізи крові та сечі.

Методи дослідження

1. Загальноклінічне дослідження: збір анамнезу, фізикальне обстеження.
2. Лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, глікемічний профіль, визначення біохімічних показників (креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, білірубіну та його фракцій, загального білку та його фракцій, коагулограми, ліпидограми), визначення глікозильованого гемоглобіну, клінічний аналіз сечі, аналіз сечі на глюкозу, визначення добової протеїнурії, проба Реберга.

3. Інструментальні дослідження: двомірна ехокардіоскопія (ЕхоКС), електрокардіографія (ЕКГ), вимірювання артеріального тиску (АТ).
4. Ретроспективний аналіз історії хвороб пацієнтів з цукровим діабетом.
5. Ретроспективний аналіз історії хвороб пацієнтів з АГ без порушення обміну глюкози.
6. Оброблення отриманих даних методом варіаційної статистики з використанням програми “Microsoft Exel”.

Впровадження роботи

1. Сміянов В.А., Домінас В.М., Безсмерна Р.В., Кирієнко М.В. Дослідження впливу цукрового діабету на порушення функції лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та діабетичну нефропатію.

// III Міжнародної науково-практичної конференції Студентів та молодих вчених – Суми, 2015. – С. 85.

2. Сміянов В.А., Деміхова Н. В., Кирієнко М.В. Порушення функції міокарду лівого шлуночка у хворих з цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією // IV Міжнародної науково-практичної конференції Студентів та молодих вчених – Суми, 2016.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні механізми змін морфофункціонального стану міокарду у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

У вирішенні проблеми серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті мають значення специфічні особливості серцевих, судинних, міопатичних і нейропатичних порушень, серед яких важливе значення належить ремоделированию серця у хворих на діабет. Діабетична кардіоміопатія розглядається як незалежне серцево-судинне захворювання з багатофакторним патогенезом, мікроvasкулярними порушеннями, вегетативними розладами, порушенням обміну речовин, інтерстиціальним фіброзом. [12, 6, 62] Також на тлі порушень ліпідного обміну, ініціюються процеси атерогенезу, що призводять до формування ІХС та СН. В літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі ЦД дістав назву «діабетичне серце». [5, 16]

В свою чергу формування діабетичної нефропатії (ДН) призводить до ішемії нирок, активації пресорних компонентів реніангіотензинової системи і, як наслідок, прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) з ремоделюванням усієї судинної системи організму. [5]

Найбільш поширеною класифікацією типів ремоделювання лівого шлуночка при АГ є класифікація А. Ganau (1992), яка заснована на визначенні індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і відносної товщини його стінок (ВТС). Залежно від рівня ІММЛШ і ВТС виділяють чотири різних типи геометричній адаптації лівого шлуночка до гіпертензії:

- 1) концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (збільшення ІММЛШ і ВТС);
- 2) ексцентрична гіпертрофія (збільшення ІММЛШ при нормальній ВТС);
- 3) концентричне ремоделювання (збільшення ВТС при нормальному ІММЛШ);
- 4) нормальна геометрія лівого шлуночка.

Від типу ремоделювання лівого шлуночка при АГ залежить ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Найменш сприятливою в плані прогнозу є концентрична ГЛШ - ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань протягом 10 років становить 30%; далі йде ексцентрична ГЛШ - 25%; концентричне ремоделювання - 25%; нормальний тип геометрії - 9%. Деякі автори пов'язують це з тим, що найбільша маса лівого шлуночка спостерігається при концентричній ГЛШ, отже, несприятливий прогноз обумовлений збільшенням маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ). [15, 56, 67]

Крім анатомічних особливостей, функціональні зміни міокарда, зокрема порушення діастолічної функції лівого шлуночка, також є відображенням процесу ремоделювання. ГЛШ в даний час розглядається як одна з найважливіших причин порушень розслаблення лівого шлуночка за умов наявності АГ. Ознаки порушення розслаблення міокарда можуть спостерігатися у хворих з АГ і без ГЛШ і часто виявляються раніше, ніж збільшення м'язової маси міокарда. Ймовірно, це пов'язано з випереджаючим розвитком фіброзу міокарда, що є важливим чинником, який веде до підвищення «жорсткості» та порушення процесу розслаблення міокарда. [15, 47, 48]

Зміни в енергоутворюючій системі є, ймовірно, первинними і запускають механізм розвитку міокардіальної дисфункції. Компенсаторна гіпертрофія міокарда у хворих на ЦД є важливим фактором забезпечення підвищеного хвилиного об'єму. Гіперфункція міокарда, що виявляється збільшенням напруги, тягне за собою виражене підвищення споживання кисню, ресинтеза АТФ і не менш виражену активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків. В процесі безперервної гіперфункції міокарда при ЦД виникає послідовна мобілізація енергетичних і структурних резервів міокардіальних клітин з наступним раннім зношуванням міокарда і порушенням його функцій. Це призводить до розвитку і прогресування недостатності кровообігу, на ранніх стадіях страждає діастолічна функція серця. [9]

У зв'язку з діабетичною вегетативною нейропатією змінюється також нейрогенна регуляція серця. Серцево-судинна система як ніяка інша багата симпатичною і парасимпатичною іннервацією, тому її порушення навіть на початкових стадіях в першу чергу відбивається саме на діяльності серця і системи судин. Діабетична автономна кардіальна нейропатія (ДАКН) – найбільш розповсюджена форма автономної нейропатії при ЦД. Її проявами можуть бути тахікардія спокою, фіксований серцевий ритм (синдром денервації серця), аритмії, ортостатична гіпотензія, безбольова ішемія та інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, судинна гіперчутливість до катехоламінів, зниження толерантності до фізичного навантаження, зміни ЕКГ (дисперсія інтервала ST, подовження інтервала QT, інверсія позитивного зубця T, псевдокоронарний підйом сегмента ST), дисфункція ЛШ, набряковий синдром, раптова смерть [17, 18, 19]. Навіть доклінічна стадія ДАКН погіршує прогноз життя, підвищує ризик раптової смерті внаслідок фатальних порушень ритму, безбольового інфаркта міокарда, анпое під час сну. [20] За даними ряду дослідників еволюція автономних дисфункцій починається з симпатичної нервової системи, а потім приєднуються ознаки ураження парасимпатичної нервової системи. Зворотного розвитку в даному процесі не описано. [64, 65, 9, 63]

Отже фактори, що беруть участь в ремоделюванні серцево-судинної системи при ЦД, інтенсивно реалізують свій вплив в умовах його декомпенсації. До цих факторів належать, насамперед, особливості метаболізму міокарда, які залежать від використання глюкози, особливо під час ішемії, з іншого боку, викликана гіпоксією реактивна гіперемія і зміна коронарного кровотоку можуть пошкоджувати міокардіальні структури навіть за відсутності стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій. Існує думка, що це пов'язано, насамперед, з дисфункцією ендотелію, яка може формуватися досить часто при ЦД. Крім того, стан гемодинаміки і кінетики міокарда може суттєво впливати на появу серцевої недостатності при ЦД. І, нарешті, важливою, а можливо і ключовою проблемою ураження серця при діабеті можна вважати нейропатію,

зокрема, серцеву дисфункцію і неспроможність симпатичної і парасимпатичної систем у хворих на ЦД. [12, 13, 14]

Серцеву недостатність (СН) розглядають в якості останньої стадії будь-якого кардіоваскулярного захворювання. ХСН це складний симптомокомплекс з характерними симптомами та ознаками, обумовлений в 80-90% випадків дисфункцією ЛШ, котра може бути діастолічною і систолічною. В наш час проведена значна кількість досліджень, які вказують на те, що погіршення систолічної функції та зниження фракції викиду не є обов'язковою умовою виникнення ХСН. [73]

З методологічної точки зору діагноз «діастолічна СН» встановлюють на основі наявності ознак чи симптомів ХСН за умови порушень діастолічного наповнення і верифікації нормальної ФВ (European Study Group on Diastolic Heart Failure, 1998). При цьому результати доплерехокардіографії розглядають в якості достатньої основи для підтвердження діагноза. Фактично, згідно АСС / АНА 2001 р., діагноз «діастолічна СН» верифікується у пацієнта з клінічними ознаками СН при наявності нормальних розмірів ЛП і ФВ ЛШ, а також за відсутності клапанних порушень, що в свою чергу вимагає або доплерехокардіографічного підтвердження, або проведення внутрішньосерцевої катетеризації. [74] З іншого боку, верифікація діастолічної СН ґрунтується на документальному підтвердженні дефекту релаксації міокарда ЛШ, порушення наповнення ЛШ, погіршення діастолічної податливості і жорсткості ЛШ. [75]

Відомо, що цукровий діабет має самостійний несприятливий вплив на діастолічну функцію лівого шлуночка. [46, 58, 59, 66] А отже діастолічна дисфункція ЛШ потребує раннього виявлення, та своєчасного лікування.

1.2. Діагностика порушень систолічної та діастолічної функцій міокарду лівого шлуночка.

