

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

ТУРКИНА СВЕЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ С
НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.04 Внутренние болезни

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

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

ВОЛГОГРАД - 2014

Оглавление

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1..... | 17 |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 17 |
| 1.1.Патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена..... | 17 |
| 1.1.1.Особенности структурно-функциональных параметров сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 20 |
| 1.1.2. Особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена..... | 32 |
| 1.1.3. Особенности формирования структурно – функциональных нарушений печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена..... | 39 |
| 1.1.4. Особенности формирования гепаторенальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена..... | 44 |
| 1.2.Нарушение энергетического метаболизма миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена..... | 48 |
| 1.2.1 Особенности нарушения энергетического метаболизма миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена | 49 |
| 1.2.2.Особенности применения миокардиальных цитопротекторов в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена..... | 51 |
| ГЛАВА 2..... | 67 |
| МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... | 67 |
| 2.1. Организация клинического исследования..... | 67 |
| 2.2. Методы исследования..... | 73 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 3..... | 85 |
| ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ, ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫЕ И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА..... | 85 |
| 3.1. Особенности клинического статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 85 |
| 3.2. Особенности структурно – функционального состояния сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 92 |
| 3.3. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 106 |
| 3.4. Особенности функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 115 |
| 3.5. Особенности структурно - функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 131 |
| 3.6. Особенности синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, оксидативного стресса, хронического системного воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 142 |
| 3.7. Анализ патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена..... | 152 |
| 3.7.1. Патогенетические особенности поражения органов – мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена | 154 |

| | |
|--|-----|
| 3.7.2. Патогенетический вклад синдрома вегетативной дисрегуляции и метаболических нарушений в формирование поражения органов – мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена..... | 165 |
| ГЛАВА 4..... | 190 |
| СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ПОЧЕК ПЕЧЕНИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЛИПО – И ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СИМПАТИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА..... | 196 |
| 4.1. Сравнительное изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом | 198 |
| 4.2. Сравнительное изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа | 219 |
| ГЛАВА 5..... | 240 |
| СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В СОСТАВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМОВ | |

| | |
|---|-----|
| ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЛИПО – И ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СИМПАТИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА. | 240 |
| 5.1. Сравнительное изучение влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом..... | 242 |
| 5.2. Сравнительное изучение влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа | 261 |
| ГЛАВА 6..... | 285 |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 285 |
| ВЫВОДЫ | 350 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 354 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 355 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, тяжелых и неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений сердечно - сосудистых заболеваний, имеющую тенденцию к неуклонному росту [14, 95]. Несмотря на существенный прогресс в понимании патогенеза ХСН как «нейрогуморальной модели», развивающейся по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения, а также разработке базисной терапии этого заболевания, направленной, прежде всего, на замедление прогрессирования ХСН и системную защиту повреждения органов - мишеней, частота развития осложнений и смертность при ХСН остаются высокими как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [298].

Основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее. Однако, фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН, несомненно, являются нарушения углеводного обмена, встречающиеся в рамках метаболического синдрома (МС) или сахарного диабета 2 типа (СД) [14, 298], распространенность которых в мире в настоящее время неуклонно растет.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных с ХСН страдают СД 2-го типа [333, 443], а более 50% - имеют признаки метаболического синдрома [633]. С другой стороны, около 12% больных СД имеют признаки ХСН [443], а СД 2 типа многократно повышает риск развития ХСН [412-415]. Согласно российскому эпидемиологическому исследованию «ЭПОХА-ХСН» СД 2 типа стоит на третьем месте среди всех причин развития выраженной ХСН, а частота его встречаемости при прогрессировании ХСН увеличивается с 2,9 до 15,8% [14, 95,96].

СД 2 типа и МС являются факторами риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН ишемического генеза с одной стороны [443]. С другой, их присутствие у больных с ХСН ишемического генеза оказывает негативное влияние не только на структурно - функциональное состояние сердца, но и способ-

стствует более тяжелому поражению органов – мишеней: почек, печени, что делает прогноз у этой категории больных особенно неблагоприятным. Это связано с тем, что в патогенезе формирования и прогрессирования ХСН ишемического генеза, структурно – функциональных нарушений почек, печени у больных МС и СД типа играют роль как общие патофизиологические нарушения, включая нейрогормональную активацию, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, активацию провоспалительных цитокинов, так и дополнительные, присущие МС и СД 2 типа синдромы - глюкозо - и липотоксичности [114, 544, 580]. Неотъемлемыми патогенетически и прогностически неблагоприятными для ХСН ишемического генеза факторами, сопровождающими развитие МС и СД являются абдоминальное ожирение (АО) и инсулинорезистентность (ИР) [3, 14, 272], сочетанное поражение микро - и макроциркуляторного сосудистого русла, дисбаланс вегетативной нервной регуляции [611], формирование хронического кардиоренального [520], гепатокардиального синдромов [388, 558]. Все вышеописанные патогенетически негативные факторы могут вызывать дополнительные неблагоприятные последствия у больных с ХСН ишемической этиологии, усиливая апоптоз кардиомиоцитов, нарушения их энергетического метаболизма, способствуя формированию не только структурного, но и «метаболического» ремоделирования миокарда [410, 411], ухудшая его сократительную функцию [42], усиливая проявления кардиоренального, гепатокардиального и гепаторенального синдромов. Поэтому изучение клинико – патогенетических особенностей ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО) является актуальной проблемой современной медицины. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению влияния МС и СД 2-го типа на сердечную недостаточность, остается ряд нерешенных вопросов. Комплексные данные о патогенетической роли синдромов окислительного стресса (ОС), хронического системного воспаления (ХСВ), инсулинорезистентности (ИР), липотоксичности (ЛТ), кардиальной вегетативной дисрегуляции (КВД) в развитии клинических особенностей ХСН ишемического генеза и поражении органов-мишеней: сердца, почек, печени у больных с нарушениями углеводного обмена (НУО) при МС и СД в настоящее время

отсутствуют. В то же время эти органы вовлечены в патогенез ХСН и можно ожидать существенного влияния нарушения их функции на течение ХСН ишемического генеза. Особенности кардиоренальных, гепатокардиальных и гепаторенальных взаимоотношений у этой категории пациентов до настоящего времени не определены, до конца не ясен патогенетический вклад синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции в их формирование.

Базисное лечение ХСН, направленное, прежде всего, на нейрогормональную «разгрузку» с применением ингибиторов АПФ (иАПФ) и бета - адреноблокаторов (БАБ), первичную и вторичную профилактику поражения органов - мишеней может быть недостаточно эффективным в связи с патогенетическими особенностями развития их поражения при сочетании ХСН ишемической этиологии с нарушениями углеводного обмена у пациентов с МС и СД. Сложившаяся ситуация требует поиска новых подходов к лечению этой категории пациентов. Поэтому оценка эффективности лекарственных препаратов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы, бороться с негативными последствиями синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, инсулинорезистентности, глюкозо - и липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции у больных с ХСН в сочетании с НУО - представляется перспективным и оправданным. Однако до настоящего времени не существует единого мнения о терапевтической тактике ведения больных ХСН ишемической этиологии и НУО у больных с МС или СД с применением цитопротекторов - антиоксидантов с целью коррекции нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов, профилактики прогрессирования поражения органов - мишеней.

Широкое применение в кардиологической практике получили цитопротекторы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (ЭМОПС) и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (мельдоний), в основе действия которых лежит способность оптимизировать внутриклеточный митохондриальный энергетический обмен и уменьшать потребность клетки в кислороде путем пере-

ключения энергообмена с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы (более выгодный с точки зрения экономии кислорода вариант метаболизма) за счет стимуляции сукцинатдегидрогеназного пути метаболизма глюкозы и элементов цитохромной цепи (ЭМОПС), блокады поступления жирных кислот в митохондрии (мельдоний). При этом, эти цитопротекторы обладают не только антигипоксическими, но и антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие окислительного стресса, что весьма целесообразно в лечении больных с сопутствующим МС и СД [61]. По предварительным данным, использование отдельных цитопротекторов может оказывать позитивное влияние на степень выраженности инсулинорезистентности, эндотелиальную функцию, структурно – функциональное состояние сердца и сосудов [52, 78]. Вместе с тем, комплексной оценки влияния цитопротекторов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии в сочетании с НУО на процессы структурно - функционального ремоделирования сердца, структурно - функциональное состояние почек и печени, нарушения автономной регуляции сердечной деятельности в свете взаимосвязи этих нарушений с параметрами, характеризующими выраженность синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции не проводилось. Не разработан алгоритм дифференцированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с НУО в связи с выявленными особенностями их действия.

Цель исследования

Изучить клинико - патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с нарушениями углеводного обмена и возможность их ранней диагностики. Разработать новое направление терапии ХСН ишемического генеза и НУО путем использования цитопротективных средств антиоксидантного и антигипоксического действия.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического статуса и структурно – функционального состояния сердца, печени, функционального состояния почек, у пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена.

2. Оценить особенности синдрома окислительного стресса, хронического системного воспаления, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, липотоксичности, кардиальной вегетативной дисрегуляции у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена.

3. Определить значение синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, липотоксичности, кардиальной вегетативной дисрегуляции в формировании изменений структурно – функционального состояния сердца, почек, печени у пациентов с ХСН в сочетании с нарушениями углеводного обмена.

4. Изучить кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с НУО, определить патогенетическую роль синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, липотоксичности, кардиальной вегетативной дисрегуляции в формировании кардиоренальных, гепатокардиальных и гепаторенальных взаимоотношений у этой категории больных.

5. Оценить влияние 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии на структурно – функциональное состояние сердца, почек, печени у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с нарушениями углеводного обмена.

6. Выявить особенности влияния мельдония и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе комбинированной терапии на состояние окислительно – антиоксидантного статуса, показатели синдромов хронического системного воспаления, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, липоток-

сичности, кардиальной симпатической дисрегуляции у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с НУО.

7. Разработать алгоритм дифференцированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с НУО в связи с выявленными особенностями их действия.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности структурно – функционального состояния сердца, почек, печени в их взаимосвязи с особенностями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо- и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена.

2. Впервые установлены кардиоренальные, гепаторенальные, гепатокардиальные взаимоотношения у больных ХСН и нарушениями углеводного обмена в их взаимосвязи с синдромами кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо- и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса у больных ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена.

3. Определены прогностические факторы формирования у больных с ХСН ишемического генеза с нарушениями углеводного обмена гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии, формирования стеатоза печени.

4. Впервые выявлены патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена в их взаимосвязи с формированием поражения органов – мишеней и оценкой вклада синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо- и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса у этой категории пациентов.

5. Впервые проведена комплексная оценка влияния терапии цитопротекторами с различными механизмами действия мельдонием и 2-этил-6-метил-3-

оксипиридина сукцинатом в составе комбинированной терапии ХСН на структурно - функциональные параметры сердца, почек, печени, проявления синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо-, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления и окислительного стресса в их взаимосвязи с кардиоренальными, гепатокардиальными и гепаторенальными взаимоотношениями у больных ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена.

6. Впервые разработан алгоритм дифференцированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и мельдония в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена в связи с особенностями их метаболического действия.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании раскрыты клиничко – патогенетические особенности формирования структурно – функциональных нарушений сердца, функционального состояния почек, печени у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с нарушениями углеводного обмена в их взаимосвязи с проявлениями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, хронического системного воспаления, липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса.

Частое развитие неблагоприятных типов ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции, функциональных нарушений почек и структурно – функциональных нарушений печени является обоснованием для обязательного проведения эхокардиографического исследования, изучения и оценки показателей variability ритма сердца (BPC), ультразвукового исследования печени и определения функционального статуса почек (СКФ, ФПР и альбуминурии), печени (АСТ, АЛТ, ГГТП, расчет индекса стеатоза печени).

Показана необходимость определения синдрома инсулинорезистентности, оценки липидного профиля, маркеров хронического системного воспаления (СРБ, интерлейкина – 1-β, интерлейкина – 6 и фактора некроза опухоли α) и окислительного стресса (уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов) для проведения вывле-

ния ранних маркеров формирования поражения органов - мишеней у больных с ХСН и нарушениями углеводного обмена.

Разработан метод прогнозирования формирования у больных с ХСН ишемического генеза с нарушениями углеводного обмена гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии, формирования стеатоза печени.

Полученные результаты определяют патогенетическую целесообразность включения цитопротекторов в состав комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Разработан алгоритм дифференцированного назначения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена в связи с выявленными особенностями их метаболического действия.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных об особенностях течения ХСН и поражения органов-мишеней у больных с нарушениями углеводного обмена, а также возможности и эффективности использования препаратов цитопротективного действия у пациентов с ХСН. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения ХСН у больных с нарушениями углеводного обмена. В ходе экспериментального этапа проведено сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе больных ХСН и с нарушениями углеводного обмена, по сравнению с пациентами с сопоставимой по ФК изолированной ХСН, преобладают концентрический и эксцентрический типы гипертрофии левого желудочка. Также у этой категории больных значительно чаще встречаются нарушения диастолической функции сердца.

2. Пациенты с ХСН и нарушениями углеводного обмена, по сравнению с больными с сопоставимой по ФК изолированной ХСН, имеют более выраженные нарушения функционального состояния почек, характеризующиеся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), функционального почечного резерва (ФПР) и увеличением среднего уровня микроальбуминурии (МАУ).

3. Показано, что пациенты с ХСН и нарушениями углеводного обмена, по сравнению с больными с сопоставимой по ФК изолированной ХСН, имеют более выраженные структурно – функциональные нарушения печени, характеризующиеся более высокой частотой гиперферментемии гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой (АСТ) аминотрансфераз, высоким индексом стеатоза печени (ИСП).

4. Установлено, что у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена, по сравнению с больными с сопоставимой по ФК изолированной ХСН, более значительно повышен тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, значительно снижена общая мощность ВРС, преимущественно в области высоко- и низкочастотных колебаний и преобладает гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности.

5. Выявлены особенности синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса, вегетативной дисрегуляции и их вклад в формирование поражения органов – мишеней: сердца, почек, печени у больных с ХСН и нарушениями углеводного обмена.

6. Установлены особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных ХСН с нарушениями углеводного обмена: установлены корреляционные взаимодействия между структурно - функциональными параметрами сердца, КЖ и

функциональным состоянием почек в их взаимосвязи с особенностями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо-, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса.

7. Выявлены особенности гепатокардиальных взаимоотношений у больных ХСН с нарушениями углеводного обмена: выявлены корреляционные взаимодействия между структурно - функциональными параметрами сердца, КЖ и функциональным состоянием печени в их взаимосвязи с особенностями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо-, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса.

8. Отмечены особенности гепаторенальных взаимоотношений у больных ХСН с нарушениями углеводного обмена: определены корреляционные взаимодействия между функциональным состоянием печени и функциональными параметрами почек в их взаимосвязи с особенностями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо -, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса.

9. Установлены патогенетические особенности ХСН с нарушениями углеводного обмена, опосредованные особенностями синдромов кардиальной вегетативной дисрегуляции, липо -, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, окислительного стресса.

10. На основании отмеченных особенностей органопротективного и метаболического воздействия цитопротекторов с различным механизмом действия мельдония и 2-этил – 6 метил – 3 гидроксипиридина сукцината разработан алгоритм их дифференцированного 16 - ти недельного назначения у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные

полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2005, 2007, 2008), на VI Всероссийской конференции «Сердечная недостаточность-2005» (Москва, 2005), на I, II конгрессах ОССН «Сердечная недостаточность» (Москва, 2006, 2007), на XIII, XV, XVIII, XIX Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2006, 2008, 2011, 2012), на V, VI, IX, X и XI съездах кардиологов Южного федерального округа (Кисловодск, 2006, Ростов-на-Дону, 2007, 2011, 2012, 2013), на первом Приволжском кардиологическом форуме (Пенза, 2007), на 65-й юбилейной открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, на 10-м Юбилейном научно-образовательном форуме Кардиология (Москва, 2008), на X съезде кардиологов и кардиохирургов ЮФО (Краснодар, 2011), на IV кардиологическом форуме «Неделя здорового сердца» (Нижний Новгород, 2011), VII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2012), Международная конференция «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход» (Москва, 2013). По теме диссертации опубликовано 62 статьи, отражающие основное содержание работы, в том числе - 28 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований, получено положительное решение о выдаче 2 патентов РФ на изобретения.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), это заболевание остается одной из актуальных проблем кардиологии. По данным ежегодного сообщения Американской кардиологической ассоциации (АНА) (2011) число пациентов с ХСН продолжает расти, что может быть связано с постарением населения, а также увеличением доли больных, имеющих факторы риска развития ХСН (артериальную гипертензия, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хроническую болезнь почек) [298]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА – ХСН в России также выявляется неуклонное увеличение распространенности ХСН [14,95, 96].

Основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее. Однако, факторами риска, существенно ухудшающими течение и прогноз ХСН, несомненно, являются метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД) [14, 298].

Изменения сердечно – сосудистой системы, обусловленные МС и СД, наблюдаются у 90-100% больных даже в отсутствии предшествующей кардиоваскулярной патологии [224, 272]. Высокий риск сердечно - сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание причислить его к эквиваленту сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) [30, 31, 92, 145, 222, 432]. По данным проведенного 20 - ти летнего исследования Wang J., с соавторами (2010) риск развития ХСН у лиц с МС и СД возрастает в 1,45 -1,74 раза, и опосредован присутствием при этих состояниях множественных факторов кардиоваскулярного риска [586]. Отмечены

статистически значимые корреляции между такими компонентами МС как нарушение гликемии натощак [глюкоза плазмы натощак (ГПН) $\leq 6,1$ ммоль/л, Hazards ratio (HR) 1.46 или ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л, HR 1.62)]; артериальная гипертензия [(АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов, HR 1.89)]; центральное ожирение [(окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, HR 1.49), (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, HR 1.48)], ожирение [(индекс массы тела ≥ 30 кг / м², HR 1,79)]; и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [($<1,03$ ммоль / л у мужчин и $<1,29$ ммоль / л у женщин, HR 1.55)]. Присутствие МС в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО) определяет высокую кардиоваскулярную (в 2,9 - 4,2 раза выше) и общую (в 1,9-2,1 раза выше) смертность у этой категории пациентов даже в отсутствии предшествующих кардиоваскулярных заболеваний и/ или СД 2 типа [583].

Особенностью развития, формирования и прогрессирования ХСН ишемического генеза у пациентов с МС и СД 2 типа является сочетание у них факторов риска ишемической и не ишемической природы. По данным многочисленных исследований, присутствие метаболических нарушений у пациентов с МС и/или СД 2 типа: инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии, избытка свободных жирных кислот (СЖК) и числа свободных радикалов, хронического системного воспаления (ХСВ) может лежать в основе формирования структурно – функциональных нарушений сердца, даже в отсутствии у них ишемической природы поражения [168, 281, 313, 336, 358, 458]. Более того, сочетание «ишемического» и «метаболического» компонентов повреждения сопровождается не только более тяжелыми структурно – функциональными расстройствами со стороны сердечной мышцы, но в той или иной степени «задействованы» и в формировании поражения органов - мишеней (почек, печени) у этой категории пациентов [268]. Известно, что ремоделирование сердца и структурно - функциональные изменения почек и печени при ХСН тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены (кардиоренальный и кардио - печеночный синдромы) и проявляются вне зависимости от этиологии, возраста и пола пациентов, что свидетельствует о типовых патологических реак-

циях, протекающих в этих органах при ХСН [54, 55, 57, 170, 296, 433]. Кроме того, почки и печень являются самостоятельными органами – мишенями при МС и СД 2 типа. Поражение почек при МС и СД 2 типа развивается у 30-60% больных [508, 585], печени в 49–62% случаев [447, 456, 481, 484, 485].

Следует отметить, что почки и печень не только пассивные органы – мишени при ХСН, но и активные участники дезадаптивного ремоделирования: при их поражении происходит дальнейшее нарастание риска сердечно – сосудистых осложнений, а функциональное состояние почек и печени оказывает значимое влияние на прогноз и исход ХСН [112, 126, 362, 387, 480, 577].

Таким образом, формирование структурно – функциональных нарушений сердца, почек, печени у больных ХСН ишемической этиологии ее сочетании с состояниями, сопровождающимися нарушениями углеводного обмена - МС и СД 2 типа может иметь свои патогенетические особенности, понимание которых, безусловно, позволит разработать новые подходы к лечению этой категории пациентов. Можно выделить следующие, помимо ишемического, механизмы патогенеза развития ХСН у пациентов с нарушениями углеводного обмена: метаболические (гипергликемия, инсулинорезистентность, избыток свободных жирных кислот, диабетическая дислипидемия), синдром окислительного стресса и хронического системного воспаления, а также автономной симпатической дисрегуляции. Кроме того, имеют место взаимоотношающиеся кардиоренальные, кардио – гепатические, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения. Однако клинико – патогенетические особенности ХСН ишемического генеза при сочетании ее с состояниями, сопровождающимися нарушениями углеводного обмена (НУО) до настоящего времени малоизучены.

1.1.1. Особенности структурно-функциональных параметров сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

Безусловно, прогрессирование ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда сопровождается изменениями структуры и функции сердечно - сосудистой системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [62]. Однако наличие МС или СД 2 типа может значительно утяжелять процессы структурного и функционального ремоделирования сердечной мышцы в связи с присутствием метаболических нарушений, сопряженных с этими заболеваниями.

В 1974 году во Фрамингемском исследовании Kannel et al. [353] продемонстрировали, что СД 2 типа является статистически значимым предиктором возникновения ХСН, увеличивая частоту ее возникновения в 4-5 раз даже в отсутствии первичной кардиоваскулярной патологии, ассоциируясь с возрастом, АГ, весом пациента, а также уровнем общего холестерина (ОХ). В дальнейшем, эти данные были подтверждены в крупномасштабных популяционных исследованиях New Haven cohort of the Established Populations for Epidemiological Studies in the Elderly [512], Cardiovascular Health Study [479], National Health and Nutrition Examination Survey I: Epidemiological Follow-up Study [511], а также пост - хок анализе клинического исследования Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [516], где было отмечено двукратное увеличение частоты госпитализаций и смертности по поводу ХСН у больных СД 2 типа независимо от присутствия других кардиоваскулярных рисков. Данные Kaiser Permanente Northwest database [580] свидетельствуют о том, что в группе пациентов с СД риск развития ХСН составляет 30,9 на 1000 человек в год vs 12,4 случаев у лиц без СД. В проведенных исследованиях индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина $A1c$, длительность диабета и наличие альбуминурии были наиболее значимыми предикторами развития ХСН. Микроальбуминурия

(МАУ), уровень гликированного гемоглобина статистически значимо увеличивали риск развития ХСН у больных с СД 2 типа по данным Type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril (DIABHYCAR) study [221]. Поиск патогенетической основы вышеописанных корреляций, привел к пониманию того, что ключевым фактором, связывающим абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе, АГ, дислипидемию и ХСН служит инсулинорезистентность (нарушение ответа инсулин - чувствительных тканей - мышечной, жировой, печеночной на воздействие инсулина), которая является центральным механизмом эволюции как СД 2 типа, так и генерализованного МС в целом [40, 336, 338, 365, 399].

Статистически значимая зависимость между величиной индекса НОМА и развитием ХСН была продемонстрирована в крупномасштабных клинических исследованиях RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study), в котором высокий индекс НОМА ассоциировался с развитием симптомной систолической сердечной недостаточности (СН) [281], а также Reykjavik Study, где нарушения углеводного обмена статистически значимо увеличивали частоту развития ХСН [564]. Аналогичные закономерности были определены и для лиц с МС в исследованиях Cardiovascular Health Study [413], Health, Aging, and Body Composition Study [412], где присутствие МС и ИР ассоциировалось с увеличением частоты встречаемости ХСН в 1,4 - 1,8 раза, а также в исследовании Ingelsson E. с соавторами (2006) [415]. Было показано, что ИР приводит к возникновению ремоделирования левого желудочка [314, 371] и служит предиктором систолической [530] и диастолической [337] дисфункции. Более того, ИР и ХСН являются реципрокными состояниями. С одной стороны, показано, что ИР сопровождается формированием структурно – функциональных нарушений со стороны сердца, с другой, при ХСН наблюдается статистически значимое (на 58%) снижение чувствительности тканей к инсулину, которая ухудшается параллельно прогрессированию ХСН. Стимулируемый инсулином захват глюкозы периферическими тканями снижен при ХСН на 24%, а основными факторами, определяющими потерю чувствительности тканей к инсулину, является уровень

триглицеридов (ТГ), возраст и максимальное потребление кислорода, которое наиболее четко коррелирует с тяжестью ХСН [167, 173, 174, 338].

Одним из важных патогенетических механизмов поражения сердца у пациентов с «ишемической» ХСН является активация процессов свободно – радикального окисления (СРО). Активация свободно – радикальных процессов при ХСН может быть опосредована многочисленными факторами, но, прежде всего, повторными эпизодами ишемии – реперфузии органов [518], приводя к стимуляции некротических и/ или апоптотических механизмов и, в конечном итоге, гибели клеток [229]. По данным литературы не вызывает сомнения роль активации процессов СРО и окислительного стресса (ОС) в патогенезе развития ХСН [42, 43, 89, 398, 613]. Более того, достаточно детально описаны механизмы влияния оксидантного стресса на процессы внутриклеточного метаболизма ишемизированного миокарда [329, 374], а также естественные пути нейтрализации этих отрицательных влияний со стороны антиоксидантных систем, регулирующих внутриклеточный редокс-потенциал [303]. Так, различные естественные антиоксиданты, такие как глутатион пероксидаза, обычно экспрессируются уже в первые минуты острой ишемии и способны принимать участие не только в ограничении ее тяжести, но и в реверсии патологического ремоделирования [441, 465].

Повышение активности оксидативных реакций при ХСН было подтверждено в исследованиях *in vitro* и на животных, а также в многочисленных клинических испытаниях [43, 253]. Установлено, что у больных с клинически значимой ХСН и клиническими симптомами, уровень в плазме малонового диальдегида (МДА) - вторичного продукта окисления ПОЛ и показателя активности ОС выше, чем у пациентов без клинических проявлений. Была обнаружена корреляция между уровнем МДА и функциональным классом ХСН, что, по мнению авторов, опосредуется окислительным повреждением клеточных и мембранных белков, возникновением клеточной дисфункции, апоптозом и некрозом кардиомиоцитов [460]. СР запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный инотропный эффект [280, 392], способствуют образованию липидных радикалов, пероксидов липидов и гидроперекисей липидов, в результате воздействия которых

возрастает проницаемость мембран кардиомиоцитов, повышению внутриклеточного содержания кальция и стойкому сокращению миофибрилл. Основным следствием этих процессов является нарушение растяжимости миокарда и снижение его сократительной функции [43, 248, 613]. Продемонстрирована статистически значимая корреляционная связь между тяжестью ХСН, определяемой по уровню мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и выраженностью окислительного стресса, а также фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и интенсивностью СРО [88].

Полагают, что АФК могут нарушать работу основных ферментных систем, участвующих в β - окислении жирных кислот, которое является основным источником энергии в миокарде [437], что наиболее ярко проявляется в условиях ишемии миокарда. При гипоксии окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются, в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, крайне легко подверженные восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты [461].

Присутствие нарушений углеводного обмена у пациентов с ХСН может более значимо активировать процессы свободно – радикального окисления (СРО). Это связано с тем, что и СД, и МС сами по себе являются состояниями, ассоциированными с окислительным стрессом (ОС) [187, 188, 320, 445, 473, 567]. Гипергликемия является самостоятельным фактором, ассоциированным с избыточным СРО в связи с механизмами ее автоокисления, гликирования белков и антиоксидантных ферментов (что снижает их защитную протективную роль) [555]. ОС, опосредованный гипергликемией, признан одним из основных факторов развития гипертрофии сердечной мышцы и диабетической кардиомиопатии [555], независимо от присутствия артериальной гипертензии или коронарных заболеваний [183]. Активные формы кислорода (АФК), влияя на трансформирующий фактор роста и общетканевой фактор роста, модулируют пролиферацию фибробластов и синтез фибронектина и коллагена кардиальными фибробластами и миоцитами, что играет важную роль в формировании диабетического сердца [504, 600].

Сочетание ХСН с МС и СД 2 типа может предопределять особую роль ОС в развитии структурно – функциональных нарушений сердечной мышцы. Отмечено, что классические факторы риска развития сосудистых заболеваний, присущие МС - дислипидемия, АГ, а также СД запускают процессы перекисного окисления с одной стороны, с другой, при наличии ишемического повреждения процессы окисления протекают более активно [461], что может определять клинические и структурно – функциональные особенности поражения сердца. Так, в работе González-Vílchez F., с соавторами (2005) [462] показано, что клинической особенностью ХСН у больных с СД 2 типа является формирование преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка и развитие фиброза сердечной мышцы с дальнейшей прогрессией диастолической дисфункции, что связывают с особенностями протекания процессов СРО у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

В связи с вышесказанным, следует ожидать, что проявления ОС у пациентов с ХСН ишемической этиологии и НУО будут более значимы, чем при «изолированной» ХСН. Однако работы, посвященные особенностям нарушения процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты при сочетании ХСН ишемической этиологии и НУО единичны и противоречивы. Так, в работе Matsushima S., et al (2009) [328] подчеркнута особая роль нарушений НАДФН оксидазного пути СРО и его роль в дальнейшем прогрессировании ХСН у больных с СД 2 типа. Высокая активность АФК и усиление окислительного стресса, и их ассоциация со сниженным содержанием NO, развитием эндотелиальной дисфункции и развитием миокардиального повреждения, опосредованного стимуляцией системного воспаления отмечена у больных с СД 2 типа и ХСН в работе Szabo C. (2002) [551]. Противоположные результаты продемонстрированы в работе Арзамасцевой Н.Е. с соавторами (2005), где отмечено, что сочетание ХСН и СД не только увеличивает выраженность окислительного стресса, но и «смягчают» его [87].