Для оцінки систолічної функції лівого шлуночка використовують ряд показників: ФВ, ударний і хвилинний об'єми, серцевий індекс, фракція укорочення передньо-заднього розміру ЛШ в систолу, швидкість збільшення тиску в порожнині ЛШ на початку періоду вигнання (dP / dt), індекс Te_i , показники КСО, КСР та ін.. Нижня межа нормального значення ФВ, за даними різних досліджень, коливається від 45 до 60%, в середньому складаючи 50%. У нормі $ФВ \geq 55\%$, значення 45-54% оцінюються як пограничний стан, впевнено про зниження ФВ говорять при ФВ менше 45% . Доплерографія дозволяє оцінити функцію ЛШ (інтегрально систолічної та діастолічної) на основі розрахунку індексу Te_i як відношення суми часу ізоволюметричне розслаблення і скорочення до періоду вигнання ЛШ. Нормальній функції ЛШ відповідає індекс $Te_i < 0,4$; незначно зниженій - 0,4-0,5; помірно зниженій - 0,5-0,9; значно зниженій $> 1,0$. Імпульсно-хвильовий режим доплерівської візуалізації тканин (PW ДВТ) застосовується для оцінки руху фіброзного кільця мітрального клапана (ФК МК) - максимальна систолічна швидкість руху ФК МК ≥ 6 см / с відповідає нормальній глобальній скоротливості ЛШ . [21]

Для діагностичного підтвердження діастолічної дисфункції ЛШ можуть бути використані як інвазивні (кінцевий діастолічний тиск ЛШ > 16 мм рт. ст., або тиск заклинювання легеневих капілярів > 12 мм рт. ст.), так і неінвазивні методи - ЕхоКГ. Оцінка ступеня ДД заснована переважно на доплерографічній оцінці ТМК, що дозволяє достатньо легко діагностувати початкову та важку ступінь ДД, що представляють собою так званий тип зі сповільненою релаксацією і рестриктивний типи наповнення ЛШ. Між цими типами ТМК розташовується псевдонормальний тип ТМК, за характеристиками схожий з нормальним, але розвивається по мірі збільшення тиску в ЛП і тиску наповнення (ДН) ЛШ. Доплерографія має різні способи проведення дослідження, що дозволяють відрізнити нормальний ТМК від

псевдонормального типу. Інверсія S / D кровотоку в ЛВ, оцінка ретроградного кровотоку в ЛВ дозволяє диференціювати псевдонормалізацію ТМК. [21, 49, 55, 57]. Зміни характеру трансмітрального кровотоку в бік зменшення відношення E/A відображають динаміку наростання діастолічної дисфункції ЛШ серця по мірі прогресування процесів порушення розслаблення міокарда і підвищення його діастолічної жорсткості [50, 51, 52, 53].

Таблиця 1

Характеристика основних типів наповнення лівого шлуночка серця.

Показник	IVRT(мс)	E/A	DT(мс)
Нормальний тип ТМК	70-100	>1,0	199±32
Гіпертрофічний тип ТМК	>100	<1,0	>240
Рестриктивний тип ТМК	<70	>2,0	<150

Для діагностики первинної діастолічної СН потрібні три умови:

1. Наявність симптомів і ознак СН.
2. Нормальна або незначно порушена систолічна функція ЛШ (ФВ ЛШ \geq 50%).
3. Виявлення порушення релаксації ЛШ і / або його розтяжності. [68]

Робочою групою Європейського товариства кардіологів пропонуються наступні ультразвукові діагностичні нормативи визначення діастолічної дисфункції [52]:

1. Збільшення часу ізовольомічного розслаблення ЛШ: IVRT <30л> 92 ms, IVRT 30-50л> 100 ms, IVRT> 50 л> 105 ms
2. Уповільнення заповнення ЛШ в ранню діастолу: E / A <50 л <1,0 і DT <50 л> 220 ms; E / A> 50 л <0,5 і DT> 50 л> 280 ms і / або S / D <50 л> 1,5; S / D> 50 л> 2,5

3. Зменшення діастолічної розтяжності (піддатливості) камери ЛШ PV - $A > 35 \text{ cm.s}^{-1}$ і / або $PV-At > MK - At + 30 \text{ ms}$, де $MK-At$ - тривалість передсердної А-хвилі ТМК.

З метою більш чіткої інтерпретації доплерівських спектрів пропонуються нові методичні підходи, наприклад, використання холодової або ізометричної навантажувальних проб, або визначення діастолічного заповнення ЛШ у кольоровому М-модальному режимі і швидкостей руху стінки міокарда за допомогою кольорового тканинного доплерівського режиму [69]. Виявлення порушень діастолічного наповнення серця важливо не тільки для визначення патогенезу СН: доведено, що розлади діастоліки більш тісно, ніж розлади систоли, асоціюються з тяжкістю клінічного стану пацієнтів, ступенем зниження толерантності до навантажень, якістю життя [70,71], що є важливим для подальшого вибору стратегії лікування.

Проведення навантажувальних тестів у пацієнтів з ХСН виправдане не для діагностики, а з метою оцінки функціонального статусу пацієнта і ефективності лікування, а також для визначення ступеня ризику. Тим не менш нормальний результат навантажувального тесту у пацієнта, який не отримує специфічного лікування, практично повністю виключає діагноз ХСН.

Таблиця 2

Параметри фізичної активності та споживання кисню у хворих з ХСН

ФК ХСН	Дистанція 6-хвилинної ходьби, м	Споживання кисню, ($VO_{2 \text{ max}}$) $\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$
0	>551	>22,1
1	426–550	18,1–22,0
2	301–425	14,1–18,0
3	151–300	10,1–14,0
4	<150	<10

Проведення навантажувальних тестів у пацієнтів з ХСН досить безпечно і не пов'язане з ризиком розвитку серйозних ускладнень. [72, 50]

1.3. Порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією.

Пошкодження нирок у хворих з цукровим діабетом (ЦД) є однією з найбільш значущих проблем сучасної діабетології та нефрології. Актуальність даної патології обумовлена стрімким зростанням захворюваності ЦД у всьому світі, збільшенням середньої тривалості хвороби, високою інвалідизацією і величезними економічними витратами на лікування цієї категорії хворих. [22, 23]

Небезпека діабетичного ураження нирок полягає в тому, що тільки безсимптомні стадії ДН можуть бути оборотними при ретельній і рано розпочатої корекції гіперглікемії. Поява ж протеїнурії свідчить про склерозуванні вже близько 50-75% клубочків і незворотній характер процесу. Тому для попередження розвитку і швидкого прогресування діабетичного ураження нирок необхідно активно виявляти ранні стадії ДН. В даний час загальноприйнятою є класифікація Моггенсіна (1983, ВООЗ), згідно з якою виділяють п'ять стадій діабетичної нефропатії, перші дві стадії - доклінічні. [22, 24, 11] (Таблиця 3)

Аналіз стану кардіальної гемодинаміки показав, що у хворих із ДН передусім уже на початкових етапах визначається вірогідно більша величина ІЖМ порівняно з групою пацієнтів із гіпертонічною хворобою (на 5,1 %) та контрольними значеннями (на 20,6 %). Наступною в часі зміною стану кардіальної гемодинаміки є істотне порушення діастолічної функції ЛШ саме за рахунок підвищення ІЖМ. На цю закономірність вказує характер змін профілю трансмітрального кровотоку: значно більша тривалість часу сповільнення ранньодіастолічного потоку та періоду ізоволемічного розслаблення.

Дослідження також продемонструвало, що при ДН значимо підвищується кінцеводіастолічний тиск ЛШ, а також тиск наповнення ЛШ. [25]

Таблиця 3

Класифікація ДН по Mogensen С.Е.

Стадія ДН	Клініко-лабораторна характеристика	Строки розвитку
I - Гіперфункція нирок	- Збільшення - ШКФ(>140мл/хв); - гіпертрофія нирок; - нормоальбумінурія (< 30 мг/добу).	розвивається в дебюті цукрового діабету
II - Стадія початкових структурних змін тканини нирок	- зтовщення базальних мембран - капілярів клубочків; - розширення мезангіума; - зберігається висока ШКФ; - нормоальбумінурія.	2-5 років від початку діабету
III – Початкова нефропатія	- мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/добу); - ШКФ висока або нормальна; - нестійке підвищення АТ;	5-15 років від початку діабету
IV - Виражена нефропатія	- протеїнурія (більше 500 мг/добу); - ШКФ нормальна або помірно знижена; - артеріальна гіпертензія.	10-25 років від початку діабету

V - Уремія	- зниження ШКФ < 10 мл/хв; - артеріальна гіпертензія; - симптоми інтоксикації.	більше 20 років від початку діабету або 5-7 років від появи протеїнурії
------------	---	---

На такому тлі, вже на ранніх стадіях діабетичної нефропатії (ДН I—II стадії), зокрема і в пацієнтів без АГ, формується гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, яка швидко прогресує в разі гіпертензії. Із III стадії у хворих на ДН виявляється прогресуюча дилатація лівих відділів серця. [25]

1.4. Аспекти кардіо та нефропротекції в лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією.

До головних принципів кардіо- та нефропротекції у хворих даної категорії слід віднести: раціональні фізичні навантаження (обов'язкові щоденні навантаження що не є обтяжливими для хворого), відмова від шкідливих звичок, дотримання дієти, адекватний контроль глікемії за допомогою пероральних цукрознижувальних засобів і/або інсулінів, контроль ліпідограми, адекватний контроль АТ.

При виборі антигіпертензивної терапії хворим з ЦД слід враховувати деякі аспекти: метаболічні ефекти препаратів - вплив на ліпіди, рівень глюкози і сечової кислоти (наявність у препаратів "метаболічної нейтральності"), органопроторні властивості препаратів і необхідність більш частого використання комбінації препаратів.

На підставі значної кількості проведених досліджень Наказом Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118 [«Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної \(спеціалізованої\) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу"»](#) визначені цільові рівні АТ:

1. у пацієнтів з ЦД 2 типу < 140/80 мм.рт.ст.;

2. у пацієнтів з ЦД 2 типу з порушеннями функцій нирок (мікро- або макроальбумінурія, ШКФ < 60 мл/хвил/1.73 м² тощо), ретинопатією, кардіоваскулярними та цереброваскулярними захворюваннями < 130/80 мм.рт.ст..

За даним протоколом рекомендовано за наявності мікроальбумінурії чи протеїнурії розпочати прийом ЛЗ групи інгібіторів АПФ або групи БРА-2 в середньотерапевтичних дозах при підвищеному АТ понад 130/80 мм рт.ст. [26]

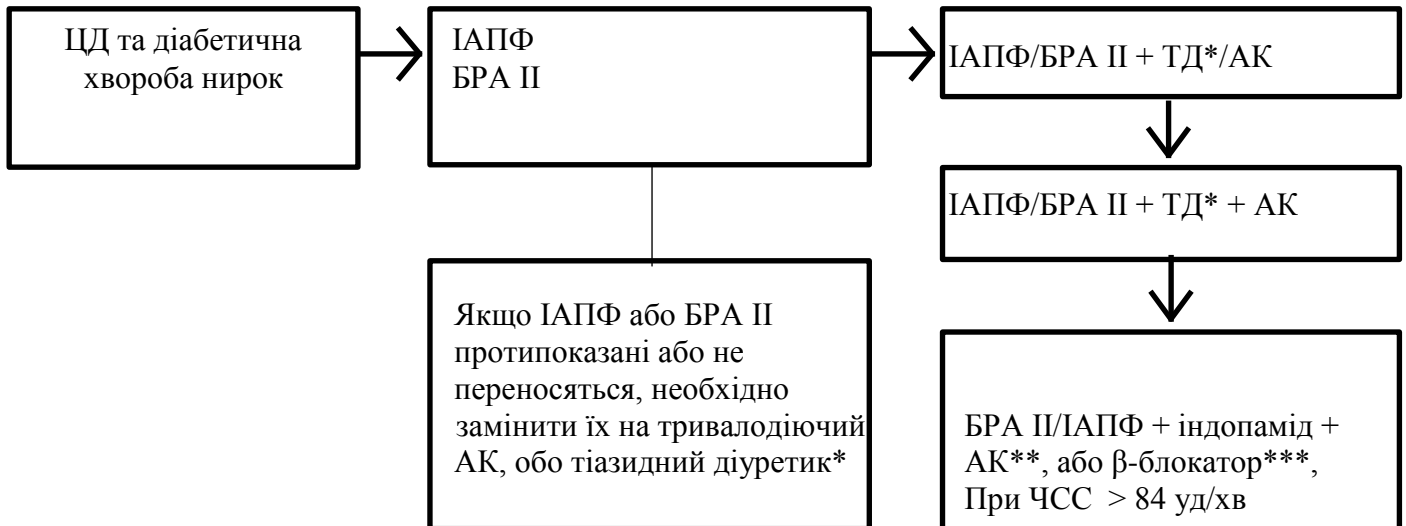
Ці ЛЗ являються препаратами першої лінії у лікуванні АГ у хворих з ДН. Це обгрунтовано згідно дослідженням фармакологічних властивостей антигіпертензивних лікувальних засобів, проведеним Американською асоціацією гіпертензії (ASH). [27, 28] До препаратів першої лінії також можна віднести блокатор реніну - алескірен. [29] Згідно неодноразових різномасштабних досліджень на сьогодні доведено що іАПФ та сартани позитивно впливають на швидкість прогресування ХЗН, знижують її при будь-яких значеннях протеїнурії та АТ у тому числі у випадку діабетичної хвороби нирок, порівняно з терапією без їх участі. [39, 40] По фармакологічним ефектам сартани майже повністю ідентичні іАПФ. Відмінність полягає лише в механізмі дії, суть якого не в блокаді синтезу АТ II, а в блокаді рецепторів до АТ II. Таким чином, при застосуванні сартанів активність АПФ не порушується, тому брадикінін- другий субстрат АПФ – руйнується, а не накопичується в легенях і не викликає сухий кашель, що є найбільш частим ускладненням при застосуванні іАПФ, та причиною самостійної відміни хворим терапії. [41,42,43]

Європейські товариства гіпертензії та кардіології, а також JNC-7 рекомендують застосовувати для терапії хворих на АГ та цукровий діабет будь-які антигіпертензивні препарати 1 ряду: діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II, а також комбінації препаратів першого ряду терапії АГ.[30] Загальноросійська організація «Антигіпертензивна Ліга» в 2015 році розробила докладні

рекомендації з приводу лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет, та нефропатію. (Схема 1)

Схема 1

Схема лікування АГ у хворих на ЦД та ДН.



*Переважно індопамід

** Переважно верапаміл

*** Переважно небіволол або карведилол

При рівні креатиніну більше 150 мкмоль / л або кліренсі креатиніну менше 30 мл / хв (0.5 мл / сек), тіазидні діуретики повинні бути замінені на петльові під контролем ОЦК. [31, 44]

Терапія сартанами уповільнює прогресування хронічної хвороби нирок, збільшуючи тривалість додіалізного періоду та віддаляючи настання термінальної ниркової недостатності, що було переконливо доведено у низці клінічних досліджень (MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, PROTECTION та ін.) [32, 33]. Одним з найбільш вивчених препаратів з групи БРА щодо можливостей нефропротекції у хворих на АГ та ЦД вважають телмісартан. Враховуючи дані досліджень INNOVATION, і VIVALDI ефективність телмісартану у хворих із вираженою діабетичною нефропатією можна вважати доведеною, причому дослідження TRENDY, DETAIL і INNOVATION

продемонстрували ренопротекторний ефект препарату на ранніх фазах діабетичної нефропатії [34, 35].

Показано, що ефективність телмісартану (80 мг) у попередженні ризику серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту та госпіталізації у зв'язку із СН є еквівалентною раміприлу (10 мг), що є «золотим стандартом» у профілактиці ускладнень у пацієнтів групи високого ризику. Ефект виявився незалежним від ступеню зниження АТ. У дослідженні ONTARGET показано можливість профілактики розвитку нових епізодів цукрового діабету або порушення толерантності до глюкози на тлі лікування телмісартаном. Телмісартан показав кращий профіль переносимості, що відобразилося на тривалості прийому препарату [36].

У дослідженні TRANSCEND вивчали кардіопротекторні властивості телмісартану. Результати дослідження показали, що у групі телмісартану частота несприятливих подій була достовірно нижчою, ніж у групі плацебо. Телмісартан продемонстрував високу ефективність у зниженні серцево-судинної смертності у хворих високого ризику із непереносимістю іАПФ. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) є незалежним фактором у хворих на АГ. У дослідженні TRANSCEND було доведено, що при прийомі телмісартану у хворих на АГ спостерігалось достовірно значиме зниження ІММ ЛШ. Результати дослідження підтверджують доцільність використання БРА не лише для регресу маси міокарду лівого шлуночка у хворих із АГ і ГЛШ, але й для профілактики ГЛШ у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. [37]

Багатьом хворим на АГ потрібна комбінована терапія незалежно від того, наскільки добрими є препарати, що вони отримують, тому у випадку неефективності монотерапії слід обов'язково підключати інші антигіпертензивні засоби, перш за все діуретики або блокатори кальцієвих каналів. [38, 56]

Отже діагностика та лікування порушень функції міокарду, зокрема лівого шлуночка, у хворих з діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією потребують подальшого дослідження, аналізу та вдосконалення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти для дослідження були відібрані в ендокринологічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні та кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №1, проведена робота з архівними матеріалами.

2.1. Методи дослідження

З метою визначення механізмів розвитку та перебігу порушень морфофункціонального стану міокарду ЛШ на тлі ЦД з АГ оцінювались результати клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Всім хворим проводилось загальне клінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, фізикальний огляд), та визначення ІМТ за формулою Кетле: $ІМТ = \text{вага тіла (кг)}/\text{зріст (см)}^2$.

Лабораторні дослідження.

Аналізи крові:

1. клінічний аналізи крові;
2. дослідження глікемічного профілю (шестиразове на протязі доби визначення концентрації глюкози у крові). Визначення проводили глюкозооксидантним методом (показник норми 3,3 – 5,5 ммоль/л);
3. біохімічний аналіз крові (за допомогою біохімічного аналізатора FP 901M „Labsystems”, Фінляндія): визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) колориметричним методом за допомогою біохімічного аналізатора ВА – 88, Китай (показник норми 4,2 – 6,2 %); креатиніну кінетичним методом за Яффе (показник норми для чоловіків 62 - 124 мкмоль/л, для жінок 44 - 97 мкмоль/л); сечовини уреазним методом (показник норми 2,5 – 6,4 ммоль/л);
4. клінічний аналіз сечі;

5. аналіз сечі на глюкозу глюкозооксидантним методом (у нормі глюкоза у сечі не виявляється);
6. аналіз сечі на добову протеїнурію біуретовим методом (показник норми до 30 мг/добу);
7. аналіз сечі за Нечипоренко (показники норми: лейкоцити до 2×10^6 /л, еритроцити до 1×10^6 /л);
8. проба Реберга: швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну (показник норми 80 – 120 мл/хв.); канальцева реабсорбція (показник норми 97 – 99 %).

Інструментальні дослідження.