Одним из возможных патогенетических механизмов, определяющих особенности формирования структурно – функциональных нарушений со стороны сердца у больных с нарушениями углеводного обмена может являться синдром

«липотоксичности» (ЛТ) [610], который в настоящее время рассматривается как важный самостоятельный патогенетический механизм, способствующий утяжелению и прогрессированию ХСН ишемического генеза у пациентов с МС или СД 2 типа [302, 370]. Основным источником ЛТ является избыточное количество СЖК, высвобождающихся при активации липолиза в условиях инсулинорезистентности и обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах - мишенях – печени, сердце, почках, сосудах, поджелудочной железе, мышцах [349, 386, 525, 609, 607].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано накопление ТГ в кардиомиоцитах у больных с ХСН и СД 2 типа, коррелирующее со степенью ожирения [192, 237], а также стеатозом печени [379, 388, 624]. По данным проведенных магнитного – резонансных исследований у больных СД 2 типа отмечено двукратное увеличение содержания СЖК и четырехкратное повышение ТГ в сердце [192], что коррелирует с дальнейшим развитием диастолической дисфункции [191, 379, 440]. Этот факт согласуется и с рядом отечественных исследований. Так, Стронгин Л.Г. и др. (2006) [114] указывают, что для больных с сахарным диабетом 2 типа характерна высокая частота выявления изолированной диастолической сердечной недостаточности. Кроме того, высказано предположение, что ТГ, как относительно инертные субстраты могут негативно сказываться на мышечном сокращении [608]. В эксперименте показана роль ТГ в формировании фиброза кардиомиоцитов [386]. В исследовании, проведенном Riikka Lautamäki с соавт. (2006), отмечена корреляция между увеличением содержания циркулирующих, внутрипеченочных СЖК и нарушениями процессов окисления глюкозы в миокарде, выраженностью миокардиальной инсулинорезистентности, а также степенью тяжести ишемии миокарда и снижение коронарного резерва у пациентов с СД 2 типа, что втрое снижает порог миокардиального повреждения [388].

В норме СЖК практически полностью подвергаются утилизации в миокарде [608]. Однако их избыточное поступление (исследование проводилось на модели СД 2 типа [153]) сопровождается не только двукратным увеличением процессов митохондриального β - окисления СЖК, но и параллельным угнетением окисли-

тельного фосфорилирования глюкозы, что неминуемо проявляется снижением количества АТФ, получаемой в процессе гликолиза [139, 183, 495, 630]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов β – окисления СЖК – ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина E_2 . Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как следствие происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиопатии [168], возникает риск развития аритмии [410]. Ацил-карнитин и ацил-СоА блокируют не только Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума и, следовательно, кальциевый насос, но и Na^+ , K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), аденин - нуклеотидтранслоказу и АТФ – насос [438]. Внутрисердечное накопление ТГ, СЖК и их метаболитов характеризуется формированием в широком смысле слова «кардиальной липотоксичности» [143, 404, 438, 525, 542, 609], которая манифестируется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков, интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла, формированием зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами (КМЦ) со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. В разобщенных КМЦ обнаруживаются признаки "гибернации", дедифференцировки и апоптотической дегенерации, апоптозу также подвергаются нервные проводники, что продемонстрировано в большом количестве как экспериментальных, так и клинических исследований [131, 184, 191, 319, 444]. В 2004 г. M. van Bilsen и соавт. [411] предложили вышеописанные патологические изменения обозначать термином «метаболическое ремоделирование миокарда». Эффект липотоксичности этих продуктов реализуется через активацию апоптоза кардиомиоцита и сопровождается формированием нарушений сократимости сердечной мышцы [386]. Описанные патологические механизмы приво-

дят к тому, что у пациентов с МС и СД происходит более быстрое снижение систолической и диастолической функции [543].

Не вызывает сомнения факт влияния глюкозотоксичности (ГТ) на течение ХСН ишемического генеза. Хроническая гипергликемия у пациентов с МС с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа статистически значимо способствует формированию и прогрессированию кардиоваскулярной патологии [238, 282, 291]. Мета - анализ крупных проспективных исследований, включающий 450000 пациентов, показал, что риск коронарной смерти у пациентов с СД возрастает в 2-3 раза [307].

Хроническая гипергликемия значимо увеличивает частоту развития острых сердечно – сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда [545]. По данным исследования CARDINAL - гипергликемия - независимый маркер неблагоприятного прогноза в первые 24 часа острого инфаркта миокарда [488].

Это связано с тем, что хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se* с одной стороны, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, и, прежде всего, оксидативного стресса [215, 381].

Важную роль в развитии ХСН у больных с нарушениями углеводного обмена играют накопление избыточного количества конечных продуктов гликирования (КПГ), что приводит к повреждению эндотелия, опосредующего образование фибронектина и коллагена IV типа. Кроме того, накапливаются липиды, пролиферируют гладкомышечные клетки, что в конечном итоге приводит к снижению эластичности сосудистой стенки и нарушает функционирование миокарда [92].

По данным Suskin N. et al.(2000) [281] уровень гликемии натощак достоверно коррелировал с ФК ХСН, результатом теста 6 минутной ходьбы, систолической дисфункцией левого желудочка у пациентов как с нарушениями толерантности к углеводам, так и при СД. Отмеченные отрицательные эффекты ГТ на сократительную функцию кардиомиоцитов могут быть опосредованы ее влиянием на Ca₂/кальмодулин зависимую протенкиназную реакцию, определяющую содержа-

ние вне и внутриклеточного кальция в кардиомиоците [196], а также энергетические процессы в миокарде [190].

Уровень гликированного гемоглобина по данным проспективных исследований Khaw К.Т (2001, 2004) ассоциирован не только с риском сердечно-сосудистых заболеваний, но и высокой смертностью от них [166, 288]. Отмечено, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от уровня гликированного гемоглобина, отражающего степень гликирования белков миокарда [287] и отложения коллагена в миокарде с его фиброзом [271]. Кроме того, известно, что пациенты с нарушениями углеводного обмена имеют более высокую массу левого желудочка даже в отсутствии у них заболеваний сердца и артериальной гипертензии [322], что сопровождается не только повышенным риском развития ХСН, но и предиктором госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и высокой смертности [285, 575].

Несомненный вклад в развитие и прогрессирование ХСН при МС и СД вносят активация хронического системного воспаления, характерная для пациентов как с ХСН, так и для больных с СД и МС [81, 105]. Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируют клетки эндотелия и индуцируют экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия, способны оказать кардиодепрессивное действие, усилить ишемию миокарда и, таким образом, существенно изменить клиническое течение заболевания [41, 197], становясь маркером неблагоприятного прогноза и высокого сердечно-сосудистого риска [16, 46, 378, 472, 528], одной из составляющих эволюции дисфункции ЛЖ [16, 46, 252, 324]. В исследованиях VEST и SOLVD было обнаружено, что увеличение уровней циркулирующих цитокинов связано со снижением выживаемости у больных с ХСН [489].

Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов при ХСН следуют из их «миокардиальной продукции» (экспериментальные исследования показывают, что КМЦ способны продуцировать ФНО- α , причем количество "производимого" цитокина находится в прямой зависимости от степени напряже-

ния стенки миокарда ("диастолического стресса") и тем больше, чем выше уровень конечно-диастолического давления в левом желудочке [396, 509], «экстракардиальной продукции», которая стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса [348, 396]. Кроме того, причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются бактериальные эндотоксины, проникновение которых в организм осуществляется через отечную стенку кишечника [249]. Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности складывается из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ); 3) нарушения эндотелий - зависимой дилатации артериол; 4) усиления процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры [180, 375, 396, 590, 601].

Наиболее "важный" для развития ХСН цитокин - фактор некроза опухоли ФНО- α : прямые доказательства ведущей роли которого при ХСН получены в классической экспериментальной работе Vozkurt и соавт. [468], в которой длительная инфузия ФНО- α приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс. Несмотря на то, что провоспалительные цитокины - фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 являются достаточно изученным классом биологически активных веществ, в отношении интерлейкина – 1 и 6 полученные к настоящему времени данные неоднозначны, например, повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ – 6 не отмечено во многих исследованиях, а увеличение ФНО – α практически отсутствует у больных с диастолической сердечной недостаточностью [604].

Ожирение и нарушения микроциркуляции, характерные для больных с МС и СД также являются индуктором синтеза провоспалительных цитокинов [205, 231, 369, 439, 510].

Следует ожидать, что сочетанная патология – ХСН и МС/СД будут проявляться наиболее выраженными изменениями содержания провоспалительных цитокинов. Однако изменение уровня этих маркеров при сочетании ХСН и нарушений углеводного обмена до конца не изучены, нет убедительных данных о возможности существующих взаимосвязей между маркерами воспаления в сыворотке и показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда.

Важнейшая роль как в патогенезе и прогрессировании ХСН ишемического генеза принадлежит гиперактивации симпато - адреналовой системы (САС). В настоящее время общепризнанной является нейро - гуморальная теория ХСН. Согласно ей, основными патогенетическими звеньями развития и прогрессирования ХСН считаются активация симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [267, 363, 593, 622]. Активация симпатической нервной системы (СНС) вызывает коронарную и периферическую вазоконстрикцию, увеличивает частоту сердечного ритма, усиливает сократимость сердца, обеспечивает нарастающий объем периферического венозного русла, задержку почками натрия и воды, что ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу и развитию систолической и диастолической дисфункции, а также является предиктором внезапной смерти [306]. Исследования последних лет продемонстрировали, что весомый вклад в развитие и прогрессирование ХСН вносит и нарушения влияния парасимпатической нервной системы (ПНС) [467]. Активация ПНС и изменение физиологической роли контроля блуждающего нерва за частотой сердечных сокращений утрачивается на ранних стадиях дисфункции ЛЖ (феномен ускользания), что играет важную прогностическую роль в дальнейшем прогрессировании ХСН [405].

Классическим проявлением вегетативной дисфункции у пациентов с СД является развитие автономной кардиальной нейропатии, а сочетание автономной нейропатии и хронической сердечной недостаточности у больных СД является часто встречающимся синдромом [110, 173, 333], что, по данным литературы, ухудшает течение ХСН у больных СД [115], и повышает риск развития сердечно – сосудистых осложнений, в том числе внезапной смерти [552]. Кроме того, пока-

зано, что АКН у больных с СД 2 типа ассоциирована с нарушением таких функциональных показателей сердечной деятельности как снижение скорости диастолического пика наполнения [376] и уменьшение прироста ФВ ЛЖ даже в отсутствии ишемической болезни сердца [140]. Коэффициент вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) при проведении пробы Вальсальвы коррелирует с изменением левожелудочкового скручивания, а парасимпатическая дисфункция - с диастолическим дефицитом [141]. По данным Sacre J.W. с соавторами (2010) диастолическая дисфункция у больных с СД 2 типа значимо ассоциирована как с клиническими маркерами АКН по тестам Эвинга, так и по данным оценки вариабельности сердечного ритма [158]. Однако имеются лишь единичные работы, в которых показана связь между АКН и структурными изменениями миокарда - гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), а также обратная корреляция между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и компонентом высокочастотных волн при анализе вариабельности ритма сердца, характеризующими активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у лиц при сочетании ХСН и СД 2 типа [161].

Описанные патологические механизмы приводят к тому, что у пациентов с ХСН и НУО по сравнению с лицами без НУО происходит более быстрое снижение систолической и диастолической функции [543], структурных нарушений со стороны сердечной мышцы, в частности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ [108], являющихся важным и не зависящим от уровня АД фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [12]. Наличие гипертрофии миокарда у пациентов с НУО является одним из факторов развития декомпенсации ХСН [95].

В доступной литературе мы не встретили работ по изучению особенностей структурно - функциональных параметров сердца и изменений геометрии сердца в раннем постинфарктном периоде у лиц с ХСН и НУО, а также оценку вклада синдромов инсулинорезистентности, окислительного стресса, липо- и глюкозотоксичности, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции в формировании особенностей структурно - функциональных нарушений сердца.

1.1.2. Особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

Формирование кардиоренального синдрома (КРС) у больных с хронической сердечной недостаточностью является закономерным проявлением функциональным взаимосвязанным процессом на органном уровне, представляя собой 2-й тип (хронический КРС) этого состояния [194]. Более того, нарушение функции почек – распространенный и независимый фактор риска развития заболевания и смерти в популяции пациентов с бессимптомной или клинически проявляющейся ХСН [520, 534].

С другой стороны, системные заболевания (сахарный диабет, прежде всего), влекущие за собой дисфункцию сердца и почек, также сопровождаются развитием КРС - 5 - го типа (вторичный КРС), который опосредует частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НУО. Отмечено, что это определяется рядом параметров, характеризующих функциональное состояние почек: величиной экскреции белка с мочой, СКФ, уровнем креатинина сыворотки крови [55]. На стадии МАУ при СД риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза, тогда как на стадии протеинурии (ПУ) - в 9-10 раз по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотнесенных по полу и возрасту [203, 431]. Крупное популяционное исследование WESDR, включавшее больных СД типа 2, показало, что риск сердечно - сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе с МАУ и в 3,7 раза выше в группе с ПУ по сравнению с больными без поражения почек [588].

Подразделение КРС на различные типы правомочно потому, что патогенетический континуум последовательного взаимообусловленного вовлечения в процесс органов значимо различается, что опосредует не только особенности их проявлений, но и, возможно, различные подходы к профилактике их формирования и лечения.

Патогенетические особенности формирования как 2- го, так и 5- го типа КРС достаточно хорошо изучены [533], однако в случае сочетания ХСН ишемического генеза с нарушениями углеводного обмена в рамках МС или СД 2 типа, следует отметить, что в этом случае КРС не может классифицирован как какой- либо из предложенных С. Ronco с соавторами (2008) [194]. Этапы формирования и особенности КРС у этой категории пациентов могут быть опосредованы как преобладанием у них патогенетических механизмов опосредованных ишемической ХСН, так и метаболическими нарушениями, связанными с МС и СД 2 типа.

Более того, многие патогенетические механизмы присущи обоим патологическим состояниям (активация ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, активность симпатической части вегетативной нервной системы, дисбаланс между регуляцией нитроксидом и реактивными формами кислорода, воспаления, а также между вазодилататорами вазоконстрикторами и т.д.) [127].

Одним из факторов, усугубляющим 2-й тип КРС у больных с сопутствующим СД, является ИР. По данным экспериментальных и клинических проспективных исследований, она является важным патогенетическим маркером, определяющим прогрессирующее течение почечной патологии наряду с протеинурией и артериальной гипертензией даже в отсутствие ХСН. Так, в работе Сагиновой Е.А с соавторами (2011) отмечены достоверные прямые корреляции между концентрацией в плазме крови лептина, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией инсулина и С-пептида в плазме крови, индексом НОМА, а также адипонектинемией и альбуминурией. У пациентов с ХБП выявлены достоверно более высокие, чем у лиц без ХБП, уровни маркеров ИР, окружность талии, ИМТ, а также лептинемия. С более выраженной ИР и альбуминурией был ассоциирован синдром обструктивного апноэ во время сна, при котором оказалась достоверно ниже расчетная СКФ [106].

Большое когортное исследование Nerpin E., et al. (2008), включавшее 1070 больных пожилого возраста, продемонстрировало статистически значимое снижение СКФ у пациентов с ИР независимо от возраста, данных теста толерантности к глюкозе, факторов кардиоваскулярного риска (АГ, дислипидемии, курение),

образа жизни, что свидетельствует о том, что снижение чувствительности к инсулину может участвовать в формировании ранних стадий ХБП [343].

При анализе прогностической важности ИР в прогрессировании ХБП было констатировано, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА-IR отмечалось более медленное развитие почечной патологии [343].

В некоторых экспериментальных исследованиях была четко показана корреляция гиперинсулинемии с тяжестью альбуминурии [269, 344, 430]. В экспериментальном исследовании Welsh G.I. с соавторами (2010) [344] отмечено, что возникновение альбуминурии опосредуется изменениями актинового скелета подцита под воздействием инсулина. Эти результаты перекликаются с данными, продемонстрированными в работе Mogensen С.Е. с соавторами, свидетельствующие о появлении транзиторной протеинурии у здоровых лиц при внутривенной инфузии инсулина [430]. Однако, до настоящего времени отсутствуют данные о вкладе синдрома ИР в формирование кардиоренальных взаимоотношений у пациентов при сочетании ХСН ишемического генеза и НУО.

Не вызывает сомнений факт важной роли АФК и ОС в формировании поражения почек у больных как с ХСН ишемического генеза, так и при поражении почек, опосредованном МС/СД. По данным литературы при ХБП окислительный стресс потенцирует негативное влияние 8-оксо-ОН – деоксигунозина, белков, конечных продуктов окисления глюкозы и липидов низкой плотности, опосредует их провоспалительные эффекты на адгезивные и активационные свойства лейкоцитов, а также развитие повреждения эндотелиальных клеток почек [592]. Кроме того, рассматривается роль ОС в качестве стимулятора активации провоспалительных цитокинов интерлейкина – 1 (ИЛ-1), интерлейкина – 6 (ИЛ – 6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО), оказывающих повреждающее действие на тубулярные и интерстициальные клетки почек, что сопровождается нарушениями секреции ренина и образования ангиотензина. Nimmelfarb J., с соавторами (2002) [572] позиционируют ОС как ключевой фактор развития уремического синдрома при развитии кардиоренальных взаимоотношений. Косвенным доказательством роли ОС в формировании и прогрессирования кардиоренального континуума

служат данные о том, что лечение, направленное на снижение продукции супероксидного аниона (например, использование ингибиторов НАДФН⁺ оксидазы), сопровождается позитивным эффектом на конечные кардиоваскулярные события у пациентов с ХБП [527].

Роль окислительного стресса в формировании нарушений функции почек при МС и СД 2 типа не вызывает сомнений как по данным экспериментальных [223, 428, 445, 494], так и клинических исследований [230, 290]. Однако до настоящего времени не изучены особенности нарушений процессов перекисного окисления липидов и изменений активности антиоксидантных ферментов при сочетании ишемического и метаболического компонентов повреждения почек у пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с НУО, а также вклад этих изменений в формирование кардиоренальных взаимоотношений у этой категории больных.

По данным исследований последних лет феномен липотоксичности участвует в патогенезе формирования дисфункции почки [614]. Дислипидемия *per se* не приводит к формированию повреждения почек, а является звеном в мультифакториальном патогенезе поражения при коморбидных ситуациях [522], что было подтверждено в двух больших исследованиях - LORD (Lipid lowering and Onset of Renal Disease) [581] и SHARP (Study of Heart and Renal Protection) [171]. В экспериментальных исследованиях при МС, СД показано, что гломерулярное и тубулярное (особенно в проксимальном отделе) накопление липидов сопровождается статистически значимыми нарушениями функциональной активности почек [149, 226, 246, 255, 259, 498, 499, 515], на основании которых в обзоре Bobulescu I.A. (2010) был сделан вывод о наличии «почечной липотоксичности» [181]. Основные механизмы ренальной ЛТ не отличаются от таковой в кардиомиоцитах, гепатоцитах и β – клетках и связаны с нарушениями метаболизма ТГ и СЖК, накоплением потенциально - токсических ацил – КоА, диглицерола и церамидов, генерацией избыточного окличества АФК, множественным поражением органелл подоцита, разобщением интра – цитоплазматическими сигнальных путей, активацией провоспалительных и профибротических факторов и липид – индуцированного апоптоза [383, 385, 436, 525, 609, 610, 623]. Однако результатов клинических исследований,

посвященных феномену почечной липотоксичности у пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена до настоящего времени опубликовано не было.

Учитывая роль СЖК в реализации фильтрационных процессов альбуминов в почке, следует ожидать, что одним из клинических проявлением «ренальной липотоксичности» может быть микроальбуминурия, и протеинурия [262, 263, 311]. Однако данные о характере и тяжести канальцевой дисфункции при сочетании ишемического (при ХСН) метаболического (при МС и СД) в настоящее время отсутствуют. Кроме того, не опубликованы данные об особенностях формирования кардиоренальных взаимоотношений в счете синдрома липотоксичности у больных при сочетании ХСН ишемической этиологии и СД.

Феномен глюкозотоксичности является едва ли не самым изученным патогенетическим механизмом, участвующим в формировании поражения микро - и макрососудистого русла и органных нарушений у больных с нарушениями углеводного обмена. Описаны механизмы, сопровождающие ГТ на уровне инсулин – зависимых тканей, включающие активацию окислительного стресса [357], повышение образования глюкозы в глюкокиназном пути биосинтеза [286], активация протеинкиназы С [596], синтез избыточного количества конечных продуктов гликирования [427], и т.д. По данным литературы большинство из вышеописанных патогенетических механизмов участвует в реализации ГТ и на уровне инсулин – независимых тканей [627], являясь основой формирования поздних осложнений СД и, прежде всего, нефропатии. Исследование UKPDS продемонстрировало, что повышение уровня гликемии натощак более 6 ммоль/л ассоциировано не только с развитием ХСН, ИМ, но и развитием поражения почек [605]. Известно, что высокая концентрация глюкозы является основным фактором, запускающим каскад метаболических нарушений в клетках клубочков и канальцев почек при СД [355, 569]. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об активации при хронической гипергликемии ряда изоформ протеинкиназы С в почках [295, 331], ответственных за структурно-функциональные изменения в почках, характерные для СД: гипертрофию, клубочковую гиперфильтрацию, нарушения

проницаемости почечного фильтра, гломерулярный и тубулоинтерстициальный фиброз.

При хронической гипергликемии эффекты глюкозы усугубляют КПП, которые индуцируют повышение экспрессии по меньшей мере 10 генов, вовлеченных в ремоделирование внеклеточного матрикса, что создает условия для накопления компонентов матрикса и развития гломерулосклероза [150]. Продукты гликирования запускают трансформацию эпителиальных клеток канальцев в миофибробласты, что имеет большое значение для развития тубулоинтерстициального фиброза [151].

Активация провоспалительных цитокинов может отмечаться уже на ранних стадиях формирования кардиоренального синдрома у больных с ХСН, нарастая по мере прогрессирования ХСН и потенцируя их [459, 463]. Показано, что при сочетании ХСН с терминальными стадиями ХБП уровень СРБ коррелирует с гипертрофией ЛЖ [165, 325] и развитием дисфункции сердца [165]. Ожидается повышение уровня провоспалительных цитокинов и при кардиоренальном синдроме у больных с МС, СД. Однако, данные о характере изменений цитокинового статуса у пациентов с ХСН и МС/СД в настоящее время отсутствуют. Особенности цитокинового статуса, а также корреляционные взаимосвязи его со структурно – функциональным состоянием сердца у больных с ХСН в сочетании с МС и СД не изучены.

Симпатикотония может являться неотъемлемым патогенетическим компонентом развития поражения почек как у пациентов с ХСН [69], так и при СД [51].

Патогенетические особенности формирования КРС у больных при сочетании ХСН ишемического генеза определяют более высокую частоту развития сердечно – сосудистых событий у этой категории пациентов. В исследовании Noorn отмечено, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно - сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [421]. В отечественном исследовании РЭМБО-СД ХСН (Рациональная многокомпонентная терапия в борьбе с сахар-

ным диабетом у больных ХСН) продемонстрировано, что сочетание ХСН и СД приводит к значимому уменьшению СКФ по сравнению с больными только СД, а также с изолированной ХСН. В то же время пациенты с СД без ХСН имели сохранную СКФ, даже на фоне декомпенсации СД. Эти факты еще раз доказывают, что именно сочетание СД и ХСН оказывает максимальное негативное влияние на почечную функцию.

Параллельно с нарастанием тяжести диабетической нефропатии у больных СД увеличивается частота гипертрофии и ремоделирования ЛЖ сердца. В исследовании Шестаковой М.В. и др. (2005) [55] структурное изменение ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая форма) выявлено у 27 % больных без патологии почек, у 40 % больных с МАУ, у 53 % больных с ПУ и у 73 % больных с ХПН. При этом отмечается доминирование наиболее неблагоприятной, с точки зрения сердечно - сосудистого прогноза, концентрической форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Проведенный авторами корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между структурными значениями ЛЖ миокарда, такими функциональными показателями состояния почек как МАУ, ПУ, СКФ. Другое исследование Strong Heart Study (2003) [503, включавшее около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, у 30 % которых была ГЛЖ, показало корреляционную зависимость между массой миокарда ЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспаления (СРБ, фибриноген).

Таким образом, имеется множество доказательств, свидетельствующих об особенностях формирования кардиоренального синдрома у больных СД и ХСН. Однако, в литературе нам не встретилось работ, посвященных детальному изучению клубочковой и канальцевой функции почек во взаимосвязи с особенностями структурно - функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца у больных ХСН и НУО.

1.1.3. Особенности формирования структурно – функциональных нарушений печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

Поражение печени при ХСН в сочетании с НУО развивается в достаточно большом числе случаев, а показатели ремоделирования сердца и структурно-функциональные изменения печени при этом тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены [57], тяжелое поражение печени ассоциируется с плохим прогнозом при ХСН [112].

Механизмы формирования структурных и функциональных нарушений печени при ХСН ишемического генеза при ее сочетании с НУО имеют определенные особенности.

В основе формирования поражения печени у пациентов с ХСН ишемического генеза лежат, прежде всего, гемодинамические механизмы (нарушения портальной гемодинамики, снижение линейной скорости кровотока по портальным венам, значительное расширение печеночных и нижней полой вены, увеличение застоя в воротной вене), что сопровождается повышенном механическом давлении в печеночных синусоидах и желчных канальцах, что сопровождается повышением γ -глутамилтрансферазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови даже при самых умеренных уровнях сердечной недостаточности, а выраженность холестаза коррелирует с классом ХСН [612]. По данным исследования SHARM (2009) [387] повышенный уровень билирубина был наиболее важным предиктором госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кардиоваскулярной смертности. Пассивные венозный застой, ишемия за счет снижения сердечного выброса, артериальная гипоксемия приводят к формированию гипоксии печеночной ткани и ее ишемического повреждения, сопровождающегося активацией купферовских клеток, продуцирующих выработку провоспалительных цитокинов, АФК [112, 351, 583, 619], оказывающих прямое цитотоксическое действие на эндотелиоциты и гепатоциты (ГЦ), способствуют активации лейкоцитов и их

миграции в паренхиму печени, выделению пртеаз и гидролаз, которые также могут оказывать непосредственное цитотоксическое действие на ГЦ [377]. Ишемическое повреждение печени является одним из наиболее важных запусковых механизмов, опосредующего активацию окислительного стресса [178, 273, 300]. Клиническими формами поражения печени при ХСН ишемического генеза являются застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени [112], адекватная терапия ХСН приводит к разрешению симптомов застойной гепатопатии с возможным обратным развитием гистологических изменений в печени. Обеспечение адекватного сердечного выброса позволяет предотвратить развитие ИГ, потенциально гораздо более опасного состояния [279].

Роль печени в обмене глюкозы трудно переоценить. Являясь центральным органом, определяющим уровень глюкозы крови натощак и вносящей вклад в уровень постпрандиальной гликемии [278], у пациентов с нарушениями углеводного обмена, печень становится, с одной стороны, органом - мишенью для поражения [286]. С другой, источником формирования и усугубления дальнейших метаболических нарушений [142, 216, 283].

В основе формирования поражения печени при МС и СД 2 типа – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) лежат иные патогенетические механизмы и, прежде всего, феномен ИР. В работе Kimura Y. с соавторами (2011) отмечено, что у всех больных НАЖБП наблюдается постпрандиальная гиперинсулинемия [478], а итогом 5 - ти летнего наблюдения за 4954 больными без НАЖБП и СД 2 типа Rhee E.J. с соавторами (2011) стал вывод о том, что в группе с высокой базовой и тощаковой гиперинсулинемией в 2,5 чаще формируется НАЖБП [308]. Отмечено, что НАЖБП статистически значимо ассоциирована как с печеночной ИР, так и с ИР жировой и периферических тканей [260, 342, 447]. В этих работах показано статистически значимое снижение утилизации глюкозы на 45-50%, как результат ИР периферических тканей и значимое снижение инсулин - опосредованного подавления продукции глюкозы печенью, что проявлялось, прежде всего, формированием хронической гипергликемии. Кроме того, в результате ИР повышается периферический липолиз и количе-

ство СЖК, доступных для захвата и последующего окисления гепатоцитами. Печень служит центральным местом ИР, где основным патологический феномен – увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе, препятствует связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к гиперинсулинемии, гипергликемии и потенцирует инсулинорезистентность [406], замыкая порочный патогенетический круг. С другой стороны, формируется каскад реакций, ведущих к интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеинов [44].

Работ, посвященных оценке вклада ИР в формирование особенностей структурно - функционального состояния сердца, почек, печени, а также формирования кардиоренального и гепатокардиальных синдромов у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с НУО в доступной литературе мы не встретили.

Хроническая гиперинсулинемия и ИР на уровне печени приводит к повышенному перекисному окислению липидов (ПОЛ), а также к усилению окисления СЖК, что закономерно ведет к отложению жира в печени *de novo* [393, 554]. Усиление процессов ПОЛ сопутствует развитию структурных аномалий в гепатоцитах и последующее уменьшение продукции АТФ в них, параллельное с увеличением числа свободных радикалов [342] рассматривается как «первый удар» в патогенезе поражения печени у этих больных [227, 469, 470, 539, 541]. Увеличение поступления СЖК в печень, снижение скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, а также повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени, которые являются высокоактивным субстратом ПОЛ, по мнению Pessoyre D. и соавторами (2000) [474] способствуют запуску внутриклеточной выработки митохондриями субстанций ОС, вызывающих индукцию цитокинов, FAS-лигандов и, в итоге, воспаление и некроз гепатоцитов, развитие фиброза и в дальнейшем цирроз печени («второй удар») [185, 214, 441, 466]. Кроме того, повышенное содержание СЖК и ТГ в гепатоците коррелирует с формированием феномена «липотоксичности» на уровне гепатоцита [617]. «Печеночная липотоксичность» рассматривается ключевым фактором усиления печеночной ИР, активации фиброгенеза в клетках Ито [185, 327, 599]. Следует отметить и еще один неблагоприятный результат «печеночной липотоксичности» - нарастание в крови содержания атеро-

генных форм липопротеинов низкой и очень низкой плотности, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [157, 539].

По данным литературы СР запускают не только реакции ПОЛ, но и продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, что приводит не только к усилению некроза гепатоцитов, но и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках, что является значимым патогенетическим фактором прогрессирования стеатоза печени у пациентов с МС и СД 2 типа в стеатогепатит и фиброз [154, 202, 403].