Параметри структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювалися ехокардіографічно за допомогою апарату Siemens Sonoline G 60 S з лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5-5 МГц за загальноприйнятою методикою після 15-хвилинного відпочинку хворого при спокійному диханні на видиху у положенні пацієнта лежачи на спині і на лівому боці з парастернального (по довгій та короткій осях) та верхівкового доступів. Визначали максимальний розмір ЛП в діастолу (мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм), ФВ ЛШ (%), кінцевосистолічний (КСР, мм) та кінцеводіастолічний (КДР, мм) розміри ЛШ, кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми ЛШ (КСО, КДО, мм). Був проведений розрахунок ММ, ВТС та ІММ ЛШ. Дослідження діастолічної функції ЛШ проводили за стандартною методикою у дуплекс-режимі при аналізі трансмітрального кровотоку. Визначали максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ (Е, м/с), максимальну швидкість наповнення ЛШ в період систоли передсердя (А, м/с) та їх співвідношення (Е/А). Диференціація істинно нормального трансмітрального діастолічного спектра від псевдонормального проводилась за допомогою маневра Вальсальви. Проба вважалась позитивною, якщо співвідношення Е/А зменшувалось більше ніж на 25% в порівнянні з висхідною величиною. ДД визначали за критеріями наведеними у

Рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2005р. з діагностики та лікування ХСН.

ЕКГ за допомогою ЕКГ-апарату “Siemens” реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок (aVR, aVL, aVF) та 6 грудних однополюсних відведень. На підставі даних ЕКГ проводили діагностику порушень ритму та інших проявів патології міокарду.

Вимірювання АТ за допомогою механічного сфігмоманометра («Microlife», Швейцарія). Перед вимірюванням АТ пацієнту надавали короткочасний відпочинок протягом 3-5 хвилин. Вимірювання проводилися завжди на одній і тій самій руці, під час першого огляду – на обох. Систолічний АТ визначали з появою тонів Короткова (I фаза), діастолічний АТ – із повним зникненням їх (IV фаза).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики з використанням стандартних пакетів прикладних програм „Microsoft Office професійний плюс 2010”. Визначення достовірності відмінностей між двома виборками проводили за допомогою критерію Стьюдента (t). Відмінність вважали достовірною, якщо вірогідність випадкової різниці не перевищувала 5% ($p < 0,05$). Для дослідження взаємозв'язків між показниками було визначено коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r).

2.2. Загальна характеристика обстежених

Під наглядом знаходилось 44 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та АГ та 44 пацієнти з АГ без порушень обміну глюкози за період з вересня 2014 року по лютий 2015 року. За статевим складом серед обстежених осіб було: 48% чоловіків та 52% жінок.

Критеріями виключення були декомпенсація перебігу ЦД, серцевої недостатності. У дослідження не включалися пацієнти з наявністю ЦД 1-го типу, порушеннями функції щитоподібної залози, із гострим ІМ і гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) на момент дослідження, фібриляцією передсердь, цирозом печінки, наявністю критичної ішемії нижніх кінцівок. Також не включали пацієнтів із встановленим діагнозом онкозахворювання.

Було обстежено 88 хворих, які були розподілені на 2 групи:

1-га група – 44 хворих (50%) на цукровий діабет 2 типу (22 чоловіків – 50% та 22 жінки – 50%) та АГ ;

2-га група – 44 хворих (50%) з АГ без порушень вуглеводного обміну (20 чоловіків – 45% та 24 жінки – 55%).

В 1-й групі 73% хворих мали ожиріння, 18% - надмірну вагу, та лише 9% мали нормальні показники ІМТ. В 2-й групі лише у 6% відмічалось ожиріння, у 38% – надмірна вага, та нормальні показники ІМТ у 56% обстежених. При включенні в дослідження, групи хворих з АГ були сформовані таким чином, що достовірної різниці між рівнями АТ та тривалістю АГ в обох групах не було. Показники АТ в 1 групі хворих складала в середньому: АТс 146 мм.рт.ст., АТд 86 мм.рт.ст., у 2 групі відповідно 145/85 мм.рт.ст.. Тривалість АГ в 1 групі в середньому склала 10 років, у 2 групі відповідно 9,5 років.

Загальна характеристика груп обстежених

Характеристика	ЦД та АГ (1 група) N=44		АГ (2 група) N=44	
	число	%	число	%
чоловіки	22	50	20	45
жінки	22	50	24	55
Середній вік	59		61	
ІМТ	32		28	
Середній офісний АТ	146/86		145/85	
Тривалість АГ (років)	10		9,5	
ЧСС	78		66	
Періодичне вживання алкоголю	4	9	6	14
Тютюнопаління	5	11	8	18
Загальна слабкість	36	82	24	55
Задишка	26	59	19	43
Ортостатична гіпотензія	22	50	12	27
Розлади сну	15	35	9	21
Головний біль	12	27	13	30
Головокружіння	19	43	15	35

Хронічні ускладнення ЦД було верифіковано за результатами клініко-лабораторних досліджень згідно сучасних діагностичних критеріїв. Ступінь тяжкості ЦД встановлювався згідно стадії розвитку хронічних ускладнень. Всі хворі отримували адекватну цукрознижуючу терапію.

РОЗДІЛ 3

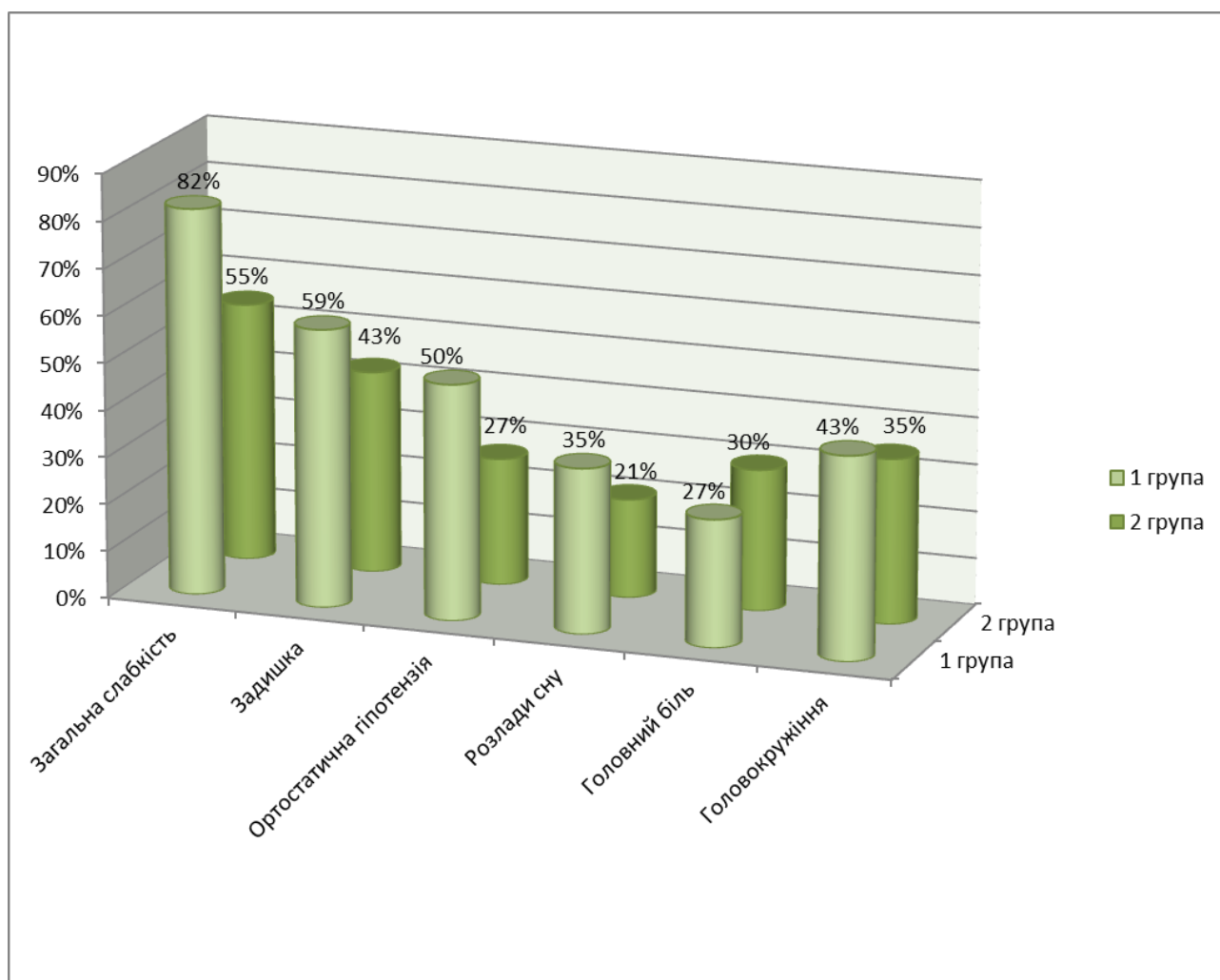
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією.

Було проаналізовано частоту виявлення окремих клінічних симптомів серед хворих обох груп, зокрема: скарги на загальну слабкість, задишку, ортостатичну гіпотензію, розлади сну, головний біль, головокружіння. Наявність симптомів оцінювалася суб'єктивно.

Діаграма 1

Скарги характерні для хворих 1 та 2 групи.



В результаті аналізу скарг було виявлено що хворі першої групи частіше за хворих 2 групи пред'являють скарги на загальну слабкість, задишку, ортостатичну гіпотензію, розлади сну, головокружіння, в той час як скарги на головний біль частіше зустрічалися серед хворих 2 групи.

При порівнянні морфологічних та функціональних характеристик міокарду в обох групах було виявлено, що в 1 групі хворих показники були гіршими у порівнянні з групою хворих без порушення обміну глюкози .

Таблиця 5

Особливості морфофункціонального стану міокарду у хворих 1 та 2 груп.

Показник	ЦД з АГ(1 група)		АГ(2 група)		p
	М	$\pm m$	М	$\pm m$	
Тривалість АГ (років)	10	0.71	9.5	0.68	>0.05
ЛП	4.31	0.02	4.27	0.03	>0.05
МШП	1.35	0.05	1.22	0.03	<0.05
ЗС ЛШ	1.18	0.03	1.17	0.02	>0.05
КДР	5.24	0.08	5.32	0.07	>0.05
КСР	3.72	0.15	3.27	0.12	<0.05
КДО	132.2	5.3	133.4	6.1	>0.05
КСО	56.4	8.2	38.4	6.7	>0.05
ММ	264.7	4.3	238.2	5.6	<0.05
ІММ	125.9	1.4	120.5	2.1	<0.05
ВТС	0.48	0.04	0.46	0.02	>0.05
ФВ	59	0.02	60	0.04	<0.01
УО	80	1.4	95	2.1	<0.05
Е/А	0.89	0.02	1.25	0.01	<0.01

Зокрема у хворих на ЦД з АГ достовірно більша товщина МШП, показник КСР, ММ та ІММ, достовірно менше співвідношення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) до максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піка А) – відношення Е/А, ФВ, та УО. Також спостерігалася тенденція до збільшення розмірів ЛП, ЗСЛШ, КСО, ВТС, та тенденція до зменшення КДО, КДР порівняно з хворими 2 групи.

Для виявлення діастолічної дисфункції ЛШ, з псевдонормальним типом наповнення ЛШ, було проведено пробу Вальсальви, та розподіл хворих за типами наповнення ЛШ в діастолу.

Таблиця 6

Частота виявлення ДДЛШ у хворих обох груп після проведення проби Вальсальви

ДДЛШ	ЦД, АГ	АГ
ЕхоКГ	73%	36%
Вальсальви	82%	45%

Після проведення проби частота виявлення ДДЛШ збільшилась на 9% в обох групах.

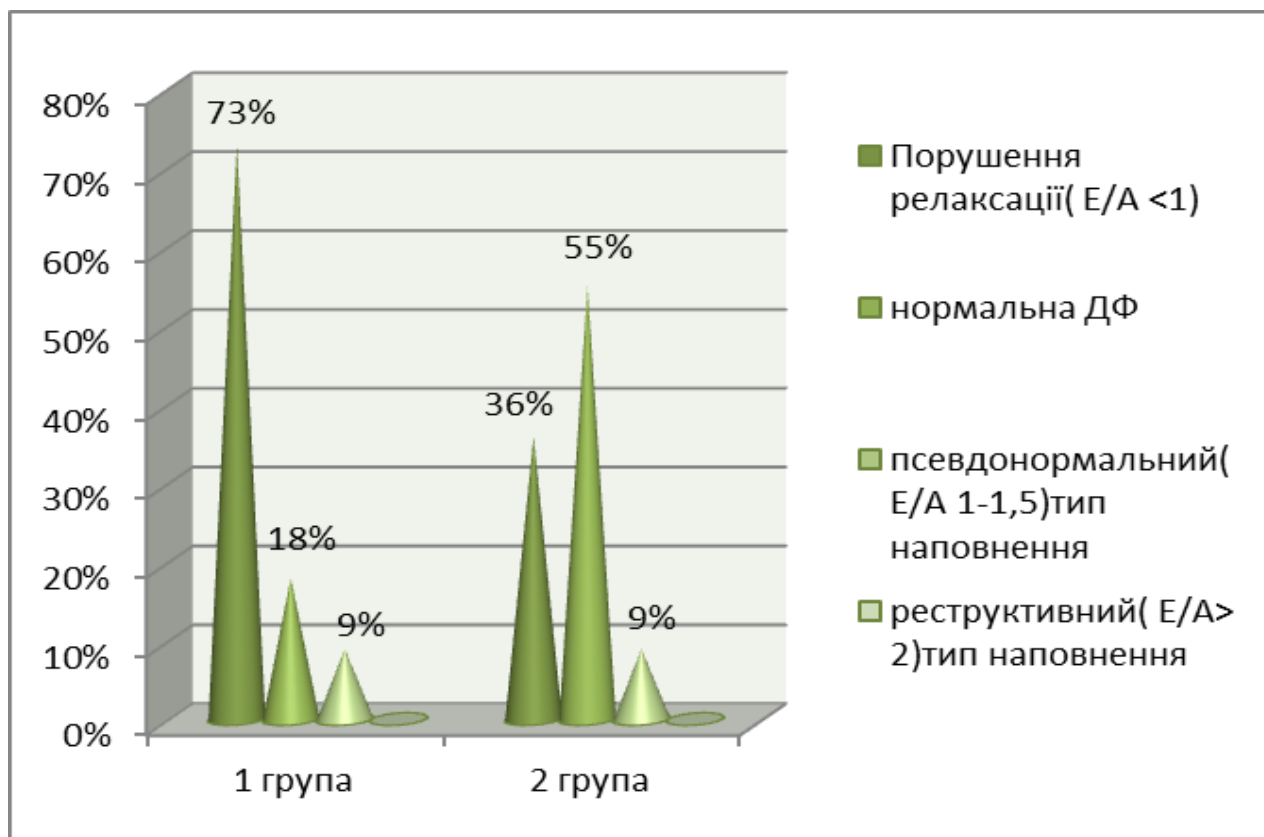
Таблиця 7

Типи порушень діастолічної функції лівого шлуночка у хворих досліджуваних груп.

діастолічна ф-я	АГ		ЦД+АГ	
	к-сть осіб, n	частота, %	к-сть осіб, n	частота, %
Порушення релаксації(E/A <1)	16	36	32	73
нормальна ДФ	24	55	8	18
псевдонормальний(E/A 1-1,5)тип наповнення	4	9	4	9
реструктивний(E/A > 2)тип наповнення	0	0	0	0

В результаті розподілу було виявлено, що найбільш характерним видом діастолічної дисфункції являється порушення релаксації.

Розподіл типів порушень функції ЛШ у хворих 1 та 2 групи.



В свою чергу порушення релаксації частіше зустрічається у хворих 1 групи, в той час як для хворих 2 групи більш характерним був нормальний тип наповнення ЛШ, у 36 % обстежених- виявлено порушення релаксації, порівняно з 73% у 1 групі, та рестриктивний тип наповнення не виявлений в обох групах.

Хворим з виявленою ДД ЛШ був проведений тест з 6 хвилинною ходою. При проведенні тесту, розподіл пацієнтів за ФК ХСН відбувся наступним чином: У 1 групі з 36 чоловік, що за даними ЕхоКГ мали ДДЛШ, 11 хворих було віднесено до 1ФК, 25 до 2ФК (30,5% та 69,5% хворих відповідно). В 2 групі пацієнтів, з яких порушення ДФЛШ мали 20 хворих, з них відповідну 1ФК дистанцію пройшли 8 хворих, 2ФК-12 хворих (40% та 60% хворих відповідно)

Таблиця 8

Розподіл пацієнтів по функціональним класам хронічної серцевої недостатності за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Показник	Пацієнти 1 групи, n=36		Пацієнти 2 групи, n=20	
	К-ть осіб, n	%	К-ть осіб, n	%
1 ФК	11	30,5	12	60
2 ФК	25	69,5	8	40

В результаті проведення тесту було виявлено, що в 1 групі більша кількість хворих відноситься до 2 ФК ХСН, в той час як в 2 групі для більшості хворих характерний 1 ФК ХСН.

Для характеристики морфологічних особливостей досліджуваних груп був проведений аналіз ступенів та видів гіпертрофії міокарду ЛШ.

Таблиця 9

Виявлення ознак гіпертрофії міокарду в досліджуваних групах.

Гіпертрофія	АГ		ЦД+АГ	
	к-сть осіб, n	частота, %	к-сть осіб, n	частота, %
МШП>1,0	36	82	38	86
ЗСЛШ>1,2	12	27	16	36
ІММ> 115 ч, >95ж	16	36	32	73
ВТС >0,42	28	64	30	68

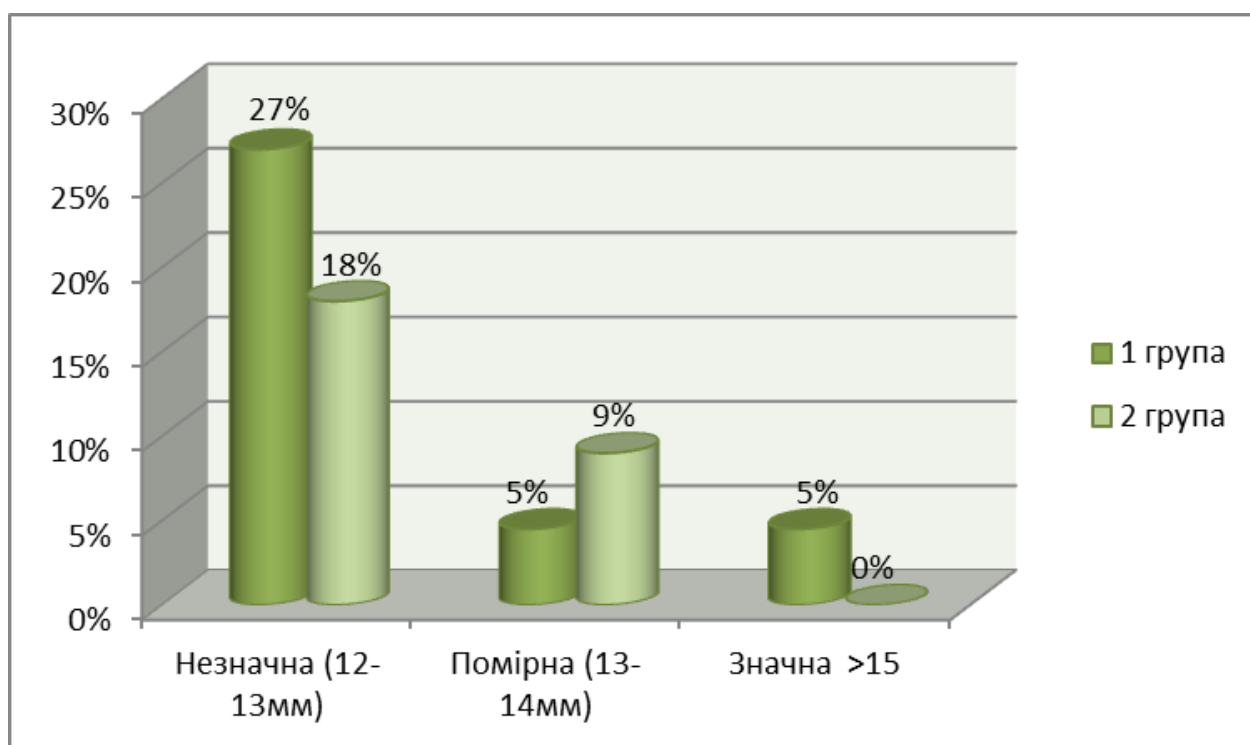
Згідно даного дослідження хворі 1 групи більш схильні до розвитку гіпертрофії міокарду ЛШ.