Роль хронического системного воспаления в формировании поражения печени у больных МС и СД в литературе широко обсуждается [556]. Однако, данные, полученные до настоящего времени носят неоднозначный характер. В работе Pinto L.F. с соавторами (2010) [579] и других авторов отмечена значимая роль фактора некроза опухоли α в развитии стеатоза и стеатогепатита при ожирении [579, 604], а также дальнейшем фиброзировании печеночной ткани [158, 177, 225, 277]. С другой стороны, в ряде клинических исследований значимого повышения ФНО α у пациентов с НАЖБП отмечено не было [164, 240, 241, 318].

Высокое содержание провоспалительных цитокинов ФНО - α и ИЛ-6 у пациентов с СД 2 типа стеатозом печени, зависимое от параметров оксидативного стресса было отмечено в работе Shams с соавторами (2011) [532]. С другой стороны, в экспериментальной работе El-Assal с соавторами (2004) показано, что ИЛ - 6 может играть протективную роль при развитии стеатоза печени, предотвращая активацию ОС и митохондриального повреждения при этано – индуцированном стеатозе у мышей [312]. В ряде других работ ИЛ – 6 рассматривается как ключевой гепатопротективный и антипролиферативный фактор на моделях ишемического прекондиционирования печени [207, 346, 561, 576].

По данным экспериментальных исследований провоспалительные цитокины могут способствовать нарастанию метаболических расстройств. В клетках печени ИЛ -1 и ИЛ-6 способствуют высвобождению глюкозы, стимуляции расщепления гликогена за счет активации гликогенфосфорилазы и торможению синтеза гликогена [347], угнетают действие инсулина в печени [546, 547], активируя высвобож-

дение глюкозы и липидов гепатоцитами. В культуре печеночных клеток человека и животных было показано угнетающее влияние цитокинов на действие инсулина [345, 521]. При длительной экспозиции в адипоцитах цитокины подавляют образования субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) и трансмембранного транспортера глюкозы GLUT-4, что проявляется в уменьшении инсулинстимулированного усвоения глюкозы и прогрессированию гипергликемии [204, 521, 538]. Поэтому представляет большой интерес оценка корреляционных взаимодействий между изменениями цитокинового статуса и метаболическими нарушениями у больных с ХСН и МС и СД. К сожалению, данные клинических исследований по этому вопросу отсутствуют.

Симпатикотония и, опосредованная ею активация тканевой РААС, является одним из патогенетическим компонентом прогрессирования как структурно – функциональных нарушений со стороны сердечной мышцы, так и структурных и функциональных нарушений печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом [201, 389, 477, 589], может способствовать дальнейшему прогрессированию автономной дисфункции [490], формированию факторов дополнительного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена [199, 434, 451], а также способствовать усугублению структурно – функциональных нарушений со стороны сердца [198, 317]. Так в работе Silvestre O.M., с соавторами (2013) [317] продемонстрировано, тяжесть структурно - функциональных нарушений со стороны сердца (размер левого предсердия, конечно – диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелируют с тяжестью поражения печени по шкале MELD. Интересны результаты недавнего исследования, показавшего, что у пациентов с НАЖБП, при прочих равных условиях, значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [452], а активность гамма глутамил транспептидазы (ГГТП) является независимым предиктором сердечно – сосудистых осложнений [400, 629]. Однако работы, посвященные оценке взаимосвязи между степенью выраженности автономной дисфункции у больных с ХСН ишемического генеза и МС или СД 2 типа на функциональное состояние печени с одной сторо-

ны, а также формирование гепатокардиальных отношений, с другой в литературе отсутствуют.

В настоящее время присутствие НАЖБП рассматривается как фактор, усугубляющий метаболические расстройства, течение как СД, так и ССЗ, выступая как независимый предиктор сердечно - сосудистых заболеваний [74, 451]. По данным Nagaguchi M., с соавторами (2007) [451] НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска, повышая его в 4,12 раза (95% CI, 1,58–10,75, $p = 0,004$).

В заключении хотелось бы отметить, что патологические изменения, возникающие в связи с феноменами инсулинорезистентности, «липотоксичности» и «глюкозотоксичности» в сердце, а также органах – мишенях у больных с нарушениями углеводного обмена взаимообусловлены, что позволило объединить их единый патогенетический механизм «глюколипотоксичности» [630] и рассматривать как “идеальный взрыв” для развития «диабетического сердца» [553]. Однако особенности структурно – функционального состояния сердца, печени, почек у больных при сочетании ХСН ишемической этиологии с нарушениями углеводного обмена не описаны.

1.1.4. Особенности формирования гепаторенальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

По данным проведенных исследований сочетанная дисфункция почек и печени у пациентов с ХСН часто встречающееся состояние, оказывающее неблагоприятное влияние на прогноз течения ХСН. В одном из последних исследований Roelzl G. с соавторами (2013) [209] показано, что среди 1290 амбулаторный пациентов в 24% случаев отмечалось снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и в 44% - повышение уровня ГГТП, одновременное изменение этих показателей - у 12,8%,

что у пациентов с ХСН явилось фактором, ассоциированным с тяжестью течения ХСН, смертностью, увеличением потребности в трансплантации сердца.

Сочетанная дисфункция почек и печени формируется и у пациентов с МС и СД 2 типа, что связано с одной стороны высокой частотой встречаемости у этих пациентов ХБП, с другой, НАЖБП, что может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на течение ХСН ишемического генеза у пациентов с НУО. Однако гепаторенальный синдром может быть опосредован только наличием НАЖБП у больных с МС/СД 2 типа даже без предшествующего поражения почек [420, 500].

Формирование гепаторенального синдрома (ГРС), как правило, сопряжено с острыми или хроническими заболеваниями печени вне присутствия предшествующей патологии почек, при этом выделяют два типа этого синдрома, различающихся скорости прогрессирования почечной дисфункции [219]. Морфологически почки при ГРС почти не изменены, за исключением сокращения мезангиальных клеток [211].

Международная группа по изучению асцита (1996) определила диагностические критерии, позволяющие верифицировать эти типы КРС. Тип 1 характеризуется спонтанным возникновением и быстрым прогрессированием снижения СКФ на фоне ухудшающихся функциональных возможностей печени и сопровождается высокой летальностью (до 80%) в ближайшие две недели от момента возникновения [314]. 2 тип ГРС характерен для пациентов с резистентным к диуретической терапии асцитом, протекает с медленным темпом (более одного месяца) нарастанием почечной дисфункции [505]. При этом основными патогенетическими механизмами, лежащими в основе этих типов КРС являются нарастающая вазоконстрикция сосудов почек и снижение почечного перфузионного давления, а также активация локальной почечной симпатической нервной системы [357]. Однако, данные исследований последних лет свидетельствуют о том, гепаторенальные взаимоотношения присутствует не только в рамках выделенных ранее типов КРС [536], обсуждается вопрос о взаимосвязи НАЖБП как фактора не только сердечно – сосудистого риска, но и развития хронической болезни почек [315, 333, 449, 450,

500]. Giovanni Targher с соавторами (2010) [501] отметили, что тяжесть неалкогольного стеатогепатита (верифицированный при проведении биопсии печени), развивающийся в рамках МС статистически значимо коррелировала со снижением СКФ и повышением уровня альбуминурии, а также частотой развития ХБП (25% vs 3,7% у лиц с МС без стеатогепатита) вне зависимости от показателей ИР, рассчитанной по индексу НОМА, а также числа компонентов МС. Лежащие в основе механизмы, отмеченных нарушений до конца не ясны, однако, обсуждаются такие общие для НАЖБП и ХБП системные патогенетические факторы как окислительный стресс, КПП, факторы некроза опухоли альфа и бета, СРБ и другие провоспалительные цитокины, активатор плазминогена 1 типа [274, 448, 597, 618].

В когортном исследовании, включающим около 2000 пациентов с СД 2 типа, распространенность ХБП (по данным определения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или наличие протеинурии) была выше среди пациентов с признаками НАЖБП (15% vs 9%, $p < 0,001$ без признаков поражения печени), независимо от традиционных факторов риска, длительности диабета, степени контроля гликемии, использование гиполипидемических, гипогликемической, антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов, и компонент метаболического синдрома [439]. Аналогичные результаты были получены при исследовании взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа [449]. По данным исследования Hwang S.T. с соавторами (2010) [315], включающих 1361 пациента с ультразвуковыми признаками стеатоза печени с НУО отмечена большая распространенность микроальбуминурии по сравнению с теми, кто не имел стеатоза (19% vs 6,3% у пациентов с предварительным диабетом; 32,6 % vs 4,5% у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом, $p < 0,0001$). Многомерный логистический регрессионный анализ, проведенный в этом исследовании показал, что НАЖБП была связана с наличием микроальбуминурии независимо от других факторов, способствующих ее формированию у пациентов этой категории. Сходные результаты получены Chang Y. С соавторами (2008) [454], которые продемонстрировали высокий риск развития ХБП независимо от традиционных факторов риска, инсули-

норезистентность, компонентов метаболического синдрома или С-реактивного белка у пациентов с ультразвуковыми признаками НАЖБП.

По данным исследования NHANES III умеренное повышение уровня ГГТП были статистически значимо связаны с увеличением распространенности ХБП среди взрослого населения США с поправкой на возраст, сопутствующие заболевания, употребление алкоголя, липидов, сахароснижающих препаратов, а также наличие вирусного гепатита [500]. Два крупных исследования с использованием в качестве суррогатных маркеров для диагностики НАЖБП повышением уровня ферментов печени, также показали независимую связь с увеличением частоты выявления ХБП [454, 529]. В частности, исследование CARDIA продемонстрировало статистическую взаимосвязь уровня ГГТП у пациентов без АГ и СД 2 типа в течение 15-ти летнего наблюдения с частотой развития МАУ [529].

Таким образом, имеется множество доказательств формирования гепаторенального у больных с НУО и ХСН. Однако, в литературе нам не встретилось работ, посвященных оценке взаимосвязи структурного-функционального состояния печени во взаимосвязи с особенностями структурно - функциональных параметров почек у больных ХСН и НУО.

1.2. Нарушение энергетического метаболизма миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена.

Возможности коррекции препаратами цитопротекторного действия

В свете нейрогуморальной теории патогенеза ХСН блокада и ингибирование активности нейрогормональных систем - САС и РААС оказались настолько клинически эффективными, что препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы β - адренорецепторов (БАБ) стали стандартом лечения больных ХСН. Однако, несмотря на почти революционные успехи в лечении ХСН, прогноз выживаемости при этом синдроме остается неблагоприятным, качество жизни – неудовлетворительным, а распространенность его продолжает расти, что может быть опосредовано коморбидными с ХСН ситуациями и, прежде всего, МС и СД 2 типа. В группу базисных средств входят лекарственные средства, воздействующие на основные звенья патогенеза ХСН, т.е. осуществляющие нейрогормональную модуляцию, дегидратацию, а также гемодинамические воздействия – положительную инотропную стимуляцию сердца и периферическую вазодилатацию [82]. Это хорошо известные ИАПФ, диуретики и β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты АТ1 рецепторов. К дополнительным средствам относят те лекарственные средства, которые, обладая собственными фармакологическими эффектами, оказывают дополнительное действие, направленное на коррекцию симптомов ХСН и коморбидных состояний, способствующих прогрессированию ХСН. К ним относят антиаритмики, антиагреганты, препараты для лечения гипергликемии, дислипидемии, анемии и другие. Кроме того, следует учитывать, что нарушения энергетического обмена миокарда, обусловленные инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, а также сочетание энергетического дисбаланса кардиомиоцита со значимым снижением резерва коронарного кровотока является причиной высокой смертности больных с ишемической болезнью сердца и нарушениями угле-

водного обмена от сердечно - сосудистых причин [30, 418]. Это делает привлекательным для исследователей поиск более универсальных медикаментозных возможностей, способных выиграть «борьбу за энергию», прежде всего – в кардиомиоцитах. В первую очередь, это ряд метаболических средств, которые активно изучаются как в лабораторных, так и в клинических условиях последние десятилетия. Действие их направлено на коррекцию основного патологического состояния, возникающего при многих заболеваниях сердечно - сосудистой системы, гипоксию, а также повышение устойчивости организма к кислородной недостаточности.

1.2.1. Особенности нарушения энергетического метаболизма миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена

Для энергообеспечения своей деятельности от состояния покоя до максимальной нагрузки сердце утилизирует различные субстраты: жирные кислоты и углеводы (глюкоза, гликоген, лактат). В физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза – расщепления глюкозы и лактата до пирувата. Этого количества АТФ, образующегося в результате аэробного гликолиза, не хватает для обеспечения работы ионных кальциевых, натриевых и калиевых каналов сарколеммы и, в частности, кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума. Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцита при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления СЖК, метаболизм которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает до 80% АТФ. Однако СЖК по сравнению с глюкозой – менее эффективный источник АТФ, «топлива» для сердца, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода [438]. В условиях гипоксии и ишемии данный процесс нарушается в связи с накоплением в мито-

хондриях недоокисленных продуктов – ацилкарнитина, ацилкоэнзима А (ацетил-КоА). Недоокисленные активные формы СЖК, в частности ацилкарнитин (ацил-КоА), как метаболиты, блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, повышенная концентрация этих двух метаболитов в митохондриях оказывает разрушительное действие на мембрану последней, что ведет к еще большему дефициту энергии, необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцита [438], усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования [410, 428]. Состояние ИР, характерное для МС и СД 2 типа, значительно ухудшает энергетический метаболизм ишемизированного миокарда, оказывая дополнительное негативное влияние на метаболизм энергетических субстратов КМЦ в условиях развития инсулинорезистентной кардиомиопатии, снижая транспорт глюкозы и окисление углеводов, повышая не только использование СЖК, но и доставку их к миокарду [173, 340], чему способствует угнетение липогенетического действия инсулина, что сопровождается не только повышением содержания СЖК в плазме крови, но и их поступлением в КМЦ. Создается эффект «избытка СЖК» на уровне митохондрий КМЦ, что дополнительно ухудшает энергетический метаболизм субстратов [139, 630]. А накопление в миокарде промежуточных продуктов β – окисления СЖК – ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина E_2 , вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как следствие происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиомиопатии [168], возникает риск развития аритмии [410].

Особую роль в патогенезе развития нарушений энергетического метаболизма при ХСН ишемической этиологии в сочетании с МС и СД 2 типа играет окислительный стресс [152, 513]. Резкое увеличение числа радикалов кислорода в митохондриях вызывает нарушение факторов транскрипции, экспрессии генов, утилизации метаболитов миокарда, что связывают с особенностями влияния ОС в диабетическом сердце [266]. В работе Сукмановой И.А. и Яхонтова Д.А. (2009) [116]

показано, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от образования перекисей и дисфункции. Поэтому использование препаратов энергокорректоров с антиоксидантным эффектом может быть особенно оправданно при ХСН в сочетании с МС и СД.

Нарушение энергетического баланса кардиомиоцитов может быть опосредовано нарушениями вегетативной регуляции, присущей пациентам с МС или СД 2 типа [299, 410].

Нейтрализовать «потенциал отрицательного действия» этих совокупных факторов, влияющих на энергетический метаболизм миокарда у больных с ХСН с нарушениями углеводного обмена крайне трудно, но понимание патогенетических особенностей, лежащих в основе нарушений поступления и утилизации энергетических субстратов КМЦ, может способствовать не только улучшению структурно – функциональных параметров сердца, но и органов - мишеней у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с нарушениями углеводного обмена, что опосредуется универсальностью патогенетических механизмов, лежащих в основе их поражения.

1.2.2. Особенности применения миокардиальных цитопротекторов в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности. В «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010) [82] сформулированы следующие цели при лечении ХСН:

1. Предотвращение развития симптомной ХСН [для I стадии ХСН]
2. Устранение симптомов ХСН [для стадий IIА–III]

3. Замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов–мишеней (мозг, почки, сосуды) [для стадий I–III]
4. Улучшение качества жизни [для стадий IIА–III]
5. Уменьшение госпитализаций (и расходов) [для стадий I–III]
6. Улучшение прогноза [для стадий I–III]

Для этой цели используются немедикаментозные мероприятия, а также 7 классов основных лекарственных средств (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к А II, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, диуретики, сердечные гликозиды, этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот), более половины из которых относятся к нейрогормональным модуляторам, что безусловно связано с нейрогормональной концепцией развития и прогрессирования ХСН и высокой доказательной базой этих групп препаратов - CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II и т.д [182, 208, 234, 366]. В крупных многоцентровых плацебо – контролируемых исследованиях MDRDS, REIN, AIPRI, ACEi – Trial, MICRO – HOPE было показано, что длительное применение ИАПФ тормозит развитие почечной недостаточности, достоверно удлиняя срок до развития терминальной ХПН [571]. Кроме того, исследования последних лет продемонстрировали, что некоторые сердечно - сосудистые лекарственные препараты, используемые в базисной терапии ХСН, а также при ее сочетании с СД, обладают дополнительными, «плейотропными» свойствами, влияя на вновь выявленные патогенетические механизмы формирования ХСН [89], в частности, антиоксидантными. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эффективно влияют практически на все известные патогенетические звенья этого заболевания. Установлена и их возможность влияния на выраженность окислительного стресса. Отмечено, что эналаприл увеличивает глутатионредуктазную и глутатионпероксидазную активность в почках, печени, мозге [247]. Квинаприл и рамиприл ингибируют окислительный стресс, реактивируя ключевые антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу [492]. Даниловой О.Г. (2006) [29] продемонстрировано, что периндоприл является эффективным средством коррекции окислительного стресса и лечения

больных ХСН, а его антиоксидантные свойства реализуются путем реактивации тиоловой системы плазмы и эритроцитов, метгемоглобинредуктазы, а также за счет влияния на состояние структурных и функциональных белков клеточных мембран.

Известно, что ряд бета – адреноблокаторов оказывает антиоксидантное действие, угнетая процессы липопероксидации пропорционально выраженности липофильных свойств у конкретного препарата. Прежде всего, антиоксидантный эффект присущ карведилолу [213]. Способность карведилола не только связывать образующиеся СР, но и подавлять высвобождение перекисей липидов объясняют наличием в его молекуле карбазольной группы. Оказывать прямое антиоксидантное действие, ингибировать фермент НАДФН - оксидазу способен небиволол. Более того, в сравнении с карведилолом небиволол имеет более выраженную способность подавлять образование АФК нейтрофилами *in vitro*. Кроме того, в исследованиях COMET и GEMINI (Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives, 2004) отмечены дополнительные метаболически позитивные свойства β – АБ с α - дилатирующими свойствами карведилола при его использовании у пациентов с СД, который снижал инсулинорезистентность и не влиял на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [244, 408, 409].

Отмечено, что спиронолактон может непосредственно влиять на генерацию СР в сосудах, в том числе супероксид - аниона (O_2^-) [172]. Кроме того, на фоне терапии спиронолактоном выявляется снижение концентрации продуктов ПОЛ, вероятно, за счет снижения активности НАДФ - оксидазы [43].

Однако применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде, и его доставкой не обеспечивает достаточно-удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно - дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также часто встречающейся коморбидностью клини-

ческих ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и т.д.). Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты, являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно - сосудистую систему и, в ряде случаев, существенно ограничивающие их применение [119], особенно в сложных клинических ситуациях, примером которой является сочетание ХСН ишемической этиологии с нарушениями углеводного обмена в рамках МС и СД 2 типа. Более того, имеются данные ряда широкомасштабных исследований, которые продемонстрировали, что некоторые классы препаратов, применяемые для лечения сердечно-сосудистой патологии, могут усугублять метаболические нарушения [395, 562, 595].

Понимание того, что ИБС (на биохимическом уровне) представляет собой несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования АТФ) объему его доставки коронарным кровотоком, а также нарушением β - окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях кардиомиоцитов с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов – ацилкарнитина и ацилкоэнзима А – ацетил–КоА, а также сущности изменений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формированием новых представлений о патогенезе ишемической болезни сердца, описание новых адаптационных ишемических синдромов («оглушенность, гибернация и прекодиционирование миокарда», «метаболического ремоделирования» (термин предложен М. van Vilsen и соавт. в 2004 году [411] для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците), открыло возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард – миокардиальную цитопротекцию (МЦ). В национальных рекомендациях по лечению ХСН *метаболически активные средства* рассматриваются как препараты, использование которых не вызывает ухудшение течения декомпенсации ХСН [82].

Отличительной особенностью МЦ является способность повышать энерго-сберегающую или энергосинтезирующую функцию клеток без изменения коро-

нарной и системной гемодинамики. К достоинствам метаболической терапии можно отнести возможность ее использования как в острых случаях (ОКС, инфаркт миокарда, ОНМК), так и при хронических формах сердечно-сосудистых заболеваний [93, 123, 144, 220, 239, 245, 258, 354, 565, 573]; одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем (сердце, мозг, сетчатка глаза, почки, печень, мышечная система), что сопровождается улучшением функционального состояния органов-мишеней [34, 117, 243, 535]. Универсальность такого действия объясняется общностью метаболических процессов в различных тканях человеческого организма; широкий спектр метаболических эффектов, направленных на защиту от острой ишемии (включение резервных антигипоксических механизмов, снижение содержания лактата в клетке, восстановление электрического потенциала клеточных мембран), оксидативного стресса (блокирование свободных радикалов, стимуляция синтеза внутриклеточных антиоксидантов), на поддержание метаболизма на минимальном эффективном уровне в условиях хронической гипоксии (переключение на O_2 -экономный путь окисления глюкозы вместо β - окисления жирных кислот, активация резервного сукцинат - дегидрогеназного окисления в цикле трикарбоновых кислот); потенцирование действия сердечно - сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов; антиаритмиков за счет повышения электрической стабильности миокарда, тромболитиков и антиагрегантов за счет улучшения местной реологии); низкая частота побочных эффектов (а порой практически полное их отсутствие) и хорошая переносимость пациентами разных возрастных групп [250].

Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует, поэтому привлекает внимание классификация, предложенная Михиным В.П. (2011) [79], построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата:

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 - 1.1. Торможение окисления жирных кислот:

- Подавление β – окисления жирных кислот (триметазидин);
- Подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6 метил-3 оксипиридин).

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозо – инсулиновая смесь, янтарная кислота).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин)

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

В качестве кардиальной цитопротективной терапии у больных с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК) — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors). Наиболее изученными средствами этой группы являются триметазидин (прямой ингибитор бета - окисления СЖК) и мельдоний (ингибитор функционирования карнитин - пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот в митохондрии). Следует отметить, что, несмотря на то, что триметазидин единственный миокардиальный цитопротектор, рекомендованный экспертами ЕОК и АКК/ААС, а также экспертами ВНОК в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [35, 144, 394], а также для лечения ХСН, особенностью действия препарата является то, что он не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [542] что, возможно, может служить ограничивающим фактором при выборе применения триметазида у больных при сочетании ХСН с МС или СД.

Вторым препаратом из группы ингибиторов свободных жирных кислот является мельдоний - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат, который уменьшает интенсивность бета - окисления свободных жирных кислот посредством ограничения транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жир-

ных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [212]. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [293], что выгодно отличает мельдоний от триметазидина. Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма - бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма - бутиробетаина в карнитин, мельдоний, тем самым, снижает карнитин - зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [52]. Снижение содержания L - карнитина в тканях по данным экспериментальных исследований не сопровождается развитием кардио - и гепатотоксичности [243].

Высокая антиишемическая эффективность *мельдония* (3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II) [33, 233, 425], инфаркте миокарда [59], поскольку он способен воздействовать на все нарушения, происходящие в ишемизированном миокарде: препарат уменьшает степень выраженности внутриклеточного ацидоза и препятствует накоплению натрия и кальция в кардиомиоците. Мельдоний предотвращает накопление свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена в кардиомиоцитах, сохраняет внутриклеточное содержание высокоэнергетических фосфатов, лимитирует цитолиз и мембранное повреждение опосредованное свободными радикалами, сохраняя митохондриальные функции и энергетический метаболизм, участвует в регуляции апоптоза кардиомиоцитов [120].

Отмечено положительное действие мельдония на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [7, 17, 27, 45, 56, 68, 102, 120, 124, 422, 429], в том числе у пожилых пациентов [90]. В работе Посненковой О.М с соавторами (2009) [97] изучено влияние терапии мельдонием на динамику качества жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. Терапия с добавлением мельдония позволила этим пациентам сохранить

близкие к исходному уровень жизненной активности и психо - эмоциональное состояние, положительно влияла на физический и психологический компоненты качества жизни у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

В работе Михайлова М.Н. с соавтор. (2009) продемонстрирована не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость мельдония при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хроническими формами ИБС. Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой. У 56% больных, включенных в исследование, имело место уменьшение степени депрессии интервала ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5–7-е сутки лечения и достигал максимума к концу 3-й недели [89].

Продemonстрирована целелесообразность применения мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности. По результатам клинических испытаний были сделаны следующие выводы: препарат увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает самочувствие и качество жизни больных, что позволяет включать препарат в схемы комбинированной терапии ХСН [56, 124].

Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца. Возможность коррекции вышеописанных патологических изменений была продемонстрирована в исследовании Гордеева И.Г. с соавт. (2009) [27], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния милдроната на возбудимость миокарда [15, 19].

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия [49, 50, 127, 137], что может быть достаточно клинически важным для больных СД, поскольку стимуляция выработки оксида азота посредством влияния мельдония на накопление гамма – бутиробетаина приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония - уменьшение интенсивности его свободно - радикальной инактивации [119]. Помимо того, мельдоний проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [52, 80, 293] и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония - уменьшение интенсивности его свободно - радикальной инактивации [118]. Помимо того, мельдоний проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [52, 293]. Вышеописанные свойства препарата (в сочетании с улучшением энергетического обмена в миокарде) позволили успешно использовать его в комплексной терапии ХСН ишемического генеза [23, 25, 56, 109, 134]. Фармакологическая эффективность мельдония не ограничивается его влиянием на процессы бета - окисления СЖК. Он обладает антиоксидантным эффектом [26, 129], тормозит агрегацию тромбоцитов, что позволяет использовать его в лечении большого числа заболеваний. Интересны данные, полученные в ходе исследования MI&CI о возможности использования милдроната при заболеваниях периферических артерий [34]. Данные, полученные в ходе этого исследования позволяют рассматривать милдронат как весьма перспективный у больных СД 2 типа.

Однако до настоящего времени особенности влияния мельдония на структурно - функциональное состояние сердца у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с МС и СД 2 типа практически не изучены.

Было высказано предположение, что, тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, и их окисление, влияя на NO и эндотелийзависимую вазодилатацию [243], можно адаптировать (прекондиционировать) клетки не только сердечной мышцы, но и мозга к кислородной недостаточности [51]. Полученные экспериментальные данные [521] позволили использовать мельдоний как нейропротективный препарат [28, 63, 82, 116, 117]. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов у больных хронической цереброваскулярной, в том числе и у больных сахарным диабетом [116].

Установлено достоверное положительное влияние мельдония на течение диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии, что проявлялось улучшением электрофизиологических свойств нервного волокна, оптимизацией кислородного баланса тканей [21, 94]. В этих же исследованиях продемонстрирован благоприятный эффект мельдония на показатели углеводного и липидного обменов, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической нейропатией. Однако данные о влиянии мельдония на течение автономной кардиальной нейропатии у больных с ХСН и МС или СД в настоящее время отсутствуют.

Проведенные до настоящего времени исследования по оценке эффективности применения мельдония для лечения пациентов с ХСН и СД 2 типа продемонстрировали его положительное влияние на течение диабетической нефропатии, однако данные по оценке его влияния на структурно - функциональные показатели почки больных ХСН и МС или СД единичны [22], а на структурно – функциональное состояние печени отсутствуют. Более того в одном из обзоров Markus Spaniol с соавторами (2003) [407] отмечена способность препарата вызывать стеатоз печени в эксперименте в связи с развитием системного дефицита карнитина.

В эксперименте препарат мельдоний продемонстрировал целый ряд плеiotропных эффектов: повышение чувствительность к инсулину [423], влияние метаболизм глюкозы и липидов [22]. Отмечено, что длительное введение мельдония

уменьшает размер атеросклеротической бляшки в аорте и содержание L – карнитина в тканях аорты [424].

Проведенные клинические исследования, посвященные оценке применения мельдония в составе терапии ишемической болезни сердца у больных с СД 2 типа, показали, что препарат способствовал уровня триглицеридов крови, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при применении в терапии сердечно-сосудистой патологии у больных с метаболическим синдромом [68], что позволяет рассматривать его как препарат выбора при сложных коморбидных ситуациях. Однако клинические исследования по оценке влияния мельдония на углеводный и липидный обмен, проявления окислительного стресса, синдром хронического системного воспаления у больных с ХСН и МС или СД 2 типа единичны.

Другой МЦ - 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат – синтетический антиоксидант из группы 3-оксиридинов. В химическом отношении 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат представляет собой соль, образованную янтарной кислотой и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином.

Сукцинат обеспечивает антигипоксический эффект данного препарата. Показано, что сукцинат способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена, что в химическом отношении является очень важным, так как ФАД - зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно позднее по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене - сукцината (янтарной кислоты). В качестве антигипоксанта 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозо - фосфатному шунту, активируя сукцинатдегидрогеназный путь окисления, переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. При улучшении оксигенации миокарда 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат не препятствует окислению СЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Кроме того, 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат улучшает энергетический обмен клетки, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий. Сукци-

нат, входящий в его состав, сам включается в работу дыхательной цепи, повышая ее эффективность.

Антирадикальная составляющая 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат - препарат эмоксипин из класса 3-оксиридинов, который является синтетическим антирадикальным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, эмоксипин снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках. Соединение янтарной кислоты с эмоксипином позволяет значительно повысить проницаемость комплекса через биомембраны и доставку сукцината непосредственно в митохондрии, так как эмоксипин имеет не только свойства антиоксиданта, но и пенетранта.

В качестве антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов – ДК и МДА [79] концентрацию липопероксидов в крови [18, 61], повышает уровень восстановленных нуклеотидов (НАДФН), что усиливает антиоксидантную защиту клетки и способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов. Препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности супероксиддисмутазы, что и было продемонстрировано в исследовании Клебановой Е.М с соавторами (2006) при его использовании у больных с СД [61].

Производным от антиоксидантного и антигипоксического действия 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцината является его цитопротективный эффект. Ингибируя синтез тромбоксана А, лейкотриенов и усиливая синтез простаглицлина мексикор способствует снижению функциональной активности тромбоцитов, устранению синдрома повышенной вязкости крови [132]. Отмечено влияние 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцината на синтез оксида азота [39] и, в связи с этим, антиаггрегационное действие на эндотелиоциты сосудистой стенки [47].

Гиполипидемическое действие мексикора проявляется снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [133], а у больных сахарным диабетом увеличивает активность β -клеток поджелудочной железы, снижает уровень инсулинорезистентности, гипергликемии [61].

Универсальность метаболического действия препарата позволила применять его и при различной сердечно - сосудистой патологии: остром коронарном синдроме, хронической сердечной недостаточности, стабильной стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, облитерирующем поражении сосудов нижних конечностей [48, 78, 84, 130, 136, 137]. Показано, что метаболическая защита 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат, осуществляемая до начала тромболизиса и на этапах его проведения, способствует уменьшению гиподинамических реакций кровообращения на реперфузионную терапию, сокращению частоты желудочковых аритмий III-IV градации по Lown, увеличивает степень и качество коронарной деокклюзии. А курсовое применение 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцината после реперфузионной терапии позволяет повысить степень антиоксидантной защиты больных ИМ, сократить частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии и количество острых осложнений ИМ на госпитальном этапе лечения [136].

Проведенные клинические исследования показали усиление действия антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов) при совместном применении с 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинатом. Использование препарата в комплексной терапии пациентов с кризовым течением гипертонической болезни способствовало более быстрой нормализации АД, уменьшению частоты рецидивирования гипертонических кризов. Особенно эффективным применение препарата оказалось при развитии острой левожелудочковой недостаточности [84]. 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат при сочетанном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента оказывал более выраженное положительное воздействие на функцию эндотелия, суточный профиль АД, систолическую и диастолическую функции миокарда левого желудочка, что может быть связано с его более выраженной антиоксидантной активностью. Кро-

ме того, 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, увеличивая утилизацию глюкозы, не препятствует окислению жирных кислот [129]. Применение цитопротектора 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в дополнение к стандартной терапии ХСН улучшает диастолическую функцию миокарда левого желудочка способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой [18]. Михин В.П. с соавторами (2009) [78] продемонстрировал, что включение мексикора в комплексную терапию больных ХСН приводило к повышению толерантности к физической нагрузке и сопровождалось улучшением параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, что сочеталось со снижением концентрации NT-proBNP в крови. Приказами Минздравсоцразвития России № 229 и 230 от 22.11.2004 г. этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в стандарт лечения больных со стенокардией напряжения и инфарктом миокарда в условиях амбулаторно – поликлинической помощи и кардиологического стационара [98, 99], а № 582 от 02.08.2006г. и № 671 от 25.09.2006 г. – при оказании неотложной помощи на этапе скорой медицинской помощи [100, 101]. Однако данных о влиянии 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината при его использовании в составе комбинированной терапии у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с МС или СД на структурно – функциональное состояние сердца, почек, печени в настоящее время отсутствуют.

В заключении хотелось бы отметить, что цитопротекторный эффект 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината может проявляться не только на уровне кардиомиоцита. Данные исследований, проведенных в последние годы, продемонстрировали выраженный гепатопротекторный потенциал сукцинатсодержащих препаратов [20, 104], что, безусловно, принципиально важно для пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями и дислипидемиями, так как их использование в сочетании со статинами позволит уменьшить частоту лекарственного поражения печени при проведении липидснижающей терапии. Т. Г. Кожока (2007), выделяющий антигипоксанты/антиоксиданты в отдельную группу препаратов – «энергообеспечивающие средства – антигипоксанты», куда включил и сукцинатсодержащие препараты, в подгруппу «регуляторы энергетического обмена/субстраты

энергетического обмена», так как их активный компонент - янтарная кислота - универсальный энергообеспечивающий интермедиат, продукт пятой и субстрат шестой реакции цикла трикарбоновых кислот Кребса, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования организма [65]. Преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражено в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы, и продукция эндогенного сукцината возрастает [70]. Фармакотерапевтический эффект сукцинатсодержащих препаратов при хронических поражениях печени различного генеза обеспечивается их гепатопротекторной активностью, за счет снижения синдрома цитолиза, холестаза, улучшения белково-синтетической функции печени, минимизацией мезенхиально-воспалительного синдрома, подавлением процессов липопероксидации (по данным оценки содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), стабилизацией ферментов первой линии антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддимутазы [104]. Кроме того, сукцинатсодержащие препараты повышают физическую активность, улучшают психическое состояние, уменьшая выраженность дистресса по шкалам тревожности депрессии, активизируя социальную активность больных.

Заключение

Таким образом у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с нарушениями углеводного обмена существуют патогенетические особенности формирования структурно – функциональных нарушений сердца, органов – мишеней (почек, печени), что связано с вовлечением в этот процесс синдромов инсулинорезистентности, окислительного стресса, липо- и глюкозотоксичности, хронического системного воспаления, автономной дисрегуляции. Однако комплексные данные о патогенетической роли синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции в развитии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и поражении органов мишеней: сердца, почек, печени у больных с нарушениями углеводного обмена в настоящее

время отсутствуют. Не определены особенности кардиоренальных, гепатокардиальных и гепаторенальных взаимоотношений у этой категории пациентов, а также патогенетический вклад этих вышеперечисленных в их формирование.

До настоящего времени не опубликовано работ, посвященных комплексной оценке влияния цитопротекторов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с МС или СД на процессы структурно - функционального ремоделирования сердца, почек и печени, нарушения автономной регуляции сердечной деятельности в свете взаимосвязи этих нарушений с параметрами, характеризующими выраженность синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции. Не разработан алгоритм дифференцированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с МС ми СД в связи с выявленными особенностями их метаболического действия.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация клинического исследования

Проведено открытое сравнительное исследование в клинических условиях на базе кардиологического отделения ГУЗ КБ №3 г. Волгограда и терапевтического отделения ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. Исследование проводилось в два этапа. В **первый этап** исследования включено 410 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет. Все больные проходили стационарный этап реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда.

В зависимости от наличия метаболического синдрома [38] или сахарного диабета [5] были рандомизированы в следующие группы: *I-я группа* (n=50) была представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) на 22 – 30-е сутки после перенесенного инфаркта миокарда с клинико – лабораторными проявлениями метаболического синдрома (МС) (ВНОК 2009) без нарушений углеводного обмена (33 мужчины, 17 женщин, средний возраст - $56,4 \pm 3,5$ года); *II-группа* (n=50) включала пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена (17 мужчин, 33 женщины, средний возраст - $57,4 \pm 3,6$ года), из которых 32% пациентов имели нарушение гликемии натощак, 68% - нарушение толерантности к углеводам; *III-я группа* - 210 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $60,8 \pm 4,8$ года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) на 22 – 30-е сутки после перенесенного инфаркта миокарда и сахарным диабетом 2 типа. На момент включения в исследование у пациентов имелась компенсация углеводного обмена, достигнутые с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств, в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными и рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2009) [63]; *IV-я группа* - 100 больных в

возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $58,6 \pm 4,2$ года) была представлена пациентами с ХСН I-III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) на 22 – 30-е сутки после перенесенного инфаркта миокарда без клинико – лабораторных проявлений метаболического синдрома или сахарного диабета 2 типа.

Критериями исключения больных из исследования являлись: острый период инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия; сердечная недостаточность IV ФК по классификации ОССН 2002 г; кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 3-х 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 $> 177,0$ мкмоль/л; 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; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству.

На **I этапе** изучались особенности функционального состояния почек, печени и структурно - функционального состояния сердца в их взаимосвязи с синдромами окислительного стресса, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, липо- и глюкозотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции, а также кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с МС или МС/СД. Определена патогенетическая роль синдромов окислительного стресса, хрониче-

ского системного воспаления, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, липотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции в формировании кардиоренальных, гепатокардиальных и гепаторенальных взаимоотношений у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с МС или СД. Исходная характеристика групп представлена в таблице 2.1.

Таблица 2. 1. - Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью, включенных в исследование

| Показатель | I группа (ХСН +МС без НУО) | II группа (ХСН +МС+ НУО) | III группа (ХСН+СД) | IV группа (ХСН) |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Кол-во пациентов | 50 | 50 | 210 | 100 |
| Мужчины, абс. (%) | 33 (66) | 17 (34) | 75 (35,7) | 41 (41) |
| Женщины, абс. (%) | 17 (34) | 33 (66) | 135 (64,3) | 59 (59) |
| Возраст, лет | 56,4±3,5 | 57,4±3,6 | 60,8±4,8 | 58,6±4,2 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,73±2,88 | 33,05±2,47 ^{1,2} | 29,33±2,56 ^{2,3} | 27,3±0,9* |
| ОТ/ОБ | 1,07±0,07 | 1,09±0,06 | 1,07±0,06 | 0,83±0,01* |
| Пациентов с ГБ/без ГБ (%) | 45/5 (90)/(10) | 47/3 (94)/(6) | 198 /12 (94,3)/(5,7) | 86 / 14 (86) / (14) |
| ИМ с з. Q человек (%) | 24(48) | 26(52) | 108 (51,4) | 30 (30) |
| ИМ без з. Q, чел (%) | 26(52) | 24(48) | 102 (48,6) | 70 (70) |
| ИМ в ана-зе, чел (%) | 7(14) | 15(30) | 68 (32,4) | 16 (16) |
| ФК ХСН | 2,3±0,06 | 2,3±0,05 | 2,4±0,78 | 2,3±0,11 |
| ФК I (% больных) | 6 (12) | 4(8) | 29 (13, 8) | 13 (13) |
| ФК II (% больных) | 25(50) | 28(56) | 87 (41, 4) | 56 (56) |
| ФК III (% больных) | 19 (38) | 18(36) | 94 (44, 8) [#] | 31 (31) |
| ШОКС, баллы | 6,7±0,82 ^{1,2,3,4} | 6,2±0,37 ^{2,3,4} | 4,21 ± 1,53 ^{3,4} | 3,29 ± 1,4 |
| ТШХ, метры | 328,9±31,6 | 328,9±30,4 | 331,4±26,4 | 335,3±21,6 |
| ФВ, % | 54,0±4,3 | 53,3±8,2 | 52,3±4,2 | 52,9±5,0 |
| NT -proBNP, фмоль/мл | 317,2±232,9 | 312,4±252,4 | 317,9±244,3 | 302,4±262,8 |

| Продолжение таблицы 2.1 | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------|
| САД, мм рт.ст. | 130,5±6,8 | 132,8±8,2 | 129,3±11,7 | 129,8±8,3 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,1±7,6 | 80,3±6,9 | 79,4±6,27 | 78,8±4,7 |
| ЧСС, мин ⁻¹ | 63,6±5,3 | 62,5±6,5 | 72,1±9,5 ^{1,2,4} | 64,7±9,9 |
| Средняя доза бисопролола, мг/сутки | 6,4±1,6 | 6,6±1,5 | 6,8±2,1 | 6,5±2,1 |
| Средняя доза эналаприла, мг/сутки | 15,8±2,4 | 18,2±3,6 | 16,3±2,7 | 16,8±2,8 |
| Средняя доза симвастатина, мг/сутки | 22,9±3,2 | 24,2±4,1 | 23,2±3,4 | 23,6±4,1 |
| Средняя доза аспирина, мг | 110,4±4,3 | 103,6±3,8 | 108,6±5,8 | 110,4±4,2 |
| Средняя доза клопидогреля, мг | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Средняя доза гликлазида, мг/сутки | - | - | 51,4±12,3 | - |
| Средняя доза глибенкламида, мг/сутки. | - | - | 10,2±3,4 | - |
| Средняя доза метформина, мг/сутки | - | - | 1682,5±153,1 | - |

Примечание: ^{1,2} - различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{2,3} - различия достоверны между II-й и III-й группами; ^{1,2,3} - различия достоверны между I-й и III-й, а также II-й и III-й группами; ^{1,2,4} - различия достоверны между I-й, II-й, IV-й и III-й группами; * - различия достоверны между основными и контрольной группами ($p < 0,05$); # - различия достоверны между III-й и IV-й группами.

Всем больным проводилась базисная терапия ХСН (эналаприл, бисопролол, аспирин, клопидогрель, симвастатин), при необходимости назначались нитраты и диуретики. Средние дозировки препаратов базисной терапии достоверно не различались. Для коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа использовались глибенкламид ± метформин или гликлазид ± метформин. Средние дозировки препаратов сахароснижающего действия представлены в таблице 2.1.

Исходно у больных, включенных в исследование, анализировались жалобы, анамнез заболевания и жизни. Пациентам проводились физикальное обследование, клинические тесты на выявление автономной кардиальной нейропатии, электрокардиография по стандартной методике, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), оценка variability ритма сердца, изучение функционального состояния почек, печени. Кроме того, выполнялись биохимические исследования крови: определение уровня глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии, 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), содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Кат), уровень натрийуретического пептида, интерлейкина – 1, интерлейкина – 6, фактора некроза опухоли – альфа, С-пептида.

Во II этапе исследования включено 250 пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде, страдающих МС (n=130) или СД 2 типа (n=120). В отобранной когорте пациентов методом простой рандомизации была проведено разделение на группы, получающие препараты базисной терапии ХСН (n=120 человек), а также комбинацию базисной терапии препаратами ХСН с цитопротекторами (n=130). Больные, принимающие цитопротекторы, дополнительно рандомизировались в отношении комбинации базисной терапии с цитопротектором 2 - этил 6 - метил - 3 -гидроксипиридина сукцинатом (ЭМОПС) (Мексикор, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) или мельдонием (Милдронат, ООО «Фармстандарт», Россия, Кардионат, ООО «Штада Маркетинг», Россия). В зависимости от результатов рандомизации были сформированы следующие группы пациентов. *Группа 1* была представлена пациентами с ХСН и МС (n=70), 40-ка из которых (9 женщин и 31 мужчина; средний возраст $56,4 \pm 5,1$ лет), в дополнение к базисной терапии ХСН назначался ЭМОПС в дозе 0,4 г/сутки перорально. Контрольная группа была представлена пациентами с ХСН и МС, которые получали только базисную терапию ХСН

(n=30; 9 женщин и 21 мужчина; средний возраст $55,0 \pm 4,9$ лет). *Группа 2* была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа (n=60); 19 женщинам и 11-ти мужчинам (средний возраст $60,9 \pm 6,7$ лет), которым в дополнение к базисной терапии ХСН назначался ЭМОПС в дозе 0,4 г/сутки перорально. Контрольная группа (n=30) была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа, которые получали только базисную терапию ХСН (17 женщин и 13 мужчин; средний возраст $60,3 \pm 8,1$ год).

Группа 3 - пациенты с ХСН и МС (n=60), 30-ти из которых (10 женщин и 20 мужчин; средний возраст $57,5 \pm 0,8$ лет) в дополнение к базисной терапии ХСН назначался мельдоний (Кардионат, ООО «Штада Маркетинг», Россия) в дозе 1,0 г/сутки перорально. Контрольная группа (n=30) была представлена пациентами с ХСН, которые получали только базисную терапию ХСН (9 женщин и 21 мужчина; средний возраст $55,0 \pm 0,9$ лет).

Группа 4 – пациенты с ХСН и СД 2 типа (n=60); 10 женщин и 20 мужчин; средний возраст $62,23 \pm 1,4$ лет) в дополнение к базисной терапии ХСН получали мельдоний («Милдронат», ООО «Фармстандарт», Россия) 1,0 г в сутки. Группа сравнения была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа (n=30), которые получали только базисную терапию ХСН (12 женщин и 18 мужчин; средний возраст $61,3 \pm 1,5$ лет).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, проводимой базисной терапии хронической сердечной недостаточности.

Исходно и через 16 недель от начала лечения пациентам всех групп проводилась оценка структурно-функциональных параметров сердца, функционального состояния печени и почек, вариабельности сердечного ритма, показателей углеводного, липидного обменов, уровня инсулинорезистентности, показателей, оценивающих синдромы окислительного стресса и хронического системного воспаления.

Контроль безопасности терапии. Регистрация нежелательных явлений в период лечения осуществлялась пациентом в «Дневнике самоконтроля». Во время визитов проводилась оценка нежелательных лекарственных явлений исследователем

с использования метода открытого стандартного вопроса. Кроме того, 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 № 154-212 от 12 марта 2011 г).

2.2. Методы исследования

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

Всем пациентам проводили **расчет ИМТ** по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/квадрат роста (m^2). Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше $24,9 \text{ кг}/m^2$, избыточной – от 25 до $29,9 \text{ кг}/m^2$. Ожирение I степени диагностировалось при ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг}/m^2$, II – от 35 до $39,9 \text{ кг}/m^2$, III – свыше $40 \text{ кг}/m^2$ (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997) [625].

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) [36].

Помимо этого, 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)** [10] устанавливался **функциональный класс ХСН**.

Преодоленная дистанция от 425 до 550 м, и оценка по шкале ШОКС не более 3,5 баллов соответствовала I ФК ХСН; 301 – 425 м и 3,5–5,5 баллов - II ФК ХСН, III ФК ХСН - 300 - 150 м и 5,5–8,5 баллов, IV ФК ХСН менее 150 м и более 8,5 баллов [82].

Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000) [10]. 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 об изменениях состояния больного, даже если не изменяются ФК и толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, определялся уровень N - терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом набором Biomedica, Slovakia.

Клиническая диагностика автономной кардиальной нейропатии проводилась по D. Ewing и соавт. [256, 257]. Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца использовался три «ЧСС - теста»: 1-й ЧСС тест – отношение максимально удлиненного кардиоинтервала RR во время выдоха к максимально укороченному интервалу RR во время вдоха ($K_{г-г}$ (дыхательная проба)); 2-й ЧСС тест – реакция ЧСС на вставание (ЧСС – ортопроба) – изменение частоты сердечных сокращений при вставании из положения лежа (соотношение 30:15) ($K_{30:15}$); 3-й ЧСС – тест – изменение ЧСС при проведении пробы Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы – отношение удлиненного интервала RR в первые 20 секунд после пробы к укороченному RR во время пробы) ($K_{вальсальва}$).

АД – тесты с целью оценки состояния симпатического эфферентного пути: 1-й АД тест – тест Шелонга (АД – ортопроба) изменение систолического артериального давления, связанного с переходом в вертикальное положение; 2-й АД – тест - изменение артериального давления на изометрическую нагрузку (изменение диастолического артериального давления на длительное рукопожатие, АД – тест с

динамометром). Критерии оценки основных клинических тестов представлены в таблице 2.2. Все пациенты, имеющие клинические признаки АКН, по степени тяжести были разделены на следующие подгруппы по Ewing D.J. (1985) [257]: *начального поражения* (результаты одного из трех «ЧСС – тестов» положительные или результаты двух тестов положительные), *несомненного поражения* (результаты двух или более «ЧСС – тестов» положительные), *грубого поражения* (положительные результаты двух или более «ЧСС – тестов» плюс положительные результаты одного или двух «АД – тестов» или пограничные результаты обоих «АД – тестов»), *атипичный вариант* (любая другая комбинация положительных результатов тестов).

Таблица 2.2. - Диагностика автономной кардиальной нейропатии. Нормативные показатели кардиоваскулярных проб [256]

| Проба | Норма | Пограничное значение | Патологическое значение |
|--|--|----------------------------------|--|
| К _{г-г} (дыхательная проба) | $\geq 1,21$ или ≥ 15 уд/мин | 1,11-1,20 или 11-14 уд/мин | $\leq 1,10$ или ≤ 10 уд/мин |
| К _{30:15} | $\geq 1,04$ | 1,01-1,03 | $\leq 1,00$ |
| К _{вальсальва} | $\geq 1,21$ | 1,11-1,20 | $\leq 1,10$ |
| Ортостатическая проба (снижение) | ≤ 10 | 11-29 | ≥ 30 |
| Проба с изометрической нагрузкой (повышение) | ≥ 16 | 11-15 | ≤ 10 |

Качество жизни пациентов изучали с помощью специфических опросников:

Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [24]. 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).

Сиетлский опросник качества жизни больных стенокардией. Опросник содержит 11 вопросов, ответы на которые позволяют оценить, насколько ангинозные приступы ограничивают физические возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками, эмоциональное восприятие жизни (страх перед новым приступом стенокардии, возможной смертью), удовлетворенность лечением и усилиями врачей [540].

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 [134]. Определяли следующие параметры: линейные размеры полостей сердца (переднее - 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.V. Devereux (1986) была рассчитана масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + 3СЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$.

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), по отношению к площади поверхности тела. О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин [36].

Определяли тип ремоделирования ЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ (НГ ЛЖ) диагностировалась, если у пациента был нормальный индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) и относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС), рассчитываемая по формуле $(ТМЖП + ТЗСЛЖ) \times 100\% / КДР$, была <42%; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) - ИММЛЖ выше нормы, а ОТС <42%; концентрическая гипертрофия (КГ) - ИММЛЖ выше нормы, ОТС >42%; концентрическое ремоделирование (КР) - нормальный ИММЛЖ, ОТС >42% [36].

Для характеристики систолической функции сердца оценивали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson (норма - $\geq 45\%$). Диастолическую функцию оценивали согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (ЕАЕ, 2006).

Исследование variability ритма сердца (ВРС) проводили на приборе «ВАРИКАРД -1.41» (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5-ти минут утром в состоянии покоя в одном из стандартных отведений в положении «лежа» через 15 минут после адаптации больного к обстановке и во время активной ортостатической пробы [9]. Ортостатическая проба позволяла оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности [1].

Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI – индекс напряжения регуляторных систем, с учетом величины которого определялся исходный вегетативный тонус (ваготония, нормотония, симпатикотония, гиперсимпатикотония) [9]; TP (мс²) – суммарная мощность спектра ВРС; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF, VLF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного

компонента variability в % от суммарной мощности колебаний. Также проводилась проба на вегетативную реактивность. Она предложена Баевским Р.М. для оценки вегетативной реактивности обоих отделов ВНС с учетом исходного вегетативного тонуса [9].

Исходный вегетативный тонус оценивается по фоновой пробе путем расчета индекса напряжения (ИН). Нормотония - при ИН от 30 до 90 усл. ед., ваготония – ИН менее 30 усл. ед., симпатикотония с умеренным преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС – ИН от 90 до 160 усл. ед., гиперсимпатикотония – ИН более 160 усл. ед. Вегетативная реактивность оценивается с помощью отношения показателя индекса напряжения во время ортопробы к фоновому ИН и с учетом значения фонового индекса напряжения. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временной), спектральный (частотный), геометрический и автокорреляционный методы анализа [9].

Изучение функционального состояния почек включало определение концентрации креатинина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации, оценку суточной экскреции альбумина с мочой.

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). Верхней границей нормальных величин указанного показателя считали 115 мкмоль/л для мужчин и 107 мкмоль/л для женщин [36].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) - рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, 1999):

СКФ MDRD (мл/мин/1,73м²) = 186 x (креатинин крови, мг/дл)^{-1,154} x (возраст, годы)^{-0,203} x 0,742 (для женщин).

За клинически значимые начальные проявления почечной недостаточности принимали снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [126].

Количественную оценку содержания альбумина в моче проводили методом иммуноферментного анализа. Экскрецию альбумина до 30 мг/сутки принимали за

нормоальбуминурию; от 30 до 300 мг/сутки считали микроальбуминурией (МАУ); более 300 мг/сутки — протеинурией [126].

Оценка структурного состояния печени проводилась проводилась на ультразвуковом сканере My Lab - 90 (ESAOTE, Италия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала для выявления жировой дистрофии и выделения ультразвуковых классов по шкале Ergün Yılmaz [628].

Изучение функционального состояния печени включало определение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка и альбумина, общего билирубина, тимоловой пробы и протромбинового индекса в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LIASYS – 2 (AMS, Италия).

Рассчитывали индекс стеатоза печени по Lee Jeong-Hoon, et al. (2010) [301] по формуле:

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

ALT –показатель активности аланиновой аминотрансферазы в Ед/л, AST – показатель активности аспарагиновой аминотрансферазы в Ед/л, ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИСП $<30,0$ или $>36,0$, коррелирует не только с наличием стеатоза печени, но и степенью тяжести ультразвуковых признаков стеатоза.

Изучение состояния углеводного обмена. У всех больных определялось содержание глюкозы в капиллярной крови натощак и через 2 часа после еды (постпрандиально). Уровень глюкозы крови и постпрандиальной гликемии 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. Для выявления нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) всем больным проводили глюкозотолерантный тест с пероральной нагрузкой 75 г глюкозы и оценкой уровня гликемии через 2 часа после нагрузки. Нарушение толерантности к глюкозе диагности-

ровали при повышении уровня гликемии после пероральной нагрузки глюкозой в пределах 7,8-11,1 ммоль/л [63].

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

Содержание общего холестерина 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). Верхней границей нормальных величин ОХС считали 4,5 ммоль/л [37].

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). Нижней границей нормальных величин указанного показателя считали 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин [37].

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

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$$

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

Оптимальным уровнем ЛПНП считали 2,5 ммоль/л [37].

Определение уровня триглицеридов (ТГ) проводилось с помощью унифицированного энзиматического калориметрического метода с использованием реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). Верхней границей нормальных величин указанного показателя считали 1,7 ммоль/л [37].

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

Нормальными значениями указанного показателя считали ИА менее 4 [37].

Проводили типирование гиперлипидемий (ГЛП) согласно классификации ВОЗ (Д. Фредриксона), Национальным рекомендациям по диагностике и коррек-

ции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009 г.) [37].

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: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мЕ/мл) /22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,77 [2].

Определение содержания свободных жирных кислот проводили ферментативным методом в плазме крови с использованием набора реактивов NEFA FS (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). Референсные значения для женщин 0,1-0,45 ммоль/л, для мужчин 0,1-0,6 ммоль/л.

Определение уровня С - реактивного белка выполняли твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «СРБ-ИФА» ООО «Хема». Нормальным уровнем СРБ считали от 0 до 5 мг/л [60].

Определение уровня интерлейкина -1 бета выполняли методом иммуноферментного анализа набором реагентов А-8766 «Интерлейкин 1бета – ИФА - Бест». Концентрация интерлейкина – 1бета в сыворотке крови составляет от 0 до 11 пг/мл.

Определение уровня интерлейкина - 6 выполняли методом иммуноферментного анализа набором реагентов А-8768 «Интерлейкин – ИФА - Бест». Концентрация интерлейкина - 6 в сыворотке крови составляет от 0 до 10 пг/мл.

Определение уровня фактора некроза опухоли альфа выполняли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови набором реагентов А-8756 «Альфа-ФНО-ИФА - Бест». Концентрация ФНО альфа в сыворотке крови составляет от 0 до 6,0 пг/мл.

Изучение уровня N - терминального мозгового натрийуретического пептида (NT - proBNP) проводили иммуноферментным методом с использованием набора Biomedica, Slovakia. Уровень NT – proBNP в сыворотке крови составляет 66,3-123,1 фИОЛТ/мл.

Изучение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Материалом для биохимического исследования служила плазма крови и эритроциты больных и доноров. Забор крови осуществлялся натощак из локтевой вены с помощью одноразового шприца емкостью 10 мл, затем кровь медленно, постепенно перемешивая, добавляли в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:10, после чего пробирку закрывали пробкой и помещали в холодильник при температуре +4°С. В течение одного часа после взятия анализа пробы доставлялись в лабораторию кафедры клинической биохимии ВолГМУ.

Определение диеновых конъюгатов модифицированным методом по Z. Placer et al. (1976) [53]. Принцип метода основан на установлении содержания первичных продуктов ПОЛ в плазме крови по поглощению липидным экстрактом монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 233 нм.

Определение малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977) [111]. Принцип метода основан на том, что в кислой среде при высокой температуре из недоокисленных продуктов ПОЛ образуется МДА, который реагирует с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного триметинового комплекса. Добавление солей двухвалентного железа (Fe) приводит к разрушению имеющихся в пробе пероксидов и образованию из них дополнительных количеств МДА.

Определение активности супероксиддисмутазы в плазме и эритроцитах периферической крови. Принцип метода основан на определении степени торможения реакции окисления кверцетина под влиянием СОД.

Методика: Взвесь эритроцитов после отделения плазмы дважды отмывали физиологическим раствором, затем готовили гемолизат эритроцитов в разведении

1:400. Реакцию запускали добавлением в кювету с 0,1 мл кверцетина с диметилсульфоксидом и 4,0 мл фосфатного буфера с тетраметилэтилендиамином и этилендиаминтетраацетатом биологического материала (0,1 мл плазмы или 0,02 мл гемолизата эритроцитов). В контрольную пробу вместо биологического материала добавляли 0,1 мл дистиллированной воды.

На спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 406 нм производили измерение против воды исходной оптической плотности (E_0), а после инкубации в течение 20 мин при 37°C - конечной оптической плотности (E_{20}).

Степень ингибирования окисления кверцетина вычисляли по формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = (\Delta D^1_{406} - \Delta D^{11}_{406}) / \Delta D^1_{406} \times 100, \text{ где}$$

ΔD^1_{406} - изменение оптической плотности при 406 нм за 20 мин в контрольной пробе;

ΔD^{11}_{406} - изменение оптической плотности при 406 нм за 20 мин в опытной пробе, содержащей биологический материал.

Оценку активности СОД проводили, принимая 50% ингибирования за 1 у.е. и выражали в у.е./мл сыворотки и у.е./мкл эритроцитов.

Определение активности каталазы в эритроцитах и плазме крови. Принцип метода основан, на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс.

Методика: Взвесь эритроцитов после отделения плазмы дважды отмывали физиологическим раствором, затем готовили гемолизат эритроцитов в дистиллированной воде в разведении 1:400. Реакцию запускали добавлением к 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода 0,1 мл сыворотки или 0,1 мл смеси: 0,02 мл эритроцитов (взятой из гемолизата эритроцитов 1:400, т.е. 0,02 мл эритроцитов и до 8 мл дистиллированной воды) и 0,08 мл натрий-фосфатного буфера (рН=6,8). В холостую пробу к 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода добавляли 0,1 мл дистиллированной воды.

После инкубации в течение 20 мин при 37°C реакцию останавливали добавлением 1 мл 4% раствора молибдата аммония. Интенсивность окраски измеряли

на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 410 нм против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода вносили 2 мл воды.

Активность каталазы в сыворотке выражали в мкМ H_2O_2 /млмин и рассчитывали по формуле:

$13,64 - 1,55 \times \{4,7052 \times (A_{хол} - A_{оп})^2 + 0,9456 \times (A_{хол} - A_{оп}) + 0,1876\}$, где $A_{хол}$ - экстинкция холостой пробы; $A_{оп}$ - экстинкция опытной пробы.

Активность каталазы эритроцитов выражали в тех же единицах, расчет производили по той же формуле, результат умножали на 50.

Статистическая обработка результатов исследования. Обработку результатов проводили с привлечением встроенных функций программы MS Excel и программы «STATISTICA 7.0» (StatSoft, Inc.). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследованных показателей.

На первом этапе обработки оценивались такие характеристики распределений как среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана и 2,5%, 25%, 75% и 97,5% процентиля распределений. Результаты представляли либо в виде таблиц, либо в виде диаграмм типа «ящик-усы» (*box-whiskers plot*), либо в виде гистограмм, в зависимости от характера данных и контекста обсуждения.

Сравнение независимых выборок проводили с привлечением критерия Краскела – Уоллеса. В качестве критического значения при проверке нулевой гипотезы приняли $\alpha=0,05$. В случае $p < \alpha$ проводили множественные сравнения по Сигелу-Кастеллану. В случае связанных выборок - использовали критерий Вилкоксона.

В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с привлечением точного метода Фишера.

На втором этапе, при поиске патогенетических особенностей ХСН при разной степени выраженности нарушения углеводного обмена, в целях удобства анализа, снижение размерности фазового пространства до фазовой плоскости проводили либо с привлечением аппарата пошагового линейного дискриминантного анализа, либо канонической корреляции.

ГЛАВА 3

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО -
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
РИТМА СЕРДЦА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК,
ПЕЧЕНИ, БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ, ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫЕ И
ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И
НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

3.1. Особенности клинического статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

Развитию сахарного диабета 2 типа предшествуют нарушения углеводного обмена – нарушение гипергликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), формирующиеся в рамках МС, который, помимо НУО характеризуется наличием артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и атерогенной дислипидемии (гипертриглицеридемию и снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности), являясь целым комплексом патогенетически взаимосвязанных обменных и сердечно - сосудистых нарушений, вклад каждого из которых в возникновение и прогрессирование ХСН остается предметом дискуссий [297].

Поэтому для решения поставленных задач и оценки роли различных компонентов МС, а также различной степени выраженности нарушений углеводного обмена в формировании поражения органов - мишеней у больных с ХСН, было обследовано 410 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде

(3-4 неделя от развития инфаркта миокарда), которые были разделены на четыре группы. I-я группу составили пациенты с ХСН и МС без нарушений углеводного обмена (НУО) (n=50). II-я группа была представлена больными с ХСН и МС с НУО (нарушение гликемии натощак - 32% пациентов; нарушение толерантности к глюкозе – 68% пациентов) (n=50). III группа (n=210) была представлена пациентами с ХСН, МС и сахарным диабетом 2 типа (ХСН + СД), IV - контрольная группа - была представлена пациентами с «изолированной» ХСН (n=100) (таблица 3.1.1). Группы больных были сопоставимы по основным клиническим показателям, однако обращает на себя внимание статистически значимое преобладание женщин в группах с ХСН и нарушениями углеводного обмена (66% и 64,3% во 2-й и 3-й группах соответственно vs 34% и 26,7% в I-й и IV-й группах соответственно), что, по данным литературы, может являться предиктором развития ХСН с сохраненной функцией ЛЖ [566].

Таблица 3.1.1. - Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

| Показатель | I группа (ХСН+МС без НУО) | II группа (ХСН+МС+ НУО) | III группа (ХСН+СД) | IV группа (ХСН) |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Кол-во пациентов | 50 | 50 | 210 | 100 |
| Мужчины, абс. (%) | 33 (66) | 17 (34) | 75 (35,7) | 41 (41) |
| Женщины, абс. (%) | 17 (34) | 33 (66) | 135 (64,3) | 59 (59) |
| Возраст, лет | 56,4±3,5 | 57,4±3,6 | 60,8±4,8 | 58,6±4,2 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,73±2,88 | 33,05±2,47 ^{1,2} | 29,33±2,56 ^{2,3} | 27,3±0,9* |
| ОТ/ОБ | 1,07±0,07 | 1,09±0,06 | 1,07±0,06 | 0,83±0,01* |
| Пациентов с ГБ/без ГБ (%) | 45/5 (90)/(10) | 47/3 (94)/(6) | 198/12 (94,3)/(5,7) | 86 / 14 (86) / (14) |
| ИМ с з.О человек (%) | 24(48) | 26(52) | 108 (51,4) | 30 (30) |
| ИМ без з. О, чел (%) | 26(52) | 24(48) | 102 (48,6) | 70 (70) |
| ИМ в ана-зе, чел (%) | 7(14) | 15(30) | 68 (32,4) | 16 (16) |
| ФК ХСН | 2,3±0,06 | 2,3±0,05 | 2,4±0,78 | 2,3±0,11 |

| Продолжение таблицы 3.1.1. | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------|
| ФК I (% больных) | 6 (12) | 4(8) | 29 (13, 8) | 13 (13) |
| ФК II (% больных) | 25(50) | 28(56) | 87 (41, 4) | 56 (56) |
| ФК III (% больных) | 19 (38) | 18(36) | 94 (44, 8) [#] | 31 (31) |
| ШОКС, баллы | 6,7±0,82 ^{1,2,3,4} | 6,2±0,37 ^{2,3,4} | 4,21 ± 1,53 ^{3,4} | 3,29 ± 1,4 |
| ТШХ, метры | 328,9±31,6 | 328,9±30,4 | 331,4±26,4 | 335,3±21,6 |
| ФВ, % | 54,0±4,3 | 53,3±8,2 | 52,3±4,2 | 52,9±5,0 |
| NT -proBNP, фиолт/мл | 317,2±232,9 | 312,4±252,4 | 317,9±244,3 | 302,4±262,8 |
| САД, мм рт.ст. | 130,5±6,8 | 132,8±8,2 | 129,3±11,7 | 129,8±8,3 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,1±7,6 | 80,3±6,9 | 79,4±6,27 | 78,8±4,7 |
| ЧСС, мин ⁻¹ | 63,6±5,3 | 62,5±6,5 | 72,1±9,5 ^{1,2,4} | 64,7±9,9 |
| Средняя доза бисопролола, мг/сутки | 6,4±1,6 | 6,6±1,5 | 6,8±2,1 | 6,5±2,1 |
| Средняя доза эналаприла, мг/сутки | 15,8±2,4 | 18,2±3,6 | 16,3±2,7 | 16,8±2,8 |
| Средняя доза симвастатина, мг/сутки | 22,9±3,2 | 24,2±4,1 | 23,2±3,4 | 23,6±4,1 |
| Средняя доза аспирина, мг | 110,4±4,3 | 103,6±3,8 | 108,6±5,8 | 110,4±4,2 |
| Средняя доза клопидогреля, мг | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Средняя доза гликлазида, мг/сутки | - | - | 51,4±12,3 | - |
| Средняя доза глибенкламида, мг/сутки. | - | - | 10,2±3,4 | - |
| Средняя доза метформина, мг/сутки | - | - | 1682,5±153,1 | - |

Примечание: ^{1,2} - различия достоверны между I-й и II-й группами между группами; ^{2,3} - различия достоверны между II-й и III-й группами; ^{1,2,3} - различия достоверны между I-й и III-й, а также II-й и III-й группами; ^{1,2,4} - различия достоверны между I-й, II-й, IV-й и III-й группами; * - различия достоверны между основными и контрольной группами (p<0,05); # - различия достоверны между III-й и IV-й группами.

Отмечены существенные различия по исходным антропометрическим данным. Во всех группах больных с ХСН и МС значимо выше были показатели ИМТ в сравнении с пациентами контрольной группы. Кроме того, отмечены статистически значимые отличия и между I-й и II - й группами ($p=0,0156$), II-й и III-й группами ($p=0,0012$). Более низкий ИМТ у пациентов с ХСН+СД может быть связан с тем, что все 100% больных принимали метформин, который, по данным литературы значимо влияет на вес пациентов с СД [570]. Более высокий ИМТ во всех группах пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена или СД 2 типа ассоциировался с женским полом ($p = 0,032$).

Соотношение ОБ/ОТ было статистически значимо выше во всех группах пациентов с ХСН и МС, однако достоверно более высоким - в третьей группе пациентов (ХСН+СД 2 типа) ($p=0,0351$), что, по данным литературы, может быть самостоятельным предиктором развития ХСН (после исключения ИМ – hazard ratio: 1.80, 95% CI: 1.11 to 2.91) [415].

При оценке клинического статуса пациентов, включенных в исследование, выявлена большая частота встречаемости ИМ с зубцом Q во всех основных группах (48%, 52% и 51,4% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно vs 30,0% в контрольной группе). Также у пациентов с ХСН и МС с НУО или СД была выше частота повторных ИМ (30% и 32,4% соответственно), чем у пациентов из группы контроля (16,0%), возрастание частоты повторных ИМ в группе больных с ХСН и МС с НУО статистически значимо ассоциировалось с женским полом ($p = 0,028$).

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления сердечной недостаточности разной степени выраженности, что нашло отражение в средних баллах по шкале оценки клинического состояния при ХСН (модификация В.Ю. Мареева, 2000). В группе больных с ХСН и МС без СД среднее количество баллов составило $6,7 \pm 0,82$ и $6,2 \pm 0,37$ в 1-й и 2-й группах соответственно, что было статистически значимо выше, чем в группе больных ХСН ($p=0,0035$). Обращает на себя внимание статистически значимое утяжеление и выраженность основных симптомов ХСН у больных с ХСН + СД - $4,21 \pm 1,53$ балла vs $3,29 \pm 1,4$ балла в контрольной группе ($p=0,0091$), что коррелировало со снижением показате-

лей ТШХ ($r = -0,49$, $p < 0,05$), симпатической дисрегуляцией - LF/HF (y.e.) ($r = 0,37$, $p < 0,05$), толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($r = 0,36$, $p < 0,05$), содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

Помимо объективных клинических данных, важное значение для оценки ХСН имеет субъективное восприятие своего состояния пациентами. По данным Миннесотского опросника [«Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ)] [10] отмечено статистически значимое снижение субъективной оценки качества жизни, более выраженное в группе больных с ХСН + СД - $57,3 \pm 3,9$ балла vs $51,7 \pm 1,03$ и $46,4 \pm 1,9$ балла во II-й и I-й группе соответственно и $45,7 \pm 4,2$ балла в группе пациентов с «изолированной» ХСН. Различия между группами статистически значимы (рисунок 3.1.1).

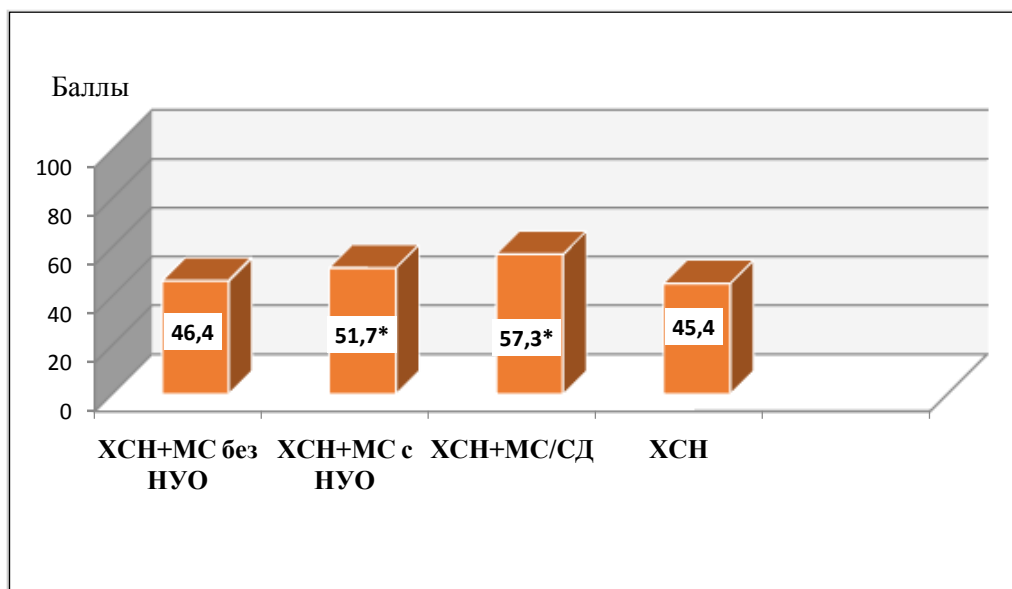


Рис. 3.1.1. Оценка качества жизни в исследуемых группах по данным Миннесотского опросника. Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$.

Ухудшение качества жизни у больных ХСН и нарушениями углеводного обмена по результатам Миннесотского опросника определялось за счет ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН (необходимость отдыхать днем, ограничения в повседневной трудовой деятельности дома и за его пределами, чувство нехватки воздуха, отеки голеней и стоп и пр.).

Проведенный корреляционный анализ в группе пациентов с ХСН + СД выявил статистически значимую связь между оценкой КЖ по результатам Миннесотского опросника и индексом централизации при выполнении ортостатической пробы - $IC_{\text{стоя}}$ ($r=0,5$, $p<0,05$), величинами спектральной мощности показателей variability сердечного ритма - $TP_{\text{лежа}}$ ($r=-0,48$, $p<0,05$), $VLF_{\text{стоя}}$ ($r=-0,43$, $p<0,05$), а также рядом биохимических показателей, отражающих функциональное состояние почек - МАУ ($r=0,41$, $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,37$, $p<0,05$). Кроме того, отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между КЖ по данным Миннесотского опросника и активностью ключевого фермента антиоксидантной защиты СОД ($r=-0,47$, $p<0,05$).

При дальнейшей оценке качества жизни с помощью Сиэтлского опросника учитывалось количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине, а также различные физические ограничения, обусловленные течением постинфарктного периода. По результатам Сиэтлского опросника лучшие данные были получены у пациентов из группы контроля («изолированная» ХСН): $79,5 \pm 7,8$ vs $70,7 \pm 1,8$ vs $68,3 \pm 8,3$ балла в группе больных с сопутствующим метаболическим синдромом как без нарушений, так и с нарушениями углеводного обмена ($p=0,003$ и $p=0,001$) (рисунок 3.1.2).

В группе пациентов с ХСН+СД отмечены самые низкие показатели Сиэтлского опросника - $65,8 \pm 1,3$ балла ($p=0,0024$). Разница между показателями I-й и II-й группы, а также II-й и III-й группы статистически незначима ($p=0,1271$ и $p=0,1085$ соответственно). Обращает на себя внимание статистически значимое снижение качества жизни у пациентов с ХСН+СД в сравнении с группой пациентов с ХСН и МС без НУО ($p=0,002$), что сопровождалось появлением корреляционных взаимосвязей между показателями Сиэтлского опросника и величинами, клинически отражающими нарушения автономной регуляции сердечной деятельности: пробой Вальсальвы ($r=0,44$, $p<0,05$), вариацией ЧСС ($r=-0,38$, $p<0,05$), АД при изотонической мышечной нагрузке ($r=-0,44$, $p<0,05$), выраженностью симпатикотонии - $SDNN<50$ сек ($r=0,38$, $p<0,05$).

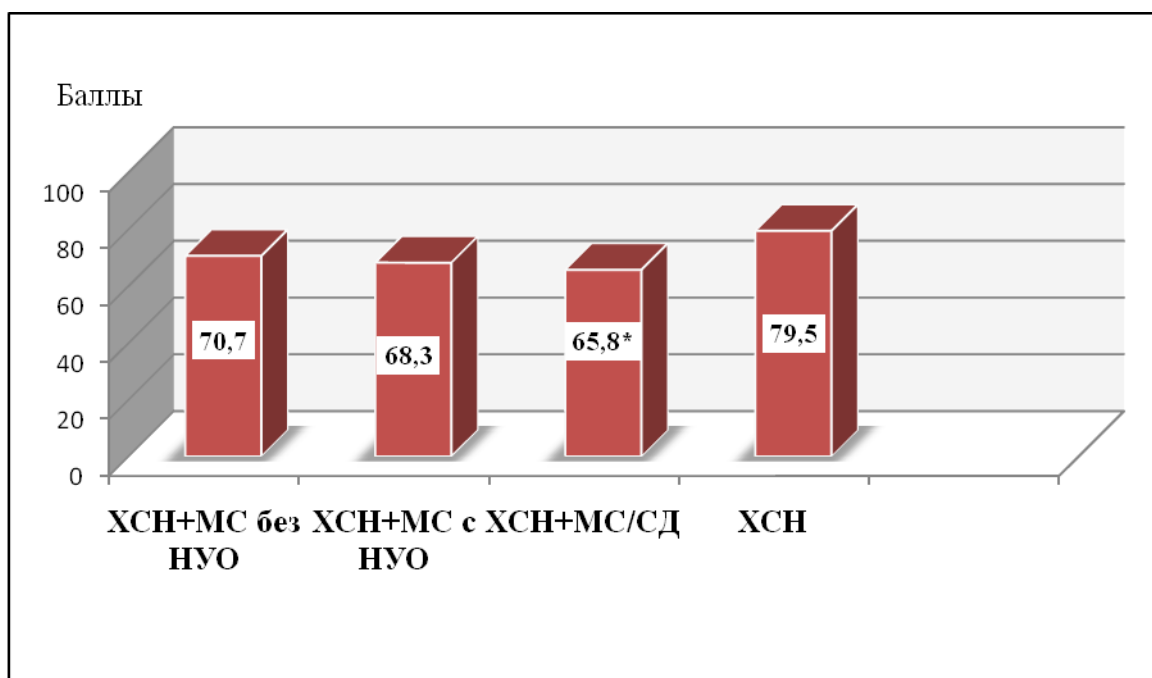


Рис. 3.1.2. Оценка качества жизни в исследуемых группах по данным Сигелского опросника. Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$.

Отмечено увеличение количества приступов стенокардии в неделю с $3,6 \pm 0,22$; $3,8 \pm 0,92$ и $4,05 \pm 0,1$ в I-й, II-й и III-й группах соответственно vs $2,45 \pm 0,95$ в контрольной группе ($p_{I-II} = 0,251$; $p_{II-III} = 0,144$, $p_{I,III} = 0,0015$; $p_{I,II,III,IV} = 0,001$), что сопровождалось статистически значимым увеличением потребности в нитроглицерине с $2,8 \pm 0,2$ и $3,15 \pm 0,12$ таблеток в группе больных с ХСН и МС без НУО и с НУО соответственно, достигая максимума у пациентов с ХСН + СД - $3,7 \pm 0,91$ vs $2,45 \pm 0,93$ в группе «изолированной» ХСН.

Частота встречаемости более высокого функционального класса сердечной недостаточности (ХСН ФК III) была представлена в группе больных с ХСН и метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа – 44, 8% vs 31% в группе контроля ($p > 0,05$). В то же время, доля больных с I и II ФК была выше в группе пациентов с ХСН+МС без НУО. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал зависимость между ФК ХСН и НОМА индексом у пациентов обеих групп с ХСН и МС без СД (без НУО и с НУО) ($r_I = -0,43$, $p < 0,05$; $r_{II} = -0,62$, $p < 0,05$). В группе больных с ХСН + СД функциональный класс ХСН коррелировал с качеством жизни по данным Миннесотского опросника ($r = 0,32$, $p < 0,05$), что со-

гласуется с данными Başığit F., с соавторами (2010), которые отметили, что ИР у пациентов с ХСН и МС (в исследовании участвовали пациенты без сахарного диабета) не была ассоциирована с систолической и диастолической дисфункцией, но с тяжестью ФК ХСН [587].

Результаты теста с шестиминутной ходьбой статистически значимо не различались и составили - $335,3 \pm 21,6$ м vs $328,9 \pm 31,6$ м в группе с ХСН + МС без НУО; $328,9 \pm 30,4$ м в группе с ХСН + МС с НУО и $331,9 \pm 26,4$ м у пациентов с ХСН + СД.

В группе пациентов с ХСН и МС в сочетании с СД отмечена статистически значимая более высокая частота сердечных сокращений - $69,5 \pm 8,7$ в минуту как по сравнению с 1-й ($63,6 \pm 2,3$, мин⁻¹) и 2-й группами ($63,4 \pm 2,5$, мин⁻¹), так и контрольной группой ($66,5 \pm 8,5$, мин⁻¹), что связано с включением в исследование пациентов СД с автономной кардиальной нейропатией, для которой характерна ригидность сердечного ритма и отсутствие достаточного урежающего эффекта β – блокаторов.

3.2. Особенности структурно – функционального состояния сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

При оценке структурно - функциональных параметров сердца достоверных различий между группами по полостным размерам сердца выявлено не было (таблица 3.2.1).

Функция ЛЖ, определяемая по величине ФВ, в I-й и II-й группах значимо не различались, в III-й группе пациентов снижалась до $52,3 \pm 4,2\%$ ($p > 0,05$), не выходя, однако, за рамки нормальных значений. Это позволяет говорить о сохранении систолической функции у больных с ХСН в сочетании с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена. Различия между основными и кон-

трольной группой (с «изолированной» ХСН) носили статистически незначимый характер.

Таблица 3.2.1 - Эхокардиографические параметры сердца в исследуемых группах

| Параметр | I группа ХСН+МС без НУО | II группа ХСН+МС+ НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| ФВ, % | 54,3±4,3 | 53,3±8,2 | 52,3±4,2 | 52,9±5,0 |
| КДР ЛЖ, см | 5,41±0,61 | 5,47±0,58 | 5,22±0,46 | 5,44±0,5 |
| КСР ЛЖ, см | 3,85±0,57 | 3,88 ±0,58 | 3,67±0,44 | 3,87±0,46 |
| ЛП, см | 4,21±0,23 | 4,20±0,13 | 4,18±0,42 | 4,15±0,23 |
| МЖП, см | 1,06 ±0,12 ^{1,4} | 1,15±0,21 ^{2,4} | 1,04±0,14 ^{1,2,3} | 0,98±0,17* |
| ЗСЛЖ, см | 1,04±0,19 | 1,14±0,12 ^{1,2} | 1,11 ±0,1 ^{3,4} | 1,03±0,13* |
| ИММЛЖ, г/м ² | 151,3±14,6 | 158,3±12,1 ^{1,2} | 156,3±2,05 ^{1,3} | 134,6±6,5* |
| IVRT, мс | 119,57±4,75 ^{1,2,3} | 125,78±3,63 ^{2,3} | 124,54±6,94 | 129,5±5,91* |
| Е/А | 1,05±0,27 ^{1,3,4} | 1,02±0,36 ^{2,3,4} | 1,27±0,13 | 1,27±0,04 |
| DT, мс | 219,85±7,92 | 222,22±4,75 | 218,88±7,56 | 215,5±4,86 |
| ГЛЖ,% | 62 | 69 | 72 | 24* |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} - различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3}- различия достоверны между I-й, II –й и III-й группами, все при p <0,05; * - различия достоверны между I-й, II –й и III-й и контрольной группами, все при p <0,05.

Толщина МЖП была статистически значимо выше в группах больных с ХСН + МС без НУО, ХСН + МС с НУО, по сравнению с контрольной группой больных (p = 0,0213 и p = 0,005 соответственно), а также группой пациентов с ХСН + СД (p = 0,0101 и p=0,0231 соответственно), коррелируя в 1-й и 2-й группе с толщиной

ЗСЛЖ ($r=0,51$, $p<0,05$ и $r=0,65$, $p<0,05$ соответственно), в группе больных с ХСН и МС без НУО - показателями спектральных составляющих HF_L и LF_L ($r=0,6$ и $r=-0,48$ соответственно, $p<0,05$); соотношением LF/HF_L ($r=-0,52$, $p<0,05$), IC_L ($r=-0,50$, $p<0,05$), а также лабораторными показателями, отражающими степень выраженности процессов перекисного окисления липидов – уровнем ДК ($r=0,4$, $p<0,05$), хронического системного воспаления – фактором некроза опухоли альфа (ФНО) ($r=0,42$, $p<0,05$), индексом АСТ/АЛТ ($r=-0,43$, $p<0,05$), индексом стеатоза печени ($r=0,46$, $p<0,05$).

Во второй группе больных толщина МЖП коррелировала с показателем общей мощности спектральных составляющих TP_L ($r=0,68$, $p<0,05$).

В группе пациентов с ХСН + СД – толщина МЖП коррелировала с весом больного ($r=0,54$, $p<0,05$), толщиной ЗСЛЖ ($r=0,71$, $p<0,05$), показателем КДР ЛЖ ($r=-0,63$, $p<0,05$), ОТС ($r=0,83$, $p<0,05$), а также показателем общей мощности спектра TP ($r=-0,57$, $p<0,05$) и уровнем ХС ЛПНП ($r=-0,47$, $p<0,05$).

Толщина ЗСЛЖ в группе больных с ХСН + МС с НУО и ХСН+СД была статистически значимо выше, чем в группе больных как с ХСН+МС без НУО ($p=0,006$), так и в контрольной группе ($p=0,006$). Различия между II-й и III-й группами не достигли достоверности ($p=0,146$).

В основных I-й, II-й и III-й группах значимо чаще встречались пациенты с гипертрофией левого желудочка: 62%, 69% и 72% vs 24% в группе контроля ($p<0,05$). Высокая частота встречаемости ГЛЖ в группах больных с ХСН и МС и нарушениями углеводного обмена является прогностически неблагоприятным признаком. В ряде крупных популяционных исследований было продемонстрировано, что ГЛЖ является независимым предиктором развития и прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти [13,159, 598].

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о том, что встречаемость ГЛЖ нарастала по мере увеличения индекса массы тела ($r=0,73$, $p=0,027$), а также коррелировала с уровнем глюкозы крови ($r=0,62$, $p=0,041$). Полученные результаты согласуются с данными Somaratne et al. (2011) [526], которые продемонстрировали, что частота встречаемости гипертрофии лево-

го желудочка (ГЛЖ) у пациентов с СД 2 типа значимо возрастает, вне зависимости от присутствия артериальной гипертензии. Показатель ИММЛЖ был значимо выше во всех группах пациентов с ХСН + МС vs в контрольной группе ($p < 0,05$), статистически значимо нарастая в группе пациентов с ХСН+ МС с НУО vs ХСН + МС без НУО ($p = 0,0478$), а также ХСН+СД vs ХСН + МС без НУО ($p = 0,0148$).

Установлены следующие корреляционные взаимосвязи для показателя ИММЛЖ: в группе пациентов с ХСН и МС без НУО и с НУО с соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,45$ и $r = 0,46$ соответственно, $p < 0,05$), величиной ФВ ($r = -0,67$ и $r = -0,67$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в I-ой и II-й группе пациентов ИММЛЖ коррелировал с активностью ферментов цитолиза АСТ ($r = -0,42$; $p < 0,05$) и АЛТ ($r = -0,43$; $p < 0,05$). В группе пациентов с ХСН и СД показатель ИММЛЖ имел множественные корреляционные связи не только с ИМТ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), но и с показателями тестов Эвинга, ВРС, лабораторными показателями, характеризующими синдромы инсулинорезистентности, липотоксичности и окислительного стресса, а также показателями МАУ (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 - Корреляционные взаимосвязи между показателем индекса массы миокарда левого желудочка в группе больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Коэффициент корреляции ($p < 0,05$). |
|-------------------------------|--|
| ЧСС (мин^{-1}) | $r = 0,43$ |
| Проба Вальсальвы | $r = -0,50$ |
| Проба 30:15 | $r = -0,24$ |
| Вариабельность ЧСС | $r = -0,33$ |
| Тест Шелонга | $r = 0,81$ |
| АД при изотонической нагрузке | $r = -0,26$ |
| SI_l/SI_c | $r = -0,66$ |
| TP_l | $r = -0,69$ |
| TP_c | $r = -0,81$ |
| HF_c | $r = -0,76$ |

| Продолжение таблицы 3.2.2. | |
|-----------------------------|---------|
| HF _л | r=-0,79 |
| LF _с | r=0,86 |
| LF _л | r=0,66 |
| LF/HF _с | r=0,91 |
| LF/HF _л | r=0,85 |
| Дисперсия QT _с | r=0,81 |
| Общий холестерин | r=0,30 |
| ХС ЛПНП | r=0,33 |
| ТГ | r=0,38 |
| ИА | r=0,29 |
| МАУ | r=0,64 |
| Уровень базального инсулина | r=-0,26 |
| Индекс НОМА | r=0,26 |
| ДК | r=0,83 |
| МДА | r=0,89 |
| Каталаза эритроцитов | r=-0,84 |
| СОД эритроцитов, у.е.мкл | r=-0,79 |

Одной из причин формирования ГЛЖ у пациентов СД 2 типа может быть увеличение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма вследствие вегетативной дисфункции и преобладания симпатических влияний, которые являются одними из ранних проявлений АКН. Гиперсимпатикотония обуславливает (через кальциевый механизм) увеличение длины кардиомиоцитов, а также, по механизму взаимного усиления, активирует тканевые и циркулирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению толщины стенок ЛЖ [12]. Среди больных с ХСН и СД с АКН ИММЛЖ был достоверно выше по сравнению с больными без АКН ($155,24 \pm 5,62$ г/м² vs $142,35 \pm 4,46$ г/м²) (таблица 3.2.3), что является фактором, ухудшающим прогноз, независимо от наличия у больного ИБС.

В группе больных с ХСН и СД с АКН выявлены корреляционные связи между показателями пробы «АД при изотонической нагрузке» и «тестом Шелонга» и толщиной МЖП ($r=0,32$ и $r=-0,27$ соответственно, $p<0,05$), АД при изотонической нагрузке» и ИММЛЖ ($r=-0,32$ соответственно, $p<0,05$), а также тестом Шелонга и «АД при изотонической нагрузке» и КДР ($r=-0,34$ и $r=0,28$ соответствен-

но, $p < 0,05$), тестом Шелонга и «АД при изотонической нагрузке» и ОТС ($r = 0,35$ и $r = -0,31$ соответственно, $p < 0,05$), что согласуется с данными исследования Felício J.S., et al. (2010) [169], который продемонстрировал, что автономные кардиальные тесты у пациентов с СД 2 типа могут коррелировать с массой миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией даже при нормальном артериальном давлении и отсутствии гипертрофии левого желудочка. В группе пациентов с ХСН +МС/СД 2 типа без АКН подобных корреляционных связей отмечено не было.

Таблица 3.2.3 - Структурно – функциональные параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом в зависимости о присутствия автономной кардиальной нейропатии

| Параметр | ХСН+СД с АКН (n=60) | ХСН+СД без АКН (n=30) |
|----------------------------|------------------------|--------------------------|
| ФВ, % | 55,5% ± 5,9 | 57% ± 2,7 |
| ТЗСЛЖ, мм | 11,1 ± 1,41 | 11,23 ± 0,56 |
| МЖП, мм | 10,45 ± 1,8 | 10,57 ± 2,2 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 157,24 ± 5,62* | 142,35 ± 4,76 |
| КСР ЛЖ, мм | 39,15 ± 3,53 | 37,43 ± 2,23 |
| КДР ЛЖ, мм | 54,87 ± 6,18 | 53,7 ± 2,25 |
| IVRT, мс | 129,6 ± 10,39 | 129,3 ± 5,81 |
| Е/А | 1,27 ± 0,22 | 1,27 ± 0,04 |
| DT, мс | 220,57 ± 11,38 | 215,5 ± 4,78 |
| ОТС, % | 39,77 ± 9,3 | 40,8 ± 5,7 |

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

Результаты регрессионного анализа указывают на наличие наиболее тесной взаимосвязи между развитием синдрома гипертрофии ЛЖ у пациентов с ХСН с нарушениями углеводного обмена и показателями синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции ($ИММЛЖ = 64,8804 - 0,34116 * SDNNc + 0,8412 * LF_c + 0,55227 * VLF_n + 0,56237 * VLF_c - 1,32571 * LF/HF_n$; $R^2 = 0,163455$); уровня глюкозы ($ИММЛЖ = 102,5031 + 7,6172 * \text{глю}$; $R^2 = 0,09155$); индекса НОМА

(ИММЛЖ=136,5560+2,1305* индексНОМА, $R^2 = 0,0274$); уровня МДА (ИММЛЖ=61,73637+9,597072*МДА, $R^2 = 0,1177$); синдрома липотоксичности (ИММЛЖ=137,0323+9,247*ТГ, $R^2 = 0,05029$); показателя МАУ (ИММЛЖ=124,0966+0,0826*МАУ, $R^2=0,093665$); индекса стеатоза печени (ИММЛЖ=111,3184+0,7696* ИСП, $R^2=0,07663$).

Хроническая сердечная недостаточность приводит к изменению геометрии ЛЖ, а тип ремоделирования ЛЖ имеет прогностическое значение для пациента [66, 91]. Во всех группах в ряде случаев гипертрофия левого желудочка сопровождалась его ремоделированием. В исследовании среди обследуемых пациентов обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ (рис.3.2.1) с преобладанием наиболее неблагоприятных типов – эксцентрической и концентрической. В группе больных с ХСН и МС с НУО частота встречаемости эксцентрической гипертрофии левого желудочка составила 40% vs 30% - в группе ХСН+ МС без НУО, 33,8% у пациентов с ХСН и МС/СД и 18% в группе «изолированной» ХСН ($p<0,1$). Суммарное количество неблагоприятных типов ремоделирования ЭГ и КГ составило в группе больных с ХСН и МС без НУО - 76%, ХСН и МС с НУО - 66% vs 61% в группе ХСН. Среди лиц с сопутствующим СД этот показатель увеличился до 78,6% ($p<0,05$). Обращает на себя внимание малый процент больных с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ: 16% в группе больных с ХСН+МС без НУО; 12% в группе больных с ХСН+МС с НУО vs 14% в контрольной группе ($p>0,05$). Достоверно меньше и количество больных с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ было и в группе больных с ХСН и СД: 5,7% vs 14% в контрольной группе ($p<0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных с ХСН+СД и наличием признаков автономной кардиальной нейропатии пациенты с нормальной геометрией сердца отсутствовали. В проведенном исследовании отмечена статистически значимая зависимость частоты встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ в III-й группе больных с ХСН +СД с наличием автономной кардиальной нейропатии. У больных с клиническими признаками АКН в 38,33% отмечена КГ ЛЖ, а в 61, 67% ЭГ ЛЖ vs 33,3% и 66,67% соответственно у больных без АКН ($p<0,05$). Отмечены статистически значимые корреляционные

связи между частотой встречаемости ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ в группе больных с ХСН+СД и АКН и КДР ЛЖ ($r = -0,95$, $p < 0,05$).

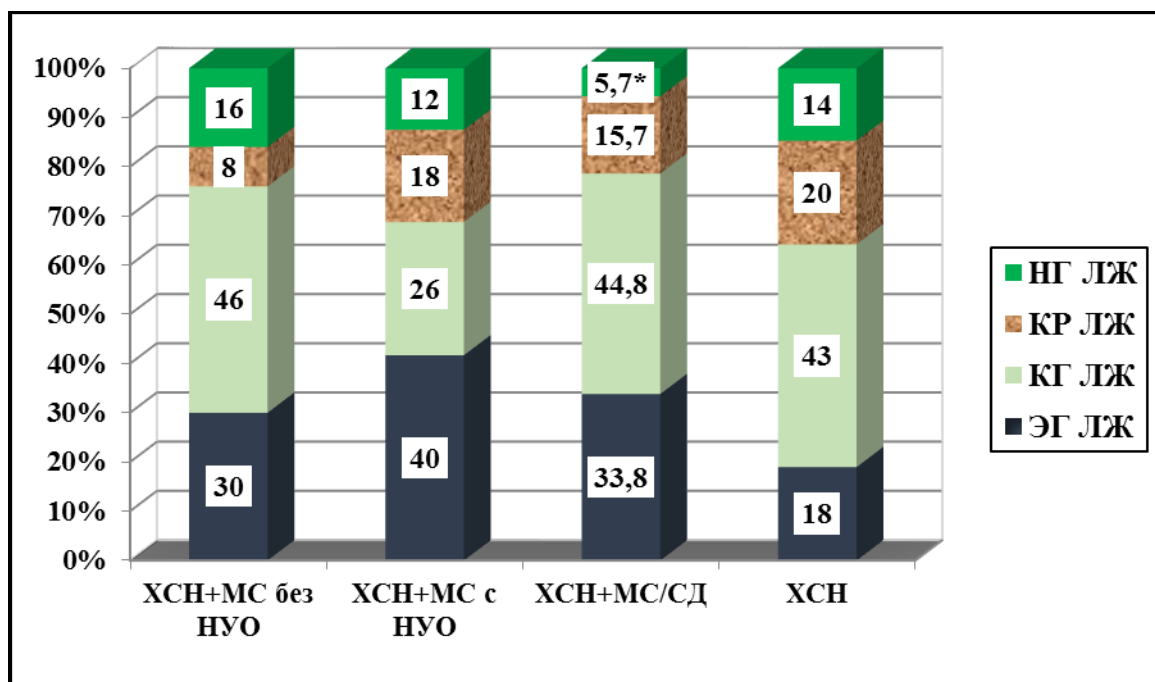


Рис. 3.2.1. Частота выявления типов ремоделирования ЛЖ в исследуемых группах пациентов. Примечание: КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка. * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Для оценки влияния тяжести АКН на формирование структурных нарушений ЛЖ по результатам стандартных проб Ewing больные с ХСН и СД были дополнительно разделены на следующие группы, в зависимости от тяжести АКН: начальная АКН, средней тяжести АКН, тяжелая АКН, атипичная форма [257]. Выделенные группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и степени компенсации углеводного обмена. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с различной степенью тяжести АКН представлена на рисунке 3.2.2. Полученные данные свидетельствуют о нарастании частоты встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ по мере утяжеления вегетативных нарушений (37,5% vs 54,8% при начальной и средней тяжести АКН и тяжелой АКН ($p < 0,05$)).

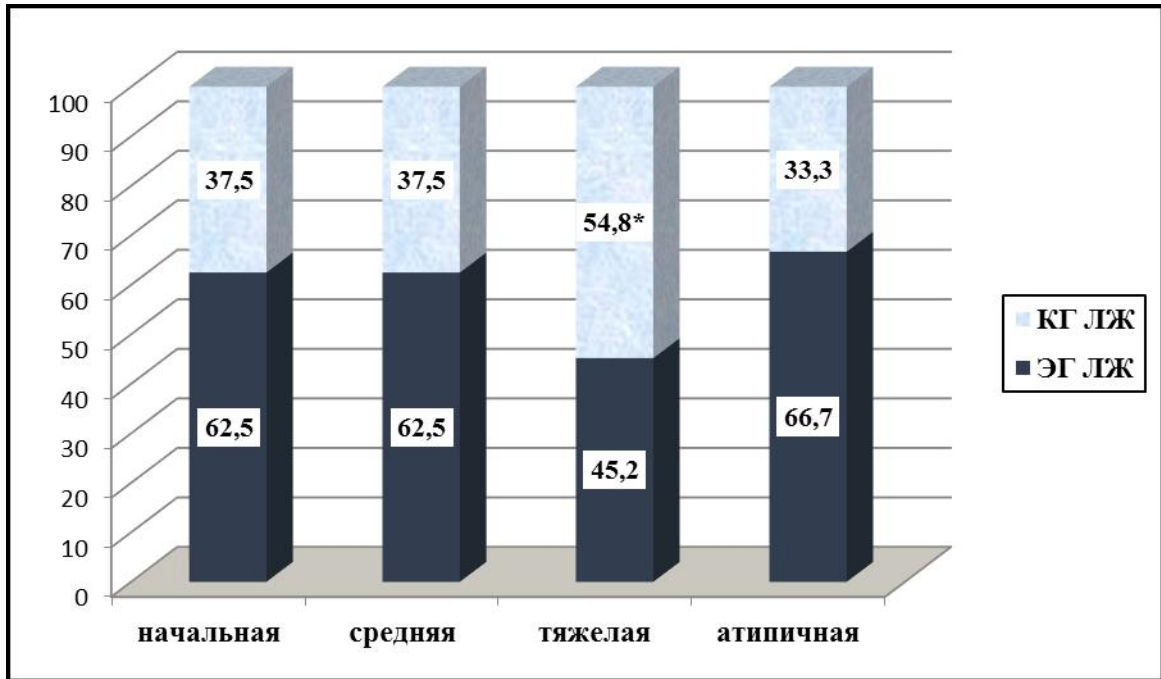


Рис. 3.2.2. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с ХСН и СД 2 типа с различной выраженностью вегетативных нарушений (степень тяжести АКН). Примечание: Примечание: КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

По данным проведенного непараметрического корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь между типом ремоделирования ЛЖ и индексом стеатоза печени ($r=0,28$, $p=0,031$) и уровнем СРБ ($r=-0,33$, $p=0,02$).

Изменение геометрии ЛЖ может быть следствием утраты части функционирующего миокарда после перенесенного инфаркта [66]. Однако более высокая частота встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования у больных с сопутствующим МС объясняется взаимоотношающим влиянием его компонентов на процессы формирования структурных изменений в миокарде левого желудочка. Дополнительный негативный вклад могут вносить ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, которые оказывают стимулирующий эффект по отношению к кардиомиоцитам и при этом способствуют росту фибробластов.

Гипертрофия миокарда, сопряженная с ростом интерстициального компонента на начальных этапах носит адаптивный характер, однако со временем становится патологической и приводит не только к формированию различных типов ремоделирования ЛЖ, но и к нарушению диастолической растяжимости миокарда [193,620]. Нарушения диастолической функции сердца были выявлены у пациентов всех групп (рисунок 3.2.3). В группе больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО диастолическая дисфункция I стадии (замедленной релаксации) была зарегистрирована у 83,3% и 80,3% пациентов соответственно, ДД II стадии (псевдонормальный тип) – у 14,2% и 18,3% соответственно, ДД III стадии (рестриктивный тип) – у 2,4% и 1,4% больных соответственно.

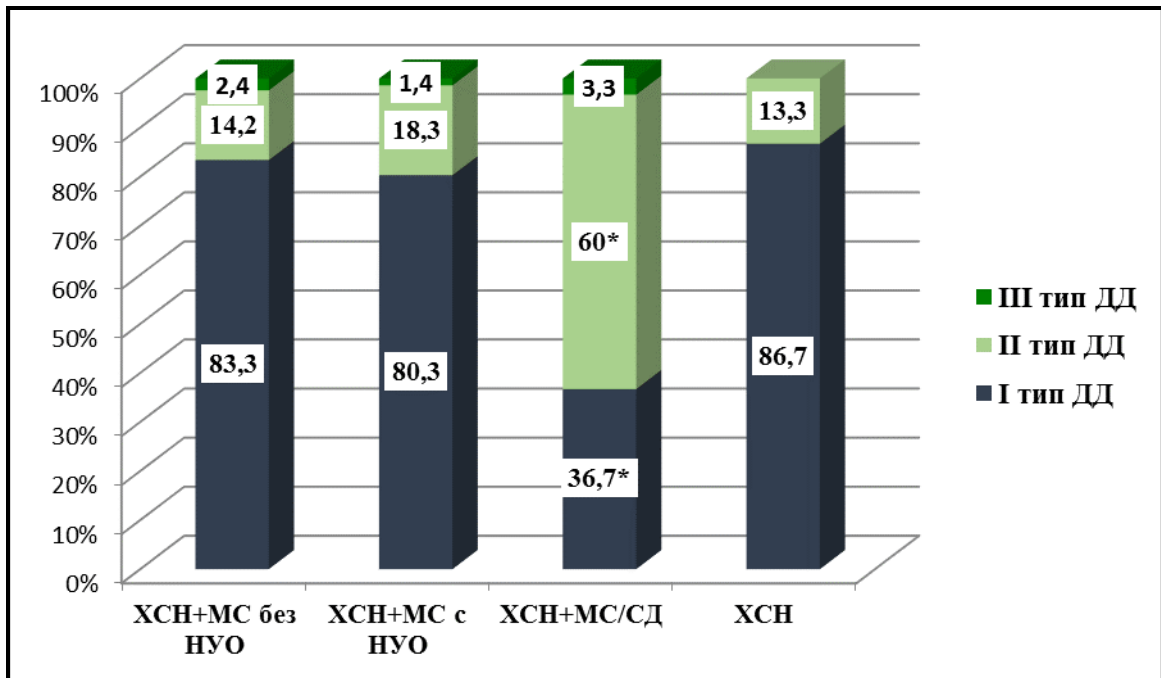


Рис. 3.2.3. Частота выявления стадий диастолической дисфункции ЛЖ в исследуемых группах пациентов. Примечание: ДД – диастолическая дисфункция; * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

В группе пациентов с ХСН+СД диастолическая дисфункция ЛЖ была также выявлена в 100% случаев, что согласуется с литературными данными, свидетельствующими о высокой частоте встречаемости ДД у пациентов с СД 2 типа [210], даже в отсутствии артериальной гипертензии и ИБС [486]. Обращает на себя внимание, что в третьей группе пациентов статистически значимо увеличился про-

цент больных со II стадией ДД до 60% за счет снижения процента больных с нарушениями релаксации (36,7%, $p < 0,05$).

При этом частота встречаемости того или иного типа ДД ЛЖ у пациентов с ХСН + СД статистически значимо зависела от наличия АКН: нарушения релаксации были отмечены у 51,7% больных vs 60% больных с ХСН+ МС/СД без АКН ($p < 0,05$), псевдонормальный тип ДД ЛЖ у 43,3% vs 36,7% соответственно ($p < 0,1$). Рестриктивный тип ДД ЛЖ встречался во всех группах обследуемых пациентов. Следует отметить, что последняя имеет наихудший прогноз у больных ХСН и является предиктором сердечно - сосудистой смертности [623]. Кроме того, по данным ряда исследований рестриктивный тип диастолической дисфункции у больных ХСН ассоциируется со снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением показателей качества жизни. Таким образом, выявление рестриктивного типа ДД у пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена может свидетельствовать о более тяжелом течении ХСН у данной категории больных [121]. По данным литературы наличие ДД и тип ДД коррелирует с числом компонентов МС [330, 364, 372, 416]. В проведенном исследовании в группах больных с ХСН и МС - без НУО, с НУО и СД статически значимые корреляции были найдены между числом компонентов МС и типом ДД ($p < 0,0001$). Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ХСН + МС и I стадией ДД - 29,4% имели три компонента МС, 62,8% - 4 компонента МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена) и 17,6% - 5 компонентов МС. В группе пациентов с ХСН/МС с псевдонормальной стадией ДД - 7,7% имели три компонента МС, 38,5% - 4 компонента и 53,8% все пять признаков МС. Наконец, рестриктивный тип ДД ассоциировался с большим количеством пациентов, имеющих пять компонентов МС - 66,7%; 33,3% имели четыре компонента МС, тогда как пациентов с тремя признаками МС и 3 стадией ДД выявлено не было.

Ранее проведенные исследования показали, что абдоминальное ожирение оказывает влияние на структурно - функциональное состояние сердца за счет диспропорционального повышения сердечного выброса, стимулированного адре-

нергическими влияниями, а также косвенно за счет повышением массы левого желудочка [264, 316, 549].

Нарушения вегетативной регуляции сердца является одним из факторов, влияющих на развитие ДД у больных СД 2 типа, даже в отсутствии сердечно – сосудистой патологии [476], что нашло подтверждение в проведенном исследовании в наличии корреляционных взаимосвязей в группе больных с ХСН и МС без НУО между типом ДД&HF_л ($r=-0,39$, $p=0,03$); ДД&LF/HF_с ($r=0,42$, $p=0,02$); ДД&IC_л ($r=0,39$, $p=0,038$).

В группе пациентов с ХСН и МС с НУО отмечены корреляционные взаимосвязи между типом ДД и частотным показателем LF_л ($r=0,49$; $p=0,005$) и отношением вагосимпатической регуляции LF/HF_л ($r=0,47$; $p=0,008$).

В группе пациентов с ХСН и СД отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между ДД&SDNN ($\gamma=0,28$, $p=0,011$); ДД&IC ($\gamma=-0,22$, $p=0,028$); ДД&TP ($\gamma=0,22$, $p=0,02$); ДД&HF ($\gamma=0,21$, $p=0,03$); ДД&LF ($\gamma=-0,21$, $p=0,03$).

По данным литературы одним из факторов, определяющих высокую частоту формирования ДД у больных с МС, может являться наличие у этой категории пациентов неалкогольной жировой болезни печени [321]. В проведенном исследовании обращает на себя внимание факт того, что все пациенты с ХСН и МС с ультразвуковыми признаками стеатоза печени имели статистически значимое снижение показателя E/A – $1,0 \pm 0,3$ vs $1,76 \pm 0,8$; $p < 0,0001$ в группе больных с ХСН и МС без ультразвуковых признаков стеатоза печени, а тип ДД коррелировал с активностью ГГТП в группе больных с ХСН и МС с НТГ ($r=0,42$; $p=0,018$) и ХСН с МС/СД ($r=0,29$; $p=0,02$).

Проведенный анализ взаимосвязей между показателями ДД и функциональным состоянием почек продемонстрировал в группе больных с ХСН и СД статистически значимые корреляционные кардиоренальные взаимосвязи между E/A и уровнем креатинина и СКФ ($r = - 0,67$, $p < 0, 05$; $r=0,3$, , $p < 0, 05$ соответственно), МАУ ($r=0,4$, $p < 0, 05$).

По данным литературы развитие ДД при ожирении и диабетическом поражении сердца может быть опосредовано по данным экспериментальных исследований накоплением липидов в сердечной мышце [191, 218, 523]. В проведенном исследовании корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи в группе больных с ХСН и МС без НТГ между соотношением Е/А и уровнем общего холестерина ($r=0,49$, $p<0,05$), низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности ($r=0,43$, $p<0,05$); в группе пациентов с ХСН и СД – Е/А и уровнем ТГ ($r=-0,64$, $p<0,05$), низким содержанием ХС ЛПВП ($r=0,33$, $p<0,05$), а также IVRT и холестерином липопротеинов низкой плотности ($r=-0,40$, $p<0,05$). Тип ДД в этой группе больных коррелировал с уровнем ТГ ($r=0,48$; $p=0,0076$). Полученные результаты созвучны данным Khan A.R. et al (2008) [364] и de las Fuentes L. et al., (2007) [416], которые продемонстрировали роль гипертриглицеридемии в формировании ДД у пациентов с МС.

По данным литературы одним из патогенетических факторов, способствующих формированию ДД, может являться оксидативный стресс, в том числе и у больных с МС и СД [373, 620]. В проведенном исследовании отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между типом ДД и уровнем МДА ($r=0,32$; $p=0,012$), активностью СОД ($r=0,35$; $p=0,0055$) и каталазы эритроцитов ($r=-0,41$; $p=0,001$) в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Одним из патогенетических механизмов, участвующих в формировании ДД у больных СД 2 типа является активация хронического системного воспаления [187, 258]. По результатам проведенного исследования отмечена корреляционная связь между Е/А и уровнем интерлейкина – 6 ($r=0,46$, $p<0,05$) в группе больных с ХСН и СД. Корреляционных взаимосвязей между типом ДД и показателями выраженности хронического системного воспаления ни в одной из обследуемых групп найдено не было.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что при сочетании ХСН ишемического генеза с МС и нарушениями углеводного обмена по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН имеют место клинические и структурно - функциональные особенности сердца, достоверно увеличивается

распространенность диастолической дисфункции, чаще выявляются неблагоприятные типы ремоделирования (эксцентрическая и концентрическая гипертрофия) ЛЖ. Установлено статистически более выраженное снижение качества жизни пациентов с ХСН и СД 2 типа по данным Миннесотского опросника.

Выявленные особенности структурно – функционального состояния сердца статистически значимо коррелируют с проявлениями глюкозо – и липотоксичности, симпатической дисрегуляции, инсулинорезистентности, окислительного стресса, а также функциональным состоянием почек и печени.

3.3. Особенности показателей variability сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

Анализ данных variability сердечного ритма показал, что во всех группах пациентов выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN), что свидетельствует о наличии вегетативной дисфункции и является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН (таблица 3.3.1) [6].

В группе больных с ХСН и МС без НУО средние значения SDNN при проведении ортостатической пробы составили $34,2 \pm 14,3$ мс; ХСН и МС с НУО $36,0 \pm 15,5$ мс; ХСН и СД – $40,54 \pm 9,33$ мс, группе контроля этот показатель был равен $41,54 \pm 10,53$ мс ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание большее количество больных со средними значениями SDNN < 50 мс во всех группах больных с ХСН и МС vs «изолированной» ХСН.

Статистически значимо чаще низкие показатели SDNN были отмечены у пациентов с ХСН и СД с АКН - у 65 % больных vs 46,67 % больных без АКН ($p < 0,05$), что указывает на более значимое повышение активности симпатического отдела ВНС у больных с ХСН и АКН [9] (таб. 3.3.2).

Таблица 3.3.1 - Показатели variability ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью в исследуемых группах

| Параметр | I группа ХСН+МС без НУО | II группа ХСН+МС+ НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|--|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| SDNN, мс | | | | |
| лежа | $37,0 \pm 15,8$ | $40,9 \pm 16,2$ | $42,83 \pm 7,28$ | $43,23 \pm 8,57$ |
| стоя | $34,2 \pm 14,3$ | $36,0 \pm 15,5$ | $40,54 \pm 9,33$ | $41,54 \pm 10,53$ |
| Процент б-х с SDNN < 50 мс | | | | |
| лежа | 78 | $63^{1,2}$ | 86,7 | 69* |
| стоя | 86,7 | $69^{1,2}$ | 78 | 63* |

| Продолжение таблицы 3.3.1. | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------|
| SI, у.е | | | | |
| лежа | 314,9±73,4 ^{1,3,4} | 361,5±112,6 ^{2,3} | 465,4±127,5 ^{3,4} | 410,0±102,9 |
| стоя | 354,7±129,4 | 385,8±147,4 ^{2,3,4} | 474,6±63,5 ^{3,4} | 446,2±95,1 |
| TP, мс ² | | | | |
| лежа | 1495,67±390,8 | 1475,2±272,7 | 1432,5±268,7 | 4614,2±657,9* |
| стоя | 1040,33±367,8 | 1402,5±364,9 | 1449,9±458,1 | 3481,5±772,6* |
| HF, % | | | | |
| лежа | 18,7±5,6 | 18,5±5,4 | 17,5±2,4 | 26,0 ±1,3* |
| стоя | 16,3±5,4 | 15,1±4,1 | 15,4±4,5 | 22,7±2,1* |
| LF, % | | | | |
| лежа | 37,8±14,2 | 37,3±13,9 | 42,8 ±2,0 | 44,9±1,0* |
| стоя | 37,6±16,6 | 37,3±16,8 | 42,3±3,2 | 44,8±1,1* |
| VLF, % | | | | |
| лежа | 37,3±4,2 | 34,7±3,8 | 54,5±5,74 | 42,7±4,32 |
| стоя | 39,3±3,8 | 38,5±4,3 | 61,2±4,68 | 47,8±5,21 |
| LF/HF | | | | |
| лежа | 2,43±1,59 ^{1,3} | 2,31±1,32 ^{2,3} | 2,5±0,8 | 1,73±0,4* |
| стоя | 2,61±1,54 ^{1,3} | 2,69±1,4 | 2,97±0,92 | 1,99±0,2* |
| IC, у.е. | | | | |
| лежа | 4,32±3,3 ^{1,3} | 4,69±3,82 ^{2,3} | 5,42±1,15 ^{3,4} | 3,71±1,3 |
| стоя | 5,06±1,6 | 5,06±1,7 | 5,42±1,11 | 5,3±1,5 |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} – различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3} – различия достоверны между I-й, II-й и III-й группами, все при p<0,05; * – различия достоверны между I-й, II-й, III-й и контрольной группами, все при p<0,05.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи между SDNN и МАУ (r = - 0,65; p <0,05 в группе больных с ХСН и МС без НУО; r = - 0,61; p <0,05 в группе больных с ХСН и МС с НУО). У пациентов с ХСН и МС/СД 2 типа установлена обратная корреляционная связь между SDNN и МАУ (r = - 0,65; p<0,05), а также выявлена средней силы корреляция между SDNN и СКФ (r=0,43, p<0,05). Кроме того, в первой группе больных отмечена отрицательная корреляционная связь между SDNN и ФВ (r=- 0,48, p<0,05), положительная корреляция между КСР (r=0,5, p<0,05) и КДР (r=0,48, p<0,05).

В группе пациентов с ХСН и МС без НУО выявлены статистически значимые взаимосвязи между SDNN и активностью ЩФ ($r=0,60$, $p<0,05$) и АЛТ ($r=0,52$; $p<0,05$); ХСН и МС с НУО - активностью ЩФ ($r=0,50$, $p <0,05$) и АЛТ ($r=0,53$, $p<0,05$) и АСТ ($r=0,41$, $p<0,05$).

Отмечена положительная корреляционная связь между SDNN и ХС ЛПНП ($r= 0,54$; $p<0,05$) в группе пациентов с ХСН и МС с НУО.

У всех больных, включенных в исследование, отмечено повышение SI индекса более 200 у.е. (как в покое, так и при выполнении ортостатической пробы), что свидетельствует о напряжении регуляторных систем, преобладании симпатикотонии и преобладании центрального контура регуляции над автономным [58]. В то же время, максимальное повышение индекса SI_л, было отмечено в группе больных с ХСН и СД: $465,4\pm 127,5$ vs $314,9\pm 73,4$ и $361,5\pm 112,6$ у.е в I-й и II-й группах соответственно (все $p <0,05$). В группе больных с «изолированной» ХСН этот показатель составил $410,0\pm 102,9$ у.е ($p_{I,III,IV} <0,05$; $p_{II,III} <0,05$; $p_{III-IV} <0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение напряжения регуляторных систем и высокая симпатикотония нарастает с присоединением СД 2 типа в группах пациентов с ХСН и МС.

Показатели общей мощности спектра ритмограммы TP при проведении активной ортостатической пробы (АОП) была значимо ниже во всех группах пациентов как с ХСН и МС, так и ХСН и СД 2 типа, что также может свидетельствовать о преобладании симпатической активности [76]. В группе больных с ХСН и МС без НУО значения TP (до проведения ортопробы) составили $1495,67\pm 390,76$ mc^2 ; у больных с ХСН и МС с НУО $1475,24\pm 272,65$ mc^2 , а у пациентов с ХСН и СД - $1432,49\pm 268,69$ mc^2 vs $4614,2\pm 657,9$ mc^2 с ХСН ($p<0,001$). Значимых различий между группами с ХСН и МС с различной степенью выраженности нарушений углеводного обмена получено не было, что согласуется с данными S. S. Park et al. [471], которые отмечают, что снижение ВРС опосредуется присутствием МС, присущими ему гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, а не степенью нарушения углеводного обмена.

По данным Луниной Е.Ю. и Петрухина И.С. (2012) [71] общая мощность спектра ритмограммы TP является ранним маркером автономной дисфункции у больных с СД и МС, что объясняется авторами как однонаправленные изменения вегетативного обеспечения деятельности сердечно – сосудистой системы при наличии АКН и МС. Показатели общей мощности спектра ритмограммы TP при проведении активной ортостатической пробы (АОП) была значимо ниже ($11600 \pm 280,3$ мс² в группе больных с ХСН и СД vs $2020 \pm 195,4$ мс² в группе больных с ХСН и СД без АКН, $p < 0,05$) (таб.3.3.2). Отмеченные изменения TP у больных с ХСН и МС могут иметь неблагоприятное влияние на течение ХСН, так как по данным литературы может приводить к изменению левожелудочкового скручивания.

Таблица 3.3.2 - Вариабельность ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом в зависимости от наличия автономной кардиальной нейропатии

| Показатель | ХСН+СД с АКН N=60 | ХСН+СД без АКН N=30 |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| SDNN, мс лежа/ стоя | 42,63 ± 9,29 / 40,12 ± 12,22 | 43,23 ± 8,43/ 41,4 ± 10,39 |
| SDNN<50, лежа/ стоя,% | 65,0/63,33* | 46,67/46,67 |
| IC, у.е. лежа/ стоя | 4,63 ± 0,32/ 5,91 ± 0,66 | 3,7 ± 0,37/ 5,4 ± 0,25 |
| SI, у.е. стоя / SI, у.е. лежа | 1,19 ± 0,12* | 1,28±0,17 |
| TP, мс ² лежа/ стоя | 1298 ± 294/ 1160 ± 284* | 1701 ± 110/ 2029 ± 195 |
| HF, лежа/ стоя,% | 26,17±0,6/ 21,58±0,6* | 26,83±0,5/ 23,84±0,7 |
| LF, лежа/ стоя,% | 44,8±1,1/ 44,96±1,1* | 42,57±1,3/ 43,95±0,6 |

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

При анализе данных спектральных составляющих у всех исследуемых пациентов было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF и низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF (таб. 3.3.1). В группе пациентов с ХСН и МС без НУО процентное содержание HF - составляющей спектра (маркера вагусных

влияний) до проведения АОП составило $18,7 \pm 5,6\%$; во второй группе – $18,5 \pm 5,4\%$, при сочетании ХСН и СД $17,5 \pm 2,4\%$ (все $p > 0,05$) vs $26,0 \pm 1,3$ в группе контроля (все $p < 0,05$). Процент LF (индикатора симпатических механизмов регуляции) среди больных с ХСН и метаболическим синдромом составил до проведения АОП $37,8 \pm 14,2\%$ в первой группе, $37,3 \pm 13,9\%$ - во второй; в группе больных с ХСН и СД - $42,8 \pm 2,0\%$ (различия между группами статистически незначимо) vs $44,9 \pm 1,0\%$ в группе больных с «изолированной» ХСН ($p < 0,05$). Отмечено достоверно более высокие показатели мощности в низкочастотном диапазоне LF стоя у пациентов с ХСН + СД и АКН ($44,5 \pm 1,4\%$ в основной группе vs $38,0 \pm 1,0\%$ в контрольной, $p < 0,05$). Отмечено повышение показателя отношения LF/HF компонентов спектра во всех группах пациентов с ХСН и МС, что, по мнению ряда авторов, отражает вагусно – симпатический баланс и свидетельствует о преобладании гиперсимпатикотонии [76]. Отношение LF/HFл компонентов спектра в первой группе было $2,43 \pm 1,59$, во второй и третьей – $2,31 \pm 1,32$ и $2,5 \pm 0,8$ соответственно ($p_{I,III}$ и $p_{II,IV} < 0,05$) в то время, как среди больных ХСН без МС этот показатель составил $1,73 \pm 0,4$ ($p_{I-III,IV} < 0,05$). Отмечено статистически значимое повышение коэффициента LF/HF в группе больных с ХСН и СД с АКН в сравнении с пациентами без проявления АКН (таб. 3.3.2).

У всех, включенных в исследования, выявлено высокое значение индекса централизации (IC), что свидетельствует о преобладании центральной регуляции над автономной и высоком напряжении регуляторных систем организма у данной категории больных. Однако отмеченные нарушения были более выражены в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа - $5,42 \pm 1,15$ vs $3,71 \pm 1,3$ у.е. в группе больных с ХСН ($p < 0,05$). Во второй и третьей группе IC был также статистически значимо выше более $2,5$ у.е, но различия между этими группами и группой ХСН не достигли критерия достоверности - $4,32 \pm 3,3$ и $4,69 \pm 3,82$ в 1-й и 2-й группах соответственно vs $3,71 \pm 1,3$ у.е. в группе больных с ХСН ($p > 0,05$). Однако отмечалась статистически значимая разница ICл между группами ХСН и МС без НУО, ХСН и МС с НУО и ХСН и СД соответственно.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых связей между IC и уровнем ХС ЛПНП ($r=0,42$, $p<0,05$), LF и LF/HF и ХС ЛПВП ($r=0,42$, и $r=0,47$ соответственно, $p<0,05$), VLF и СРБ ($r=-0,44$, $p<0,05$); HF и ДК ($r=-0,42$, $p<0,05$); LF и VLF и активностью Кат ($r=-0,43$, и $r=0,69$ соответственно, $p<0,05$); SI и активностью СОД эритроцитов ($r=-0,42$, $p<0,05$).

У пациентов II группы - ХСН и МС с НУО количество статистически значимых корреляционных взаимосвязей нарастает и охватывает большее количество показателей, отражающих нарушения автономной регуляции сердца и синдрома липотоксичности (SDNN и ОХС ($r=0,42$, $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r=0,50$, $p<0,05$); SI и ОХС ($r=-0,42$, $p<0,05$); LF и LF/HF и ТГ ($r=0,40$, и $r=0,40$, соответственно, $p<0,05$); LF/HF и ХС ЛПВП ($r=0,52$, $p<0,05$); IC и ХС ЛПВП ($r=0,49$, $p<0,05$)), окислительного стресса (LF и VLF – активность каталазы эритроцитов ($r=-0,50$, и $r=0,55$ соответственно, $p<0,05$); IC – активность СОД эритроцитов) ($r=-0,44$, $p<0,05$)), хронического системного воспаления (LF/HF и IC и уровень интерлейкина – 6 ($r=0,51$, и $r=0,61$ соответственно, $p<0,05$), инсулинорезистентности (IC и индекс НОМА ($r=0,54$, $p<0,05$)).

Полученные результаты созвучны данным, полученным Ramkumar Thiyaagarajan с соавторами (2012) [162], которые отметили, что при МС на стадии НУО возникает ассоциация между нарушенными автономными функциями сердца, гиперинсулинемией, ИР, окислительным стрессом, при этом каждый из патогенетических факторов оказывает взаимоотноотягивающее влияние, что приводит к прогрессированию метаболических нарушений и усилению автономной дисфункции.

В группе больных с ХСН и СД 2 типа отмечены множественные корреляционные связи, представленные в таблице 3.3.3.

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность показал, что исходно у всех больных ХСН и МС как с НУО, так и без НУО преобладал гиперсимпатикотонический тип, в отличие от группы контроля. В группе пациентов с ХСН и МС без НУО – 66% в группе больных с ХСН и МС с НУО - 64%; в третьей группе 66% vs 43,3% в группе контроля ($p<0,05$). На втором месте по частоте

встречаемости был нормальный тип вегетативной реактивности: по 24% в I и II –й группе, 27% в группе больных с ХСН и СД, что было достоверно ниже, чем среди пациентов с «изолированной» ХСН (43,3%). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность была представлена во всех группах практически у равного количества больных (10% и 12% в 1 и 2 группе соответственно, 7% в третьей vs 13,4 % в контрольной) (рисунок 3.3.1.).

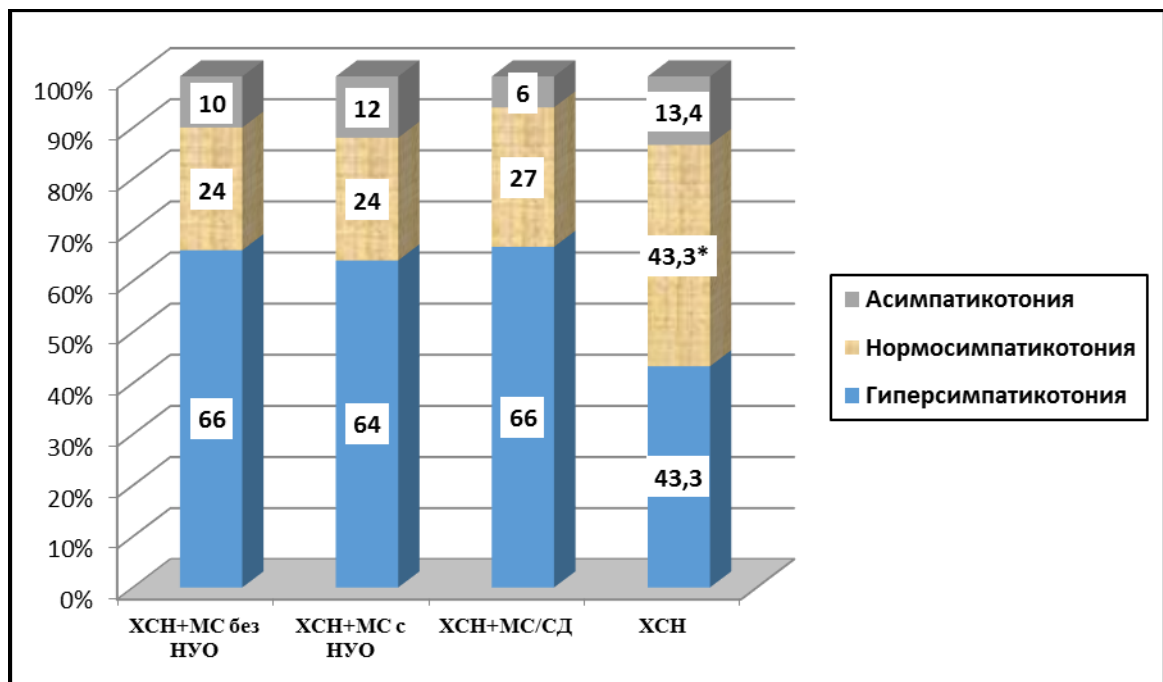


Рис. 3.3.1. Типы вегетативной реактивности у больных исследуемых групп.

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

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность в группе больных с ХСН и СД продемонстрировал, что при наличии АКН преобладает асимпатикотонический тип вегетативной реактивности (21,7% vs 13,3 % в группе без АКН). Нормальный тип вегетативной реактивности встречался в 35,5% в 46,7% случаев соответственно ($p > 0,05$); гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности был отмечен в 43,3% в группе больных с ХСН и МС/СД с АКН и в 40% в группе больных с ХСН и СД без АКН (разница между группами статистически не значима (рисунок 3.3.2.).

Таблица 3.3.3. -Корреляционные взаимосвязи между показателями вариабельности сердечного ритма и синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса в группе больных с ХСН и СД 2 типа.

| | ОХС, ммоль/л | ХС ЛПВП, ммоль/л | ХС ЛПНП, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | ИА | Инсулин, Ед/мл | Индекс НОМА | ДК,233 Нм, едА/мл | ДК, 278 Нм. | МДА, 452 Нм, ммоль/л | МДА, 532 Нм. | Кат Ег, мкмоль/Н ₂ О,/м л мин | СОД эритроци- тов, у.е./мкл | ИЛ -6 |
|------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------------|-------|-------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------------------|--------------------|--|--------------------------------|-------|
| IC _л , у.е. | | | | | | | | | | 0,22 | | -0,31 | -0,33 | |
| IC _с , у.е. | | | | | | | | | | | -0,34 | -0,25 | -0,23 | -0,22 |
| SI _л , у.е. | | -0,25 | | | | | | | | | -0,28 | | | |
| SI _с , у.е. | | -0,22 | | | | | | -0,27 | | -0,22 | -0,37 | | | |
| SI _{с/л} , у.е. | -0,31 | | | -0,22 | -0,30 | | | -0,65 | -0,57 | -0,66 | -0,67 | 0,56 | 0,48 | |
| TP _л , мс | | | | -0,32 | | 0,22 | 0,23 | -0,62 | -0,70 | -0,73 | -0,42 | 0,68 | 0,66 | |
| TP _с , мс | -0,37 | -0,23 | -0,23 | -0,28 | -0,37 | | 0,21 | -0,80 | -0,76 | -0,87 | -0,59 | 0,83 | 0,79 | |
| HF _л , % | -0,20 | | | -0,35 | -0,25 | 0,28 | 0,29 | -0,82 | -0,80 | -0,84 | -0,51 | 0,82 | 0,77 | |
| HF _с , % | -0,25 | | -0,28 | -0,48 | -0,25 | | 0,22 | -0,80 | -0,86 | -0,90 | -0,39 | 0,91 | 0,82 | -0,22 |
| LF ^л , % | 0,24 | | | 0,40 | 0,24 | | -0,14 | 0,64 | 0,71 | 0,73 | | -0,72 | -0,67 | |
| LF _с , % | 0,42 | | 0,27 | 0,37 | 0,42 | | -0,13 | 0,85 | 0,88 | 0,93 | 0,59 | -0,86 | -0,84 | |
| VLF _л , % | 0,32 | | 0,22 | 0,42 | 0,32 | -0,25 | -0,26 | 0,80 | 0,85 | 0,89 | 0,44 | -0,87 | -0,83 | |
| VLF _с , % | 0,28 | 0,23 | | 0,29 | 0,27 | -0,27 | -0,29 | 0,72 | 0,76 | 0,83 | 0,54 | -0,80 | -0,68 | |
| LF/HF _л , у.е. | 0,29 | 0,25 | | 0,23 | 0,27 | -0,26 | -0,28 | 0,74 | 0,74 | 0,85 | 0,68 | -0,78 | -0,74 | |
| LF/HF _с , у.е. | 0,33 | 0,23 | | 0,22 | 0,32 | -0,27 | -0,28 | 0,84 | 0,81 | 0,92 | 0,76 | -0,83 | -0,75 | |

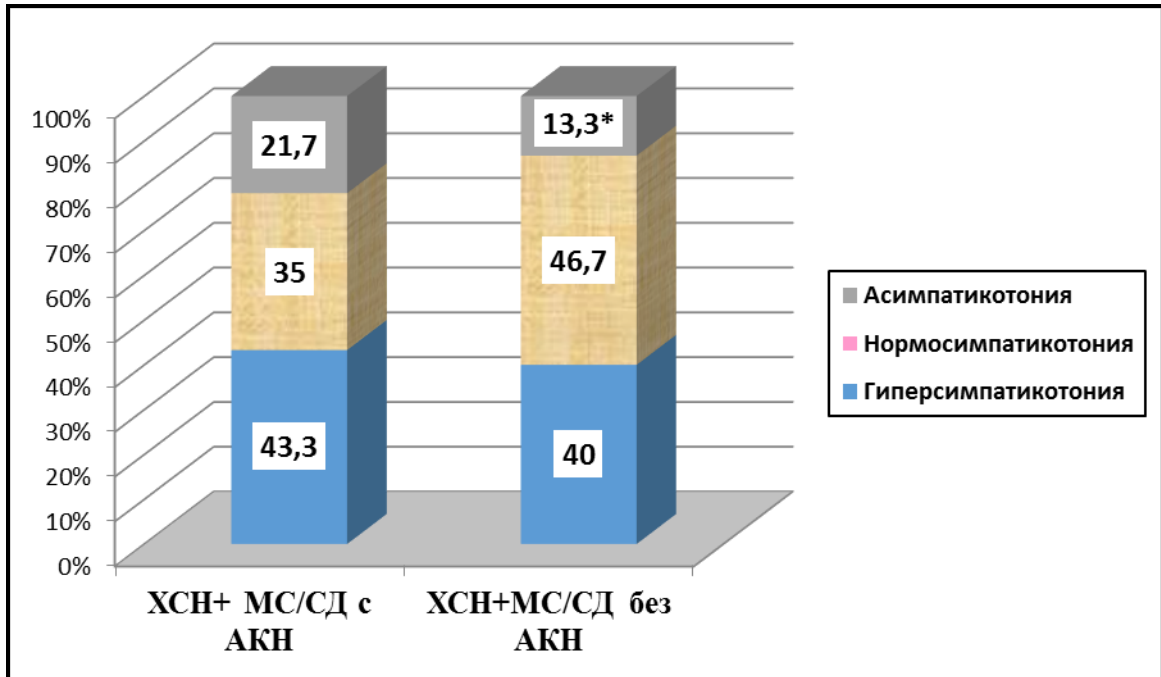


Рис. 3.3.2. Типы вегетативной реактивности у больных с ХСН и СД в зависимости от присутствия автономной кардиальной нейропатии. Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Таким образом, нарушения вегетативной регуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена имеют свои особенности, что, по данным временного и частотного анализа ВРС, проявляется снижением общей вариабельности ритма сердца (SDNN) и суммарной спектральной мощности (TP), нарушениями вагусно – симпатического баланса, что указывает на выраженное напряжение регуляторных систем организма и прогнозирует значимо больший процент сердечно-сосудистых осложнений. Нарушения вегетативной регуляции наиболее выражены в группе пациентов с ХСН и МС/СД с автономной кардиальной нейропатией.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи нарушений автономной регуляции и синдромов ЛТ, ИР, ОС, ХВ. Отмеченные нарушения вегетативной регуляции носят нарастающий характер по мере присоединения НУО и СД 2 типа.

3.4. Особенности функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

При оценке функционального состояния почек среди пациентов обследуемых групп были установлены следующие данные. Уровень креатинина крови у больных ХСН и МС без НУО составил $103,7 \pm 11,5$ мкмоль/л, в группе ХСН+МС/НУО – $108,2 \pm 8,6$ мкмоль/л, ХСН+ СД – $125,5 \pm 14,3$ мкмоль/л vs $93,9 \pm 15,6$ мкмоль/л в контрольной группе. Несмотря на то, что как в основных, так и в контрольной группе креатинин сыворотки крови достоверно не отличался от нормальных значений, повышенный уровень креатинина (креатинин крови >115 мкмоль/л для мужчин и >107 мкмоль/л для женщин) был выявлен у 19% и 21% пациентов первой и второй группы соответственно, в 30,8 % пациентов с ХСН+ СД ($p_{III} < 0,05$). В контрольной группе пациентов ХСН без МС гиперкреатининемия встречалась существенно реже – в 6,7% случаев ($p < 0,05$) (таблица 3.4.1).

СКФ, по сравнению с уровнем сывороточного креатинина, более чувствительный параметр, характеризующий фильтрационную функцию почек. Многими исследованиями выявлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к значительному ухудшению прогноза при ХСН [396,446].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более значимом уменьшении средних значений СКФ у больных ХСН с сопутствующим СД как по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН, так и ХСН и МС без НУО так и с НУО ($56,6 \pm 6,8$ мл/мин/1,73 м², vs $72,9 \pm 13,4$ мл/мин/1,73 м²; $64,3 \pm 24,8$ мл/мин/1,73 м²; $61,7 \pm 22,9$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p > 0,05$). Доля больных с клинически значимым снижением СКФ нарастала пропорционально утяжелению нарушений углеводного обмена: 24%, 42% и 74,8% в группе пациентов с ХСН и МС без НУО, с НУО и СД соответственно vs 20% в группе больных с ХСН без МС и нарушений углеводного обмена ($p < 0,05$) (рис. 3.4.1), что может

быть связано с тем, что все, включенные в исследование пациенты с ХСН и СД имели диабетическую нефропатию в стадии микроальбуминурии.

Таблица 3.4.1 - Показатели функционального состояния почек у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|--|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Креатинин крови, мкмоль/л | 103,7±11,5 ^{1,3,4} | 108,2± 8,6 ^{2,3,4} | 125,5±14,3 ^{3,4} | 93,9±15,6 |
| Доля больных с повышенным уровнем креати- нина крови (%) | 19 | 21 | 30,8 ^{1,2,3} | 6,7* |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² (по формуле MDRD) | 64,3±24,8 ^{1,3} | 61,7±22,9 ^{2,4} | 56,6±6,8 ^{3,4} | 72,9±13,4 |
| Доля больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²) (%) | 24 | 42 ^{1,2,4} | 74,8* | 20 |
| МАУ, мг/сут | 120,7±25,9 ^{1,3} | 124,4±24,4 ^{2,3} | 289,8±16,8 ^{3,4} | 123,7±25,4 |
| Доля больных с МАУ выше 100 мг/сут (%) | 53 | 57 | 100* | 36 |
| % больных с сохранным ФПР | 22 | 20 | 9* | 36,7 |
| % больных со сниженным ФПР | 45 | 45 | 44 | 33,3 |
| % больных с истощенным ФПР | 33 | 35 | 47 * | 36 |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} – различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3} – различия достоверны между I-й, II –й и III-й группами, все при p<0,05; * – различия достоверны между I-й, II –й и III-й и контрольной группами, все при p<0,05.

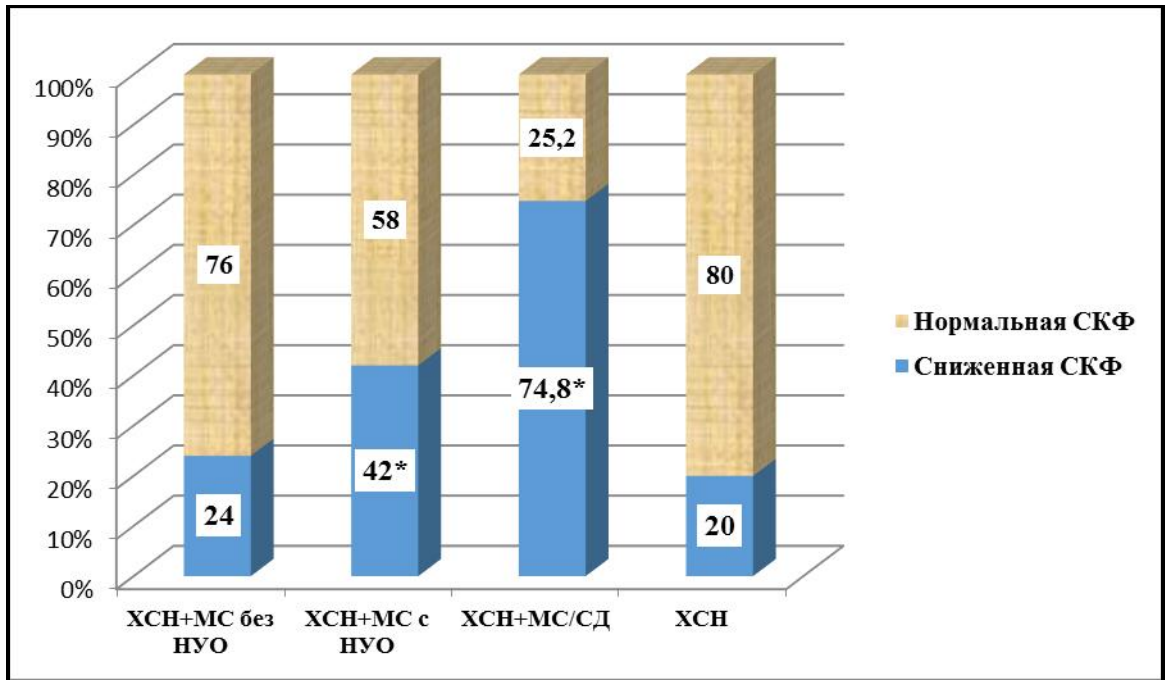


Рис. 3.4.1. Частота выявления сниженной фильтрационной функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) в обследуемых группах пациентов. Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Снижение СКФ коррелировало в группе больных с ХСН и МС без НУО с высокочастотной составляющей вариабельности сердечного ритма HF ($r=0,49$, $p < 0,05$), уровнем глюкозы крови натощак ($r=0,47$, $p < 0,05$), уровнем свободных жирных кислот ($r=0,47$, $p < 0,05$). У пациентов с ХСН и МС с НУО отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между СКФ и объемом талии ($r=-0,56$, $p < 0,05$), СЖК ($r=0,37$, $p < 0,05$). В группе пациентов с ХСН и СД выявлены достоверные разной силы и направленности корреляции между показателями индекса централизации и стресс индекса ВСР ($r=-0,23$, $p < 0,05$ и $r=0,22$, $p < 0,05$ соответственно), МДА ($r=0,32$, $p < 0,05$), а также активностью АСТ.

Результаты регрессионного анализа указывают на наличие наиболее тесной взаимосвязи между развитием клинически значимого снижения СКФ в группе пациентов с ХСН с нарушениями углеводного обмена и показателями оценки вариабельности сердечного ритма ($СКФ=95,96385-0,01917*SI_L-0,00528*TPc-1,14353*LF/HF_c-1,7606*IC_L$, $R^2=0,25039$); уровнем глюкозы крови натощак ($СКФ=103,1887-7,0596*глю$, $R^2=0,090558$); индексом НОМА ($СКФ=69,3932-$

1,3382*индексНОМА, $R^2=0,0176$); индексом атерогенности ($69,0409-2,885*ИА$, $R^2=0,06843$); показателями активности каталазы и супероксиддисмутазы ($134,9026-0,1159*Kат+0,3721*СОД$, $R^2=0,123738$); функционального состояния печени ($887988-0,19369*ГТП-0,40279*ИСП$, $R^2=0,0562$).

При распределении больных с различной величиной СКФ в зависимости от функционального класса ХСН, было выявлено, что нормальные значения СКФ у больных с ХСН и МС с НУО при ХСН I ФК отмечались в 88,4% случаев, при II ФК – в 68,3%, а при III ФК – в 46,2% ($p<0,05$) (рис. 3.4.2).

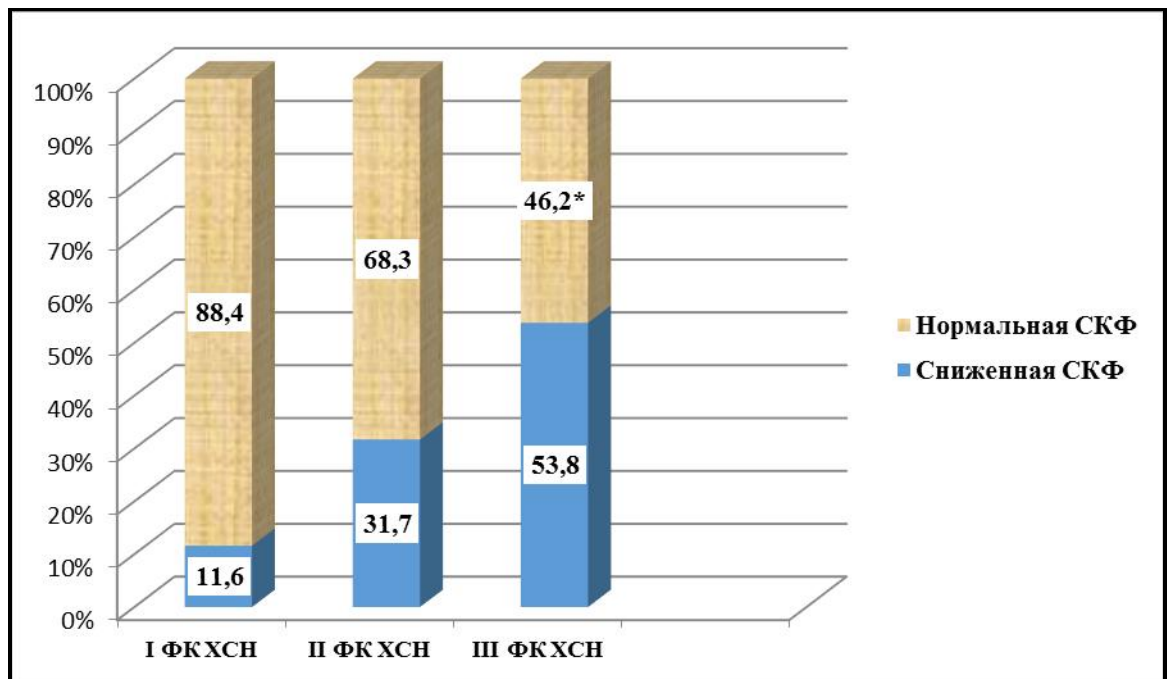


Рис.3.4.2. Частота выявления сниженной фильтрационной функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) в зависимости от ФК ХСН в группе пациентов с сопутствующим МС и нарушениями углеводного обмена.

Соответственно с утяжелением ФК ХСН среди пациентов с метаболическим синдромом с НУО был зарегистрирован рост количества больных со сниженной СКФ: ФК I – 11,6%, ФК II – 31,7%, ФК III – 53,8% ($p<0,05$).

У пациентов с ХСН и МС/СД частота выявления сниженной СКФ в зависимости от ФК ХСН составила соответственно при ФК I – 11,4%, ФК II – 30,4%, ФК III – 58,2% ($p<0,05$) (рис.3.4.3).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ среди пациентов с ХСН и МС с НУО ($r=0,722$, $p<0,05$) и ХСН и СД ($r=0,64$, $p<0,05$). Также была выявлена умеренной силы корреляционная связь между СКФ и систолической функцией сердца, которая показала, что снижение ФВ у пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН+МС/СД со снижением СКФ ($r=0,733$, $p <0,05$ и $r=0,65$, $p<0,05$).

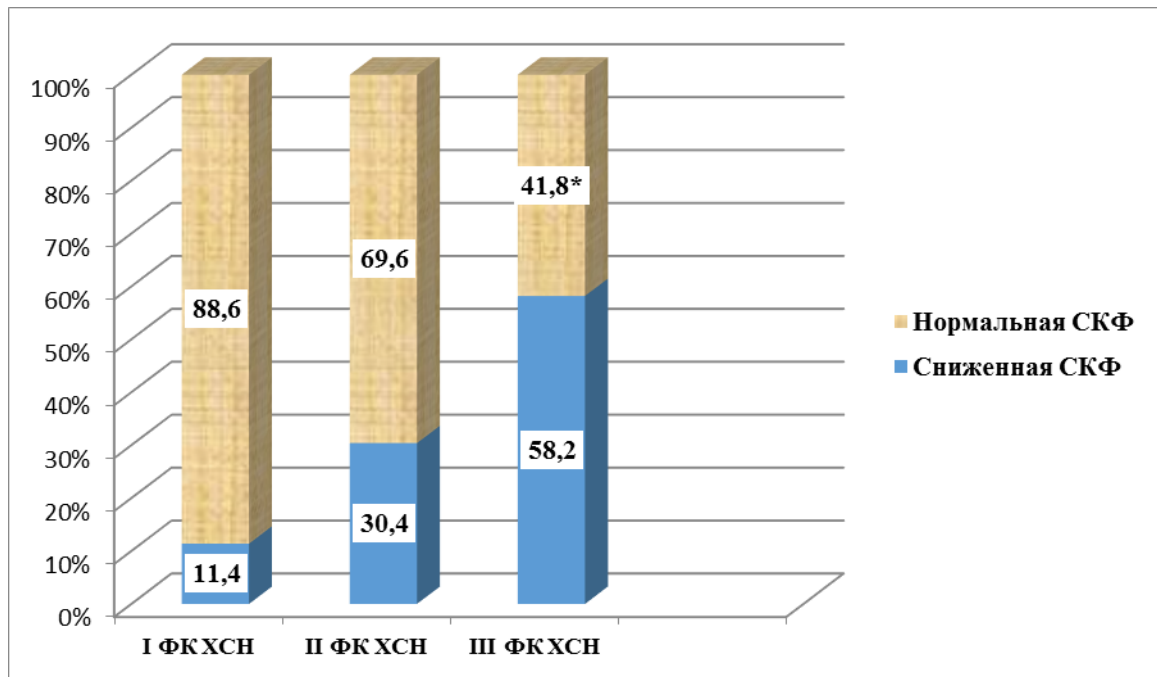


Рис.3.4.3. Частота выявления сниженной фильтрационной функции почек (СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м²) в зависимости от ФК ХСН в группе пациентов с сопутствующим МС и сахарным диабетом 2 типа.

Основные показатели, отражающие функциональное состояние почек у больных ХСН и МС и нарушениями углеводного обмена оказались взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что также свидетельствует о существовании кардиоренального континуума.

В группе пациентов с ХСН и МС без НУО наиболее статистически значимо высокие уровни креатинина выявлены среди больных с ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ: $107,3 \pm 10,4$ и $116,4$ мкмоль/л соответственно; в отличие от подгруппы пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, где средний уровень креатинина составил $74,2 \pm 16,4$ мкмоль/л. Доля больных с повышенным уровнем креатинина крови составила 50% среди пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ и 100% среди

пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ, в то время как у всех пациентов с ХСН с НГ ЛЖ концентрация сывороточного креатинина не превышала нормальные значения. При оценке значений СКФ у больных ХСН наименьшие показатели зарегистрированы в подгруппе с КГ ЛЖ (52,6 мл/мин/1,73 м²), где доля больных со сниженной СКФ составила 100%. Среди пациентов с ХСН с НГ ЛЖ средние значения СКФ составили 84,3 мл/мин/1,73 м², а снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² определялось только у 20% больных (таб.3.4.2).

Таблица 3.4.2 - Влияние типа ремоделирования левого желудочка на показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом без нарушений углеводного обмена

| Показатель | НГ (n=4) | КР (n=16) | ЭГ (n=5) | КГ (n=4) |
|--|-----------|------------|-------------------------|-----------|
| Креатинин крови, мкмоль/л | 78,3±19,6 | 95,7±7,2 | 108,3±10,4 [#] | 117,0±6,8 |
| Доля больных с повышенным уровнем креатинина крови (%) | 0 | 0 | 50* | 100* |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 84,3±15,2 | 72,5±14,6 | 68,3±9,7 | 52,6 |
| Доля больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²) (%) | 20 | 28,6 | 50* | 100* |
| Доля больных с сохранным ФПР (%) | 45 | 28,6 | 0* | 0* |
| Доля больных со сниженным ФПР (%) | 30 | 42,9 | 50* | 0* |
| Доля больных с истощенным ФПР (%) | 25 | 28,6 | 50* | 100* |
| МАУ, мг/сут | 98,6±15,4 | 122,5±10,6 | 130,4±14,7 [#] | 139,6 |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГЛЖ при $p < 0,05$. [#] - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГ ЛЖ при $p < 0,1$.

Выявленная у больных ХСН взаимосвязь нарушения функционального состояния почек с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ была достоверна и для пациентов с ХСН и МС с НУО (табл. 3.4.3). Максимально высокий уровень сывороточного креатинина был в подгруппе больных ХСН и МС с КГ ЛЖ - $122,4 \pm 13,8$ мкмоль/л, далее этот показатель постепенно снижался до значений $117,2 \pm 10,6$ и $106,3 \pm 12,2$ мкмоль/л среди пациентов с ЭГ и КР ЛЖ соответственно, достигая уровня $92,6 \pm 7,8$ мкмоль/л при нормальной геометрии ЛЖ.

Таблица 3.4.3 - Влияние типа ремоделирования левого желудочка на показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена

| Показатель | НГ (n=6) | КР (n=6) | ЭГ (n=20) | КГ (n=18) |
|--|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| Креатинин крови, мкмоль/л | $92,6 \pm 7,8$ | $106,3 \pm 12,2$ | $117,2 \pm 10,6^{\#}$ | $122,4 \pm 13,8^{\#}$ |
| Доля больных с повышенным уровнем креатинина крови (%) | 10,7 | 22,2 | 38,5* | 50* |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | $83,7 \pm 24,5$ | $70,4 \pm 12,7$ | $65,8 \pm 13,2$ | $58,3 \pm 7,8^{\#}$ |
| Доля больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²) (%) | 26,8 | 33,3 | 38,5 | 75 [#] |
| Доля больных с сохранным ФПР (%) | 46,4 | 26* | 7,6* | 0* |
| Доля больных со сниженным ФПР (%) | 32,2 | 37 | 46,2 | 25 |
| Доля больных с истощенным ФПР (%) | 21,4 | 37* | 46,2* | 75* |
| МАУ, мг/сут | $102,3 \pm 11,7$ | $128,2 \pm 15,4$ | $133,6 \pm 12,3^{\#}$ | $148,3 \pm 10,7^*$ |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГЛЖ при $p < 0,05$; [#] - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГЛЖ при $p < 0,1$.

Наиболее выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации было выявлено среди больных ХСН и МС с ЭГ и КГ ЛЖ: $75,8 \pm 13,2$ и $67,3 \pm 17,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, в отличие от группы пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, где средние значения СКФ составили $93,7 \pm 14,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

Проведенный больными с ХСН и СД анализ выявил, что ЭГ и КГ ЛЖ также сопровождаются более выраженным ухудшением клубочковых функций нефрона (таб. 3.4.4.). Уровень сывороточного креатинина был минимален у больных с НГ, несколько выше у больных с КР, еще выше у больных с ЭГ и наиболее высок у больных с КГ. СКФ также отличалась у больных с разным типом геометрии ЛЖ. При НГ и КР средние значения СКФ находились в пределах нормы. При ЭГ и КГ средние значения СКФ оказались ниже нормальных показателей (таб. 3.4.4).

Таблица 3.4.4 - Влияние типа ремоделирования левого желудочка на показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Показатель | НГ (n=12) | КР (n=33) | ЭГ (n=71) | КГ (n=96) |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Креатинин крови, мкмоль/л | $89,2 \pm 6,4$ | $102,9 \pm 16,3$ | $114,8 \pm 17,2$ | $126,9 \pm 18,3^{\#}$ |
| % больных с повышенным креатинином крови | 0 | 11,7* | 17,0* | 25,3* |
| СКФ, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ | $99,6 \pm 12,2$ | $84,3 \pm 15,8$ | $71,7 \pm 14,6$ | $68,9 \pm 16,5^{\#}$ |
| % больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) | 0 | 12 | 19,4* | 22,1* |
| % больных с истощенным ФПР | 0 | 20* | 49,8* | 55,3* |
| МАУ, мг/сут | $77,8 \pm 10,4$ | $173,7 \pm 16,9^*$ | $214,3 \pm 17,1^*$ | $228,5 \pm 15,2^*$ |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГЛЖ при $p < 0,05$; $\#$ - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГЛЖ при $p < 0,1$.

Изучение ФПР демонстрирует, в какой степени почка в состоянии увеличить СКФ в ответ на стимуляцию. Сравнительное изучение ФПР среди больных ХСН и МС во всех группах подтверждает негативное воздействие метаболиче-

ского синдрома на функциональное состояние почек. Сохранный ФПР вывлен у 36,7% пациентов контрольной группы, в то время как во всех группах пациентов с ХСН и МС сохранный ФПР диагностировали у меньшего количества больных ($p < 0,1$) (рис.3.4.4). Отсутствие увеличения СКФ в ответ на стимуляцию белком (т.е. сниженный ФПР) встречался у 45% больных ХСН и МС как без НУО, так и с НУО vs 33,3%, но различия между группами не достигли статистической достоверности.

У 33% пациентов с ХСН и МС без НУО и 35% с НУО обнаружен истощенный ФПР, т.е. у них в ответ на белковую стимуляцию не только не происходил прирост СКФ, но и наблюдалось ее уменьшение. Суммарно сниженный и истощенный ФПР отмечен у 78% больных I-й группы, 80% - II-й группы vs 69,3% в контрольной ($p < 0,1$). Снижение или отсутствие ФПР, по мнению большинства исследователей, является ранним клиническим маркером гиперфльтрации [232, 524] и характерно для пациентов с МС [8]. В популяции больных с ХСН и СД сниженный ФПР отмечен у 45% пациентов, в 47% случаев обнаружен истощенный ФПР. В контрольной группе истощенный ФПР (выраженная внутриклубочковая гипертензия) обнаружена у меньшего количества пациентов – 36% (рис.3.4.4.).

Следует отметить, что количество больных с истощенным ФПР в объединенной группе ХСН и МС возрастало по мере увеличения компонентов МС, а с сохранным ФПР прогрессивно снижалось (рис. 3.4.5).

В случае сочетания артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии и абдоминального ожирения процент больных с сохранным ФПР был равен 76%, в случае присоединения нарушения толерантности к глюкозе он снижался до 64,5%, а присутствие инсулинорезистентности снижало процент сохранного ФПР до 52% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к глюкозе у больных ХСН и МС происходят более выраженные изменения в фильтрационном резерве почек с развитием интрагломерулярной гипертензии.

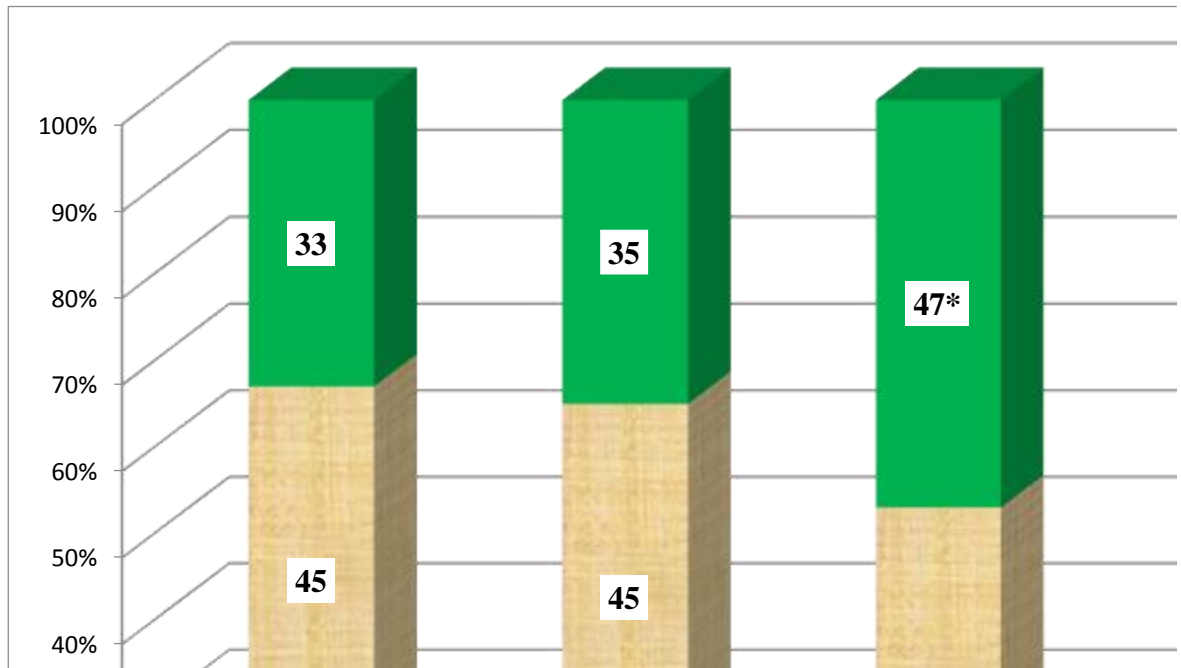


Рис.3.4.4. Частота выявления сниженного и истощенного ФПР в обследуемых группах пациентов. Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

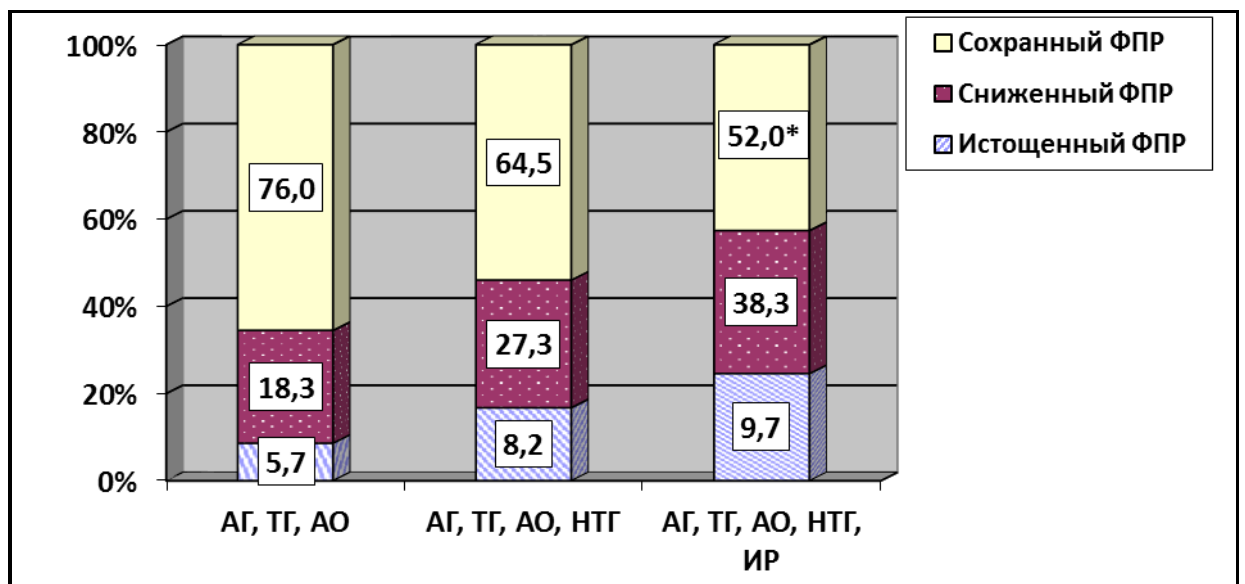


Рис 3.4.5. Оценка частоты встречаемости сохранного, сниженного и истощенного ФПР в зависимости от количества компонентов МС в объединенной группе больных с ХСН и МС. Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ТГ - гипертриглицеридемия; АО – абдоминальное ожирение; НТГ- нарушение толерантности к углеводам; ИР – инсулинорезистентность; * - достоверность различий при $p < 0,05$.

В группе больных с ХСН и СД количество больных с истощенным ФПР также возрастало, а количество больных с сохранным ФПР прогрессивно падало по мере утяжеления ФК ХСН. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи умеренной силы между истощенным ФПР и ФК ХСН у пациентов с СД ($r=-0,32$, $p<0,05$). Так среди пациентов с ХСН и СД при II ФК у 32,1% больных, при III ФК – у 57,3% ($p<0,05$) ФПР был истощен. Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ХСН также происходят более выраженные изменения в фильтрационном резерве почек с развитием интрагломерулярной гипертензии.

Анализ взаимосвязи между типом ремоделирования ЛЖ и показателями ФПР в группе пациентов с ХСН и МС без НУО продемонстрировал, что доля больных с сохранным ФПР в подгруппе с нормальной геометрией ЛЖ составила 45%, что было достоверно больше, чем среди больных с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ (ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ), где сохранный ФПР не определялся. Сниженный ФПР в наибольшем проценте случаев был диагностирован у больных ХСН с ЭГ ЛЖ, а истощенный ФПР в подгруппе пациентов с КГ ЛЖ был выявлен в 100% случаев (таб. 3.4.2.).

Среди больных ХСН и МС с НУО с нормальной геометрией ЛЖ зарегистрирован наиболее низкий процент выявления истощенного ФПР - 18,2, в то время как наибольшее количество больных с истощенным ФПР зарегистрировано среди пациентов с ЭГ и КГ ЛЖ (47,6 и 66,7% соответственно) (таб. 3.4.3)

В группе больных с ХСН и СД наибольшее количество больных с истощенным ФПР также зарегистрировано среди пациентов с КГ и ЭГ (49,8 и 55,3% соответственно). Количество больных с истощенным ФПР в подгруппе с КР достоверно ниже, чем в подгруппах с ЭГ и КГ, $p < 0,05$. При НГ истощенного ФПР не выявлено (таб. 3.4.4).

Наличие МАУ говорит о значимой дисфункции почек и ассоциируется с неблагоприятным сердечно - сосудистым прогнозом, как в общей популяции, так и у больных с МС и СД [304, 419, 615]. Ранний маркер нефропатии, МАУ была выявлена у всех пациентов как всех трех основных, так и контрольной группы

(таб.3.4.1). Средние показатели МАУ у больных ХСН и МС без НУО и с НУО оказались достаточно высокими и составили – $120,76 \pm 25,85$ и $124,39 \pm 24,1$ мг/сутки соответственно vs $289,8 \pm 16,8$ мг /сутки в группе больных с ХСН и СД 2 типа. В группе пациентов с ХСН без МС и нарушений углеводного обмена этот показатель составил $123,7 \pm 25,42$ мг/сутки ($p_{I,III} < 0,05$; $p_{II,III}$ и $p_{III,IV} < 0,05$). В группе пациентов с ХСН и МС без НУО и с НУО достоверно чаще встречалась экскреция альбумина с мочой выше 100 мг/сут (53 и 57% соответственно vs 36% в контрольной группе). В третьей группе больных в 100% случаев уровень МАУ составил более 200 мг/сутки.

В группе больных с метаболическим синдромом без НУО, одним из компонентов которого является абдоминальное ожирение, выявлена достоверная связь умеренной силы между уровнем микроальбуминурии и объемом талии. Увеличение степени выраженности абдоминального ожирения (т.е. рост ОТ) сопровождалось повышением уровня МАУ. Коэффициент корреляции $r = 0,46$ ($p < 0,05$). Кроме того, степень выраженности МАУ в этой группе коррелировала с SDNN ($r = -0,58$, $p < 0,05$), HF и LF ($r = 0,62$, $p < 0,05$ и $r = -0,47$, $p < 0,05$ соответственно), уровнем свободных жирных кислот ($r = 0,60$, $p < 0,05$).

В группе больных с ХСН и МС с НУО – с SDNN ($r = -0,45$, $p < 0,05$), HF и LF ($r = 0,44$, $p < 0,05$ и $r = -0,38$, $p < 0,05$ соответственно), уровнем свободных жирных кислот ($r = 0,38$, $p < 0,05$), активностью ГГТП ($r = 0,38$, $p < 0,05$), показателями тимоловой пробы ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

В третьей группе пациентов (ХСН + СД 2 типа) выраженность МАУ коррелировала с показателями ТШХ ($r = -0,58$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), ЧСС ($r = 0,26$, $p < 0,05$), величиной ДАД ($r = 0,28$, $p < 0,05$), показателями дисфункции автономной регуляции сердечной деятельности - клиническими пробами Эвинга - Вальсальвы ($r = -0,42$, $p < 0,05$), вариабельности ЧСС ($r = -0,36$, $p < 0,05$), Шелонга ($r = 0,55$, $p < 0,05$); а также показателями оценки ВСР - SI у.е.стоя/SI у.е.лежа ($r = -0,42$, $p < 0,05$), общей мощности спектра ВСР как лежа, так и в ходе АОП ($r = -0,49$, $p < 0,05$ и $r = -0,69$, $p < 0,05$ соответственно), HF лежа и LF лежа и стоя ($r = -0,69$, $p < 0,05$ и $r = 0,59$, $p < 0,05$, $r = 0,72$, $p < 0,05$ соответственно), VLF стоя и лежа ($r = 0,66$,

$p < 0,05$ и $r = 0,57$, $p < 0,05$ соответственно), индексом вагосимпатического равновесия LF/HF лежа и в ходе АОП ($r = 0,65$, $p < 0,05$ и $r = 0,63$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, в этой группе пациентов МАУ статистически значимо коррелировала с ИММЛЖ ($r = 0,64$, $p < 0,05$), КСР ЛЖ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), показателями ДД - Е/А ($r = -0,34$, $p < 0,05$), ДТ ($r = 0,27$, $p < 0,05$). Отмечен ряд корреляционных достоверных взаимоотношений выраженности МАУ и рядом биохимических показателей синдрома липотоксичности - ОХС ($r = 0,28$, $p < 0,05$), ХСЛПНП ($r = 0,24$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,44$, $p < 0,05$), ИА ($r = 0,29$, $p < 0,05$), а также показателями, характеризующими выраженность оксидативного стресса – ДК ($r = 0,63$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,73$, $p < 0,05$), активностью каталазы эритроцитов ($r = -0,69$, $p < 0,05$), СОД эритроцитов ($r = -0,70$, $p < 0,05$).

*Результаты регрессионного анализа указывают на наличие взаимосвязи между уровнем альбуминурии в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена и показатели оценки вариабельности сердечного ритма (МАУ = $-153,88 + 0,065 * SI_{л} + 0,196 * Sic - 0,027 * TP_{л} - 1,869 * HF_{л} + 4,543 * LF_{л} + 1,263 * LF_{с} + 1,455 * VLF_{л} - 1,631 * VLF_{с} - 19,97 * LF/HF_{л} + 15,299 IC_{л}$, $R^2 = 0,692826$); уровнями глюкозы, индексом НОМА (МАУ = $-239,472 + 68,798 * \text{глю} + 5,955$ индекс НОМА, $R^2 = 0,7435$), липидного профиля (МАУ = $29,325 + 47,001 * OXC + 59,56 * TG - 80,38 * ХСЛПНП + 18,96 * ХСЛВП + 31,891 * ИА - 107,891 * ХСЛПОНП$, $R^2 = 0,6578$); окислительного стресса (МАУ = $-543,133 + 84,788 * МДА + 0,331 * Кат$, $R^2 = 0,6227$), индексом стеатоза печени и активностью щелочной фосфатазы (МАУ = $-72,588 - 10,349 * ЩФ + 6,1329 * ИСП$, $R^2 = 0,3885$).*

При анализе взаимосвязи степени тяжести ХСН с выраженностью МАУ в группах больных с ХСН и МС без НУО и с НУО, выявлен прогрессирующий рост МАУ при увеличении ФК ХСН у больных с ХСН и МС с НУО: коэффициент корреляции равен 0,514, $p < 0,05$. В зависимости от ФК ХСН средние значения МАУ у больных с МС и НУО распределились следующим образом: у больных с I ФК ХСН средний уровень МАУ составил $107,3 \pm 15,5$ мг/сут, у больных со II ФК - $123,8 \pm 21,7$ мг/сутки и среди пациентов с III ФК - $140,5 \pm 18,4$ мг/сутки (рис. 3.4.5).

При анализе влияния тяжести ХСН на степень МАУ у больных с сопутствующим МС и СД также установлена зависимость между выраженностью МАУ и увеличением ФК ХСН: у больных с I ФК ХСН средний уровень МАУ составил $218,7 \pm 14,3$ мг/сут, у больных со II ФК - $273,2 \pm 15,2$ мг/сут, а среди пациентов с III ФК - $289,0 \pm 18,2$ мг/сутки (рис. 3.4.5). Таким образом, с утяжелением ФК ХСН растут средние величины МАУ. Корреляционный анализ подтверждает наличие достоверной статистической связи умеренной силы между ФК ХСН и МАУ ($r = 0,612$, $p < 0,05$), а также МАУ и ТШХ ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

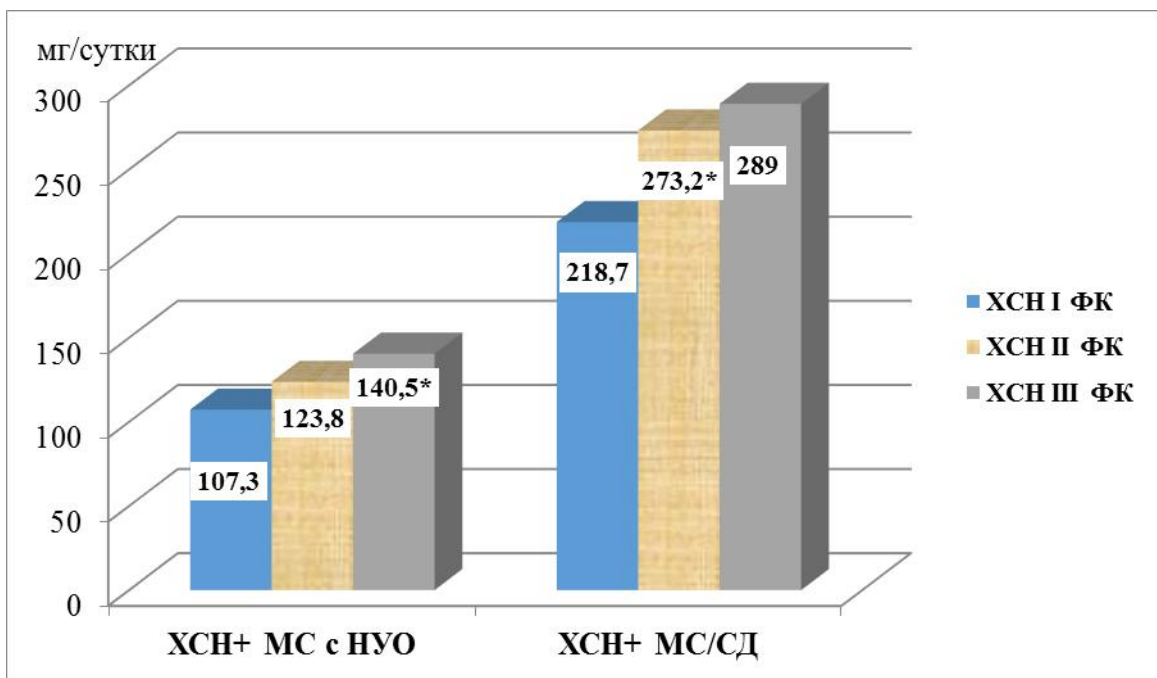


Рис. 3.4.5. Показатели степени выраженности микроальбуминурии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена. Примечание: *- достоверность различий при $p < 0,05$

Максимальный уровень МАУ (139,6 мг/сутки) в группе больных с ХСН и МС без НУО был зарегистрирован у больных с КГ ЛЖ, в то время как наименьшие значения альбуминурии были у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (98,6 мг/сутки) (таб. 3.4.2).

Рост степени МАУ в группе больных с ХСН и МС с НУО был также связан с наиболее прогностически неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ:

уровень МАУ был минимален у пациентов с НГ ЛЖ ($102,3 \pm 11,7$ мг/сут.) и достоверно отличался от показателей МАУ в подгруппе с КГ ЛЖ ($148,3 \pm 10,7$ мг/сутки) (таб. 3.4.3).

В группе больных с ХСН и СД установлена сильная взаимосвязь между уровнем выявляемой МАУ и суммарной частотой обнаружения неблагоприятных типов ремоделирования сердца (концентрическая гипертрофия + эксцентрическая гипертрофия ЛЖ) ($r=0,75$, $p<0,05$). Влияние типа ремоделирования ЛЖ на показатели выраженности микроальбуминурии представлены в таблице 3.4.4. Статистически значимо более высокий уровень МАУ был отмечен в группе пациентов с КГ ЛЖ ($228,5 \pm 15,2$ мг/сутки) и ЭГ ЛЖ ($214,3 \pm 17,1$ мг/сутки).

Следует отметить, что проявления почечной дисфункции в виде присоединения микроальбуминурии ассоциировались с более низким качеством жизни среди больных ХСН и МС, как с нарушениями углеводного обмена, так и без нарушений углеводного обмена. Корреляционный анализ позволил выявить достоверную связь между оценкой КЖ по результатам Миннесотского опросника и МАУ ($r=0,35$, $p < 0,05$ в группе ХСН и МС без НУО, $r=0,38$, $p < 0,05$ в группе ХСН и МС с НУО, а также $r=0,38$, $p < 0,05$ в группе ХСН+СД).

Таким образом, у больных ХСН в сочетании с НУО по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН выявлены более значимые изменения в клубочковом аппарате почек, о чем свидетельствует достоверное снижение СКФ, увеличение распространенности клинически значимого снижения фильтрационной функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), истощенного ФПР, МАУ, что значительно утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз. Отмеченные изменения в группе больных с ХСН и МС, признаки поражения органов-мишеней тесно коррелируют с неблагоприятными изменениями углеводного, липидного обмена, выраженностью инсулинорезистентности и хронического системного воспаления, окислительного стресса.

Результаты проведенного анализа в подгруппах больных ХСН и МС как без нарушений, так и с нарушениями углеводного обмена с различными типами ремоделирования ЛЖ свидетельствуют о том, что среди больных с ЭГ ЛЖ и КГ

ЛЖ формируются более существенные нарушения функционального состояния почек. Это подтверждает высокая частота выявления сниженного и истощенного ФПР, увеличение распространенности клинически значимого снижения фильтрационной функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), высокие уровни сывороточного креатинина и суточной микроальбуминурии у больных ХСН и МС с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ.

3.5. Особенности структурно - функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

В настоящее время важную роль в формировании сердечно – сосудистых осложнений у больных с метаболическими расстройствами (МС, СД 2 типа) отводят неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ). С одной стороны, печень выступает как орган - мишень при МС и СД 2 типа, с другой, фактором, отягощающим течение сердечно – сосудистой патологии. По данным литературы ключевыми патогенетическим факторами, объясняющими высокий риск развития сердечно - сосудистых осложнений у больных с НАЖБ и МС, СД 2 типа, являются инсулинорезистентность, ожирение, более выраженная дислипидемия и другие метаболически неблагоприятные факторы.

При оценке показателей структурно - функционального состояния печени у обследуемых пациентов были выявлены следующие особенности.

При клиническом обследовании больных гепатомегалия была выявлена в 100% случаев у пациентов с ХСН и МС как без нарушений углеводного обмена, так и с НУО и СД 2 типа, что, по данным проведения ультразвукового исследования (УЗИ) печени, сопровождалось ультразвуковыми признаками стеатоза печени: диффузной гиперэхогенностью эхоструктуры («яркая» печень); усилением эхоструктуры печени по сравнению с почками; нечеткостью сосудистого рисунка; дистальным затуханием сигнала [628].

В группе пациентов с «изолированной» ХСН гепатомегалия была отмечена в 36 % случаев, а по данным УЗ картины неспецифические изменения в виде повышения эхогенности паренхимы при нормальной эхоструктуре печени без признаков повышения давления в системе портальной вены, что свидетельствовало об отсутствии клинически выраженного застоя в большом круге кровообращения. В 12% случаев у пациентов с ХСН были отмечены признаки стеатоза пече-

ни, что коррелировало с высоким ИМТ у этих больных. Ультразвуковые показатели размеров печени в группах обследуемых больных представлены в таб. 3.5.1.

Таблица 3.5.1- Ультразвуковые параметры печени у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+МС/СД | IV группа