Розподіл хворих за ступенем гіпертрофії міокарду ЛШ.

Гіпертрофія міокарду ЗСЛШ	Група ЦД+АГ		Група АГ	
	К-сть осіб, n	Частота,	К-сть осіб, n	Частота,
		%		%
Незначна (12-13мм)	12	27	8	18
Помірна (13-14мм)	2	4,5	4	9
Значна >15	2	4,5	0	0

Діаграма 3

Розподіл хворих за ступенем гіпертрофії міокарду ЛШ.



При порівнянні даних розмірів міокарду ЛШ було виявлено, що в 1 групі гіпертрофія ЗСЛШ зустрічається частіше ніж у хворих 2 групи, та в більшості випадків в обох групах відповідає незначній гіпертрофії міокарду ЛШ, проте у 1 групі зустрічаються випадки значної гіпертрофії міокарду, на відміну від 2, де зустрічаються ознаки лише незначної та помірної гіпертрофії ЗСЛШ.

Таблиця 11

Характеристика досліджуваних груп за видами гіпертрофії міокарду.

Гіпертрофія	2 група		1 група	
	к-сть осіб, n	частота, %	к-сть осіб, n	частота, %
концентрична Г	6	14	26	58
концентричне Р	18	41	6	14
ексцентрична Г	13	29	6	14
нормальна геометрія	7	16	6	14

Діаграми 4, 5

Розподіл хворих за видами гіпертрофії міокарду у 1 та 2 групах.



При порівнянні морфофункціональних та лабораторних даних після розподілу хворих 1 групи за рівнем глікозильованого гемоглобіну, було виявлено значне погіршення показників у випадку недостатнього контролю глікемії.

Таблиця 12

Характеристика морфофункціонального стану міокарду та функції нирок у хворих 1 групи в залежності від рівню глікозильованого гемоглобіну.

Характеристика	HbA1c, % <7,5(20 чол)			HbA1c, % >7,5(24 чол)		
	чол	%	сер.знач.	чол	%	сер.знач.
сер. знач. САТ	141			149		
сер. знач. ДАТ	83			87		
ЧСС>80`	4	20	72	11	46	91
СДЛШ, (сер.знач. ФВ, %)	0	0	61	0	0	57
ДДЛШ,(сер.знач.Е/А)	15	75	0,99	21	87,5	0,86
ЗСЛШ>1,2	4	20	1,12	12	50	1,22
ІММ> 115 ч, >95ж	12	60	121,74	18	75	130,48
ІМТ>25	18	90	33	22	92	31
добова протеїнурія	0,031			0,177		
Гіперфільтрація без МАУ	2	10		6	25	
МАУ	4	20		10	42	
Протеїнурія	0	0		6	25	

З даного дослідження можна зробити висновок про значний вплив контролю рівня глікемії на морфофункціональний стан міокарду, зокрема збільшення рівнів гіпертрофії ЛШ у хворих з HbA1c, % >7,5 , та зниження діастолічної функції міокарду ЛШ у даної категорії хворих, порівняно з

хворими що мають показники HbA1c, % <7,5. Така сама залежність помітна стосовно функції нирок. Зокрема зі зниженням контролю рівнів глікемії, рівні добової протеїнурії збільшуються, спостерігається швидше прогресування ДН, порівняно з хворими що мають достатній контроль рівнів глікемії.

Було проаналізовано дані ЕКГ у хворих 1 групи на наявність порушень серцевого ритму в залежності від рівнів глікозильованого гемоглобіну.

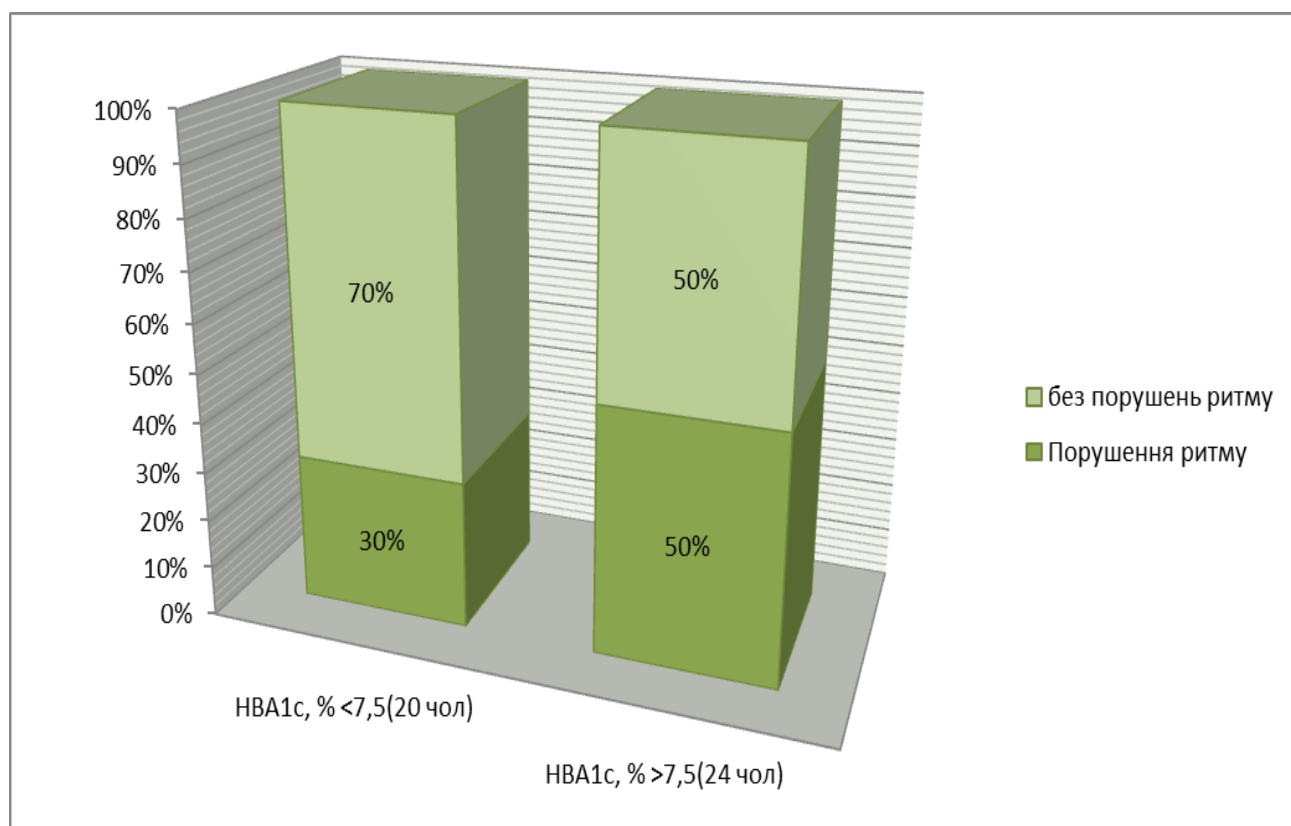
Таблиця 13

Порушення ритму у хворих 1 групи за даними ЕКГ дослідження.

Показник	HbA1c, % <7,5(20 чол)	HbA1c, % >7,5(24 чол)
Порушення ритму	6(30%)	12(50%)

Діаграми 6

Частота виникнення порушень ритму у хворих 1 групи в залежності від рівнів глікозильованого гемоглобіну.



В результаті дослідження було виявлено 30 % хворих що мали порушення ритму у вигляді синусової тахікардії, шлуночкових та надшлуночкових

екстрасистолій у групі з рівнем глікозильованого гемоглобіну, що не перевищує показник 7,5 та 50% хворих у групі з НВА1с >7,5. Такі результати можна розцінювати, як прояви ДАКН [17, 18, 19].

3.2. Особливості прогресування порушень функції міокарду лівого шлуночку та діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією .

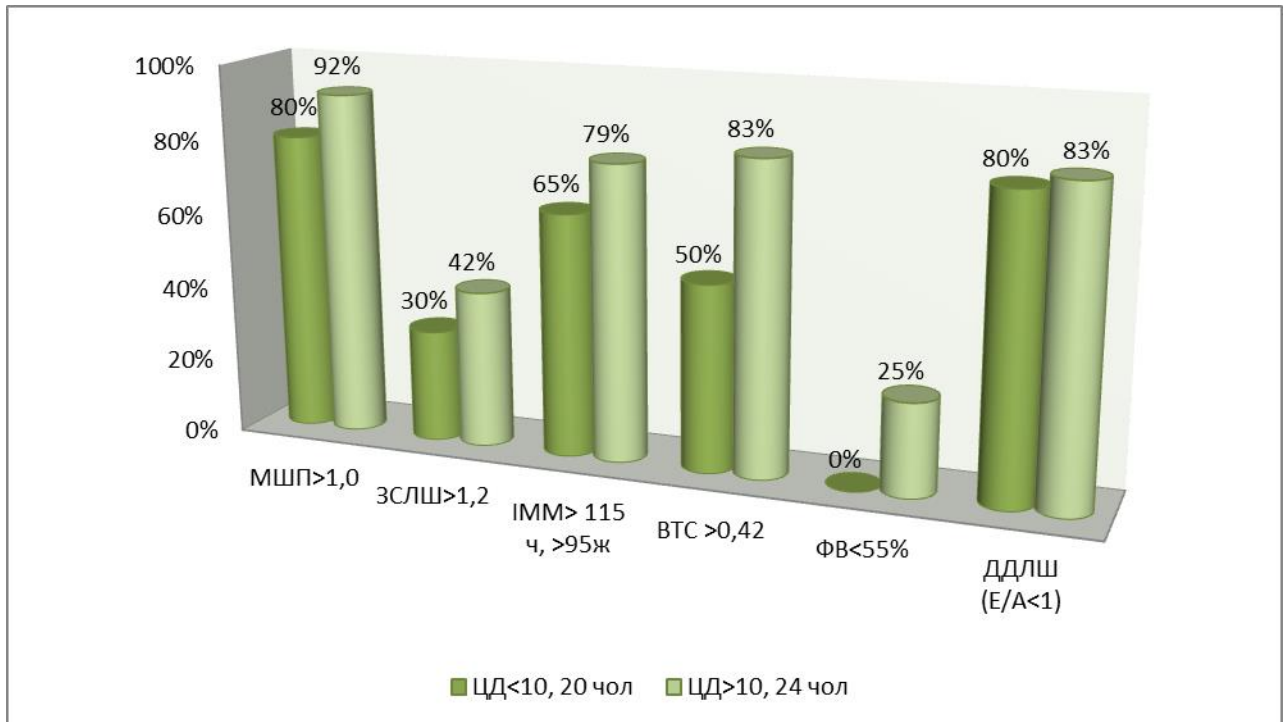
У хворих 1-ї групи було виявлено залежність показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, структурно-функціонального стану міокарда від тривалості захворювання на ЦД.

Таблиця 14

Показники морфологічного стану міокарду у хворих 1 групи в залежності від тривалості захворювання на ЦД 2 типу порівняно з показниками у хворих 2 групи.

Показник	АГ, 44 чол			ЦД 2 тип, АГ					
				ЦД<10, 20 чол			ЦД>=10, 24 чол		
	к-сть осіб, п	в середньому	частота, %	к-сть осіб, п	в середньому	частота, %	к-сть осіб, п	в середньому	частота, %
МШП>1,0	36	1,22	90	16	1,24	80	22	1,46	92
ЗСЛШ>1,2	12	1,17	27	6	1,17	30	10	1,19	42
ІММ>115 ч, >95ж	16	120,5	36	13	119,51	65	19	132,34	79
ВТС >0,42	28	0,46	64	10	0,47	50	20	0,49	83
ФВ<55%	4	60	9	0	62	0	6	56	25
ДДЛШ (Е/А<1)	20	1,25	45	16	0,91	80	20	0,88	83

Частота окремих змін морфофункціонального стану міокарду у хворих 1 групи в залежності від тривалості захворювання на ЦД 2 типу.



Згідно даного дослідження гіпертрофія ЛШ більш виражена у хворих 1 групи порівняно з хворими 2 групи. Показники морфофункціонального стану міокарду у хворих 1 групи погіршуються в залежності від тривалості захворювання на ЦД.

Так як показники функції нирок погіршуються зі збільшенням тривалості ЦД, що підтверджує вибірка з даного дослідження, для дослідження взаємозв'язків між показниками функції нирок та морфофункціонального стану міокарду у хворих на ЦД з АГ було визначено коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r).

Таблиця 15

Характеристика змін функції нирок за рівнем добової протеїнурії у хворих 1 групи в залежності від тривалості захворювання на ЦД.

показник	нормальбумінурія	мікроальбумінурія	протеїнурія
ЦД 2 тип <10 років, чол.(%)	12(60%)	6(30%)	2(10%)
ЦД 2 тип >=10 років, чол.(%)	6(25%)	14(58%)	4(17%)

Таблиця 16

Кореляційні взаємозв'язки показника добової протеїнурії з основними показниками морфофункціонального стану міокарду.

Показники	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Добова протеїнурія та ТМШП	0.48	<0,01
Добова протеїнурія та ТЗСЛШ	0.51	<0,01
Добова протеїнурія та ВТС	0.21	<0,01
Добова протеїнурія та ІММ	0.49	<0,01
Добова протеїнурія та ФВ	-0.5	<0,01
Добова протеїнурія та Е/А	-0.3	<0,01

В результаті кореляційного аналізу виявлено прямий помірно виражений зв'язок між показниками ТМШП, ТЗСЛШ, ІММ та показником добової протеїнурії, прямий слабо виражений зв'язок між показником ВТС та добовою протеїнурією, та зворотній помірно виражений зв'язок між показниками Е/А, ФВ та добовою протеїнурією. Вибірки статистично значимі.

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні механізмів розвитку та перебігу змін морфофункціонального стану міокарду у хворих на цукровий діабет 2 типу з АГ, та у хворих з АГ без порушень вуглеводного обміну встановлено, що діастолічна дисфункція ЛШ привілеює над систолічною в обох групах хворих.
2. Зі збільшенням стажу ЦД 2 типу та відповідним прогресуванням нейропатії, збільшується кількість випадків порушення діастолічної функції ЛШ, та виявляються тенденція до зниження систолічної функції ЛШ, що може бути пов'язано з явищами тривалого фіброзу міокарду, що входить в поняття «діабетичне серце», та розвитком гіпертрофії міокарду.
3. У хворих на ЦД 2 типу з АГ прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка обумовлене тривалістю захворювання на ЦД, та ступенем контролю глікемії, що було виявлено в порівнянні з групою хворих з АГ без порушення вуглеводного обміну.
4. Кореляційний аналіз показав наявність прямого помірно вираженого кореляційного зв'язку між показниками що характеризують вираженість гіпертрофії міокарду та порушенням функції нирок, а також наявність зворотнього помірно вираженого кореляційного зв'язку між показниками що характеризують систолічну та діастолічну функцію міокарду та порушенням функції нирок у хворих на ЦД 2 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка діастолічної функції повинна бути обов'язковою частиною рутинного ехокардіографічного обстеження, враховуючи високу інформативність, простоту та специфічність ультразвукового методу з оцінкою трансмітрального кровотоку. Це дозволить виявити патологічні зміни міокардіальної функції на ранніх етапах їх розвитку.
2. З огляду на вплив ЦД 2 типу на формування порушень функції міокарду ЛШ та наявність кореляційних зв'язків між морфофункціональним станом міокарду та порушенням функції нирок, при виборі антигіпертензивної терапії, необхідно віддавати перевагу препаратам, що мають доведену кардіо та нефропротекторну дію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. В.Г. Каджарян, Оценка эффективности терапии сулодексимом диабетической нефропатии III стадии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Запорізький державний медичинський університет / В.Г. Каджарян, Н.И. Капшитарь, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьюк - 2013.
2. Shanthi Mendis, Global status report on noncommunicable diseases 2014/ Shanthi Mendis, Tim Armstrong, Douglas Bettcher, Francesco Branca, Jeremy Lauer, Cecile Mace, Shanthi Mendis, Vladimir Poznyak, Leanne Riley, Vera Da Costa E Silva, Gretchen Stevens// WHO Library, 2014.
3. МОЗ України, http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20131115_1.html
4. Коваль С.Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. –С. 68-72.
5. В.П. Денисенко, Особливості ремоделювання серця у хворих із діабетичною нефропатією в динаміці лікування // В.П. Денисенко, В.В. Мазій / Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України / Харків, № 4 - грудень 2007.
6. From A.M. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time / A.M. From, C.G. Scott, H.H. Chen // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 1463–1466.
7. Демихова Н.В. Вазомоторные функции эндотелия у больных хронической болезнью почек и артериальной гипертензией // Сумский государственный университет, Харьковская медицинская академия последипломного образования / Демихова Н.В., Власенко М.А., Курщубадзе Э., Сухонос В.А. - 2013.
8. Павлова О. С. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции // Павлова О. С., Нечесова Т. А. РНПЦ / "Медицинская панорама" № 6 - сентябрь 2002.

9. А. Г. Обрезан Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе, Сер. 11. 2008. Вып. 2.
10. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
11. Л.В. Журавльова Показники кардіогемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Харківський національний медичний університет / Л.В. Журавльова, д. мед. н., професор; Т.А. Моїсеєнко, к. мед. н., доцент - 2013.
12. Н. В. Демихова Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией при диабетической нефропатии под влиянием гипотензивной терапии // Н. В. Демихова, канд. мед. наук, доцент, Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы / Вісник СумДУ. Серія «Медицина88 », № 2 '2012, Том 2.
13. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. / A. Ganau, R.V. Devereux, M.J. Roman et al. // J Am Coll Cardiol. – 1992. – № 19. – P. 1550-1558.
14. Кочуева М.Н. Ремоделирование сердца у больных саркоидозом с диастолической сердечной недостаточностью / М.Н. Кочуева, Н.А. Алексеенко, А.В. Линская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 3. – С 83-86.
15. Павлова О. С Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции // Павлова О. С., Нечесова Т. А. РНПЦ / «Кардиология». Опубликовано: "Медицинская панорама" № 6 - сентябрь 2002.
16. И.И.Топчий Роль мельдония в комплексном лечении больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией // ГУ

«Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» /

И.И.Топчий, В.П.Денисенко, М.Г.Смолкин, Харьков, 2014.

17. Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in Diabetic Neuropathy / Eds P.J. Dyck, P. Thomas. – Philadelphia: WB Saunders, 1999. – P. 541–554.

18. Howorka K., Pumprla J., Haber P. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 34. – P. 206–214.

19. Kahn J., Zola B., Juni J. et al. Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy // Diabetes Care. – 1986. – Vol. 9. – P. 389–394

20. Л.К. Соколова. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия: клинические проявления, диагностика и выбор патогенетической терапии // Ліки України №6 – 2011, - ст. 31-35.

21. Е.Б. Лукша Современные аспекты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Е.Б. Лукша / Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр - 2010.

22. Е.С. Крутиков Сучасний погляд на концепцію розвитку та діагностики нефропатії у хворих на цукровий діабет // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины / Е.С. Крутиков, Т.Ф. Полищук, В.А. Цветков, 2012, том 2, № 3-4 (7-8).

23. М.Е. Стаценко Диабетическая нефропатия: вопросы диагностики, особенности использования лекарственных препаратов // Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ / М.Е. Стаценко, СВ. Туркина -2000.

24. В.Г. Каджарян Оценка эффективности терапии сулодексидом диабетической нефропатии III стадии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Запорожский государственный медицинский университет / В.Г. Каджарян, Н.И. Капшитарь, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьюк - 2013.

25. В.П. Денисенко Особливості ремоделювання судинної системи у хворих на діабетичну нефропатію // ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» / Харків, № 1, березень 2009.

26. [«Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної \(спеціалізованої\) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу"»](#), Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.

27. Official Journal of the American Society of Hypertension «The Journal of Clinical Hypertension», «Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety» Vol 13 | No 9 | September 2011, Addison A. Taylor, MD, PhD; Helmy Siragy, MD; Shawna Nesbitt, MD.

28. Official Journal of the American Society of Hypertension «The Journal of Clinical Hypertension», «Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors» Vol 13 | No 9 | September 2011, Joseph L. Izzo, Jr, MD; Matthew R. Weir, MD.

29. Official Journal of the American Society of Hypertension «The Journal of Clinical Hypertension», «Renin inhibitors», Naomi DL. Fisher, MD; Emma A. Meagher, MD, Vol 13 | No 9 | September 2011

30. «Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії», Київ 2008, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» 2008.

31. «Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией» , общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига», Санкт-Петербург, 2015, издание первое.

32. Park M., Chi-yuan Hsu. An ACE in the Hole for Patients With Advanced Chronic Kidney Disease? // JAMA Intern. Med. – 2014. – Vol. 174 (3). – P. 355–356.

33. Robles N., Romero B., Fernandez-Carbonero E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers for diabetic nephropathy: a

retrospective comparison // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2009. – Vol. 10. – P. 195.

34. Nakamura T., Inoue T., Suzuki T. Et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31. – P. 841–850.

35. Parving H-H, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular endpoints. Semin Nephrol 2004; 24: 147–151.

36. Park M., Chi-yuan Hsu. An ACE in the Hole for Patients With Advanced Chronic Kidney Disease? // JAMA Intern. Med. – 2014. – Vol. 174 (3). – P. 355–356.

37. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372(9644): 1174–83.

38. Freytag F., Holwerda N.J., Karlberg B.E. et al. Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy: efficacy and safety // Blood Press. – 2002. – Vol. 11. – P. 173–181

39. «Chronic kidney disease in adults: assessment and management» Clinical guideline published: 23 July 2014, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

40. «Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes», Clinical guideline Published: 27 May 2009, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

41. «Применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) в общей врачебной практике», В.И. Кузнецов, Н.В. Стуров, Кафедра общей врачебной практики РУДН, Москва, 2010 г

42. Addison A. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety/ Addison A. Taylor, MD, PhD; Helmy Siragy, MD; Shawna

Nesbitt, MD// Official Journal of the American Society of Hypertension «The Journal of Clinical Hypertension», Vol 13 | No 9 | September 2011,.

43. Joseph L. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ Joseph L. Izzo, Jr, MD; Matthew R. Weir, MD.// Official Journal of the American Society of Hypertension «The Journal of Clinical Hypertension», Vol 13 | No 9 | September 2011.

44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом // Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ эндокринологический научный центр минздрава России, 2015

45. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD// European Heart Journal (2013) 34, 3035–3087.

46. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность/ Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Здоров'я України. – 2009. –№ 1. – С. 47-54.

47. Трушинский З. К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертензии / З. К. Трушинский, Ю. В. Довгальук, О. Ю. Скрицкая // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 57–59.

48. Шляхто Е.В. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49-55.

49. Arques S. Accuracy of the isovolumic relaxation time in the emergency diagnosis of new onset congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function in the setting of B-type natriuretic peptide levels in the mid-range. / Arques S., Roux E., Sbragia P. et al. (2007) //Int. J. Cardiol., Mar. 27

50. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000.–Т.1, №2.–С. 4—44.

51. Домбровский В. И. Применение нового эхокардиографического морфофункционального диастолического индекса для разделения лиц с

нормальным и псевдонормальным наполнением левого желудочка / В. И. Домбровский, Н. Ю. Неласов, А. С. Шишкина и др. // Russian electronic journal of radiology. 2011.– Том 1. – №2. – С. 19

52. Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al.;// Eur. Heart J. – 2005. – № 26(11). – P. 1115–1140 [Прим. ред.: на украинском языке см. Укр. мед. часопис, 2006, 1(51): 14–40 (<http://www.umj.com.ua/arhiv/51/1858.php>; <http://www.umj.com.ua/pdf/51/1858.pdf>)].

53. Yusuf S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // Lancet. – 2003. – № 362(9386). – P. 777–781.

54. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України.- 2008.-№6(187).- С. 30-31

55. Коваль С.Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. –С. 68-72.

56. Кочуева М. Н. Подходы к медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, А.П. Браславская // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 72-75.

57. Неласов Н.Ю. Разработка новой простой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией /Н.Ю. Неласов, Б.А. Гагиева, А.А. Сависько и др. // [Ультразвуковая и функциональная диагностика](#). – 2010. – № 6. – С. 65.

58. Березин А. Е. Кардиоваскулярный риск и адекватный контроль над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2го типа: достижения, разочарования, перспективы / А. Е. Березин. – Запорожье : Клиническая практика, 2007. – 10 с.

59. Маньковський Б. Н. Роль гіперглікемії в розвитку мікросудинних і кардіоваскулярних ускладнень ЦД / Б. Н. Маньковський // Ліки України. – 2010. - № 6. – С. 5-9.

60. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 73-97.

61. Масляева Л.В. Изучение микроальбуминурии, ее связи с суточным профилем артериального давления, состоянием углеводного и липидного обменов, с морфологическими показателями сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Масляева, Т.Г. Старченко, С.Н. Коваль [и др.] // Український терапевтичний журнал. — 2005. — № 2. — С. 29-34.

62. Обрезан А.Г. 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. — Сер. 11, вып. 2. — С. 47-53.

63. Маньковський Б.Н. Диабетическая нейропатия: цели терапии и возможности их достижения // Здоров'я України. – 2009, червень. – С. 22–23.

64. Ткач С.М. Діабетична нейропатія. В кн.: Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР ендокринолог». – К.: ТОВ «ГІРА» Здоров'я України, 2005.– С. 100–105.

65. Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in Diabetic Neuropathy / Eds P.J. Dyck, P. Thomas. – Philadelphia: WB Saunders, 1999. – P. 541–554.

66. N. H. Andersen, S. H. Poulsen, P. L. Poulsen, S. T. Knudsen, K. Helleberg,

K. W. Hansen, T. J. Berg, A. Flyvbjerg, C. E. Mogensen. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus *Diabetic Medicine* 2005;22(9),1218–1225.

67. Саидова М.А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально-диагностические подходы // *Терапевт. архив.*– 2012.– Т. 84 (4).– С. 5–11.

68. Nagueh S.F Recommendations for Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiography.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165-193.

69. Danzmann L.C. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiographic variables / L.C. Danzmann, L.C. Bodanese, I. Kohler, M.R. Torres // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2008. – V. 6. – P. 56.

70. Aurigemma G. P. Diastolic heart failure / G. P. Aurigemma, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 351. – P. 1097–1105.

71. Chung Ch. S. Consequences of increasing heart rate on deceleration time, the velocity time integral, and E/A / Ch. S. Chung, S. J. Kovacs // *Am. J. Cardiology.* – 2006. – V. 97, № 1. – P. 130–136.

72. Белоусов Ю.Б. Диастолическая дисфункция лівого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, діагностики, лечения / Ю.Б. Белоусов, Н.Ю. Ханина, А.А. Упницкий // *Клиническая медицина.* – 2001. –Т. 79, №2.– С. 17-21.

73. Амосова Е.Н. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с диастолической сердечной недостаточностью и её зависимость от дозы препарата /Е.Н. Амосова, Я.В. Шпак, И.В. Колесников // *Укр. кардіол. Журн.*–2007.–№1.–С. 14-21.

74. Hunt S.A. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). / S.A. Hunt, D.W. Baker, M.H. Chin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – № 38(7). – P. 2101–2113.

75. Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al.;// Eur. Heart J. – 2005. – № 26(11). – P. 1115–1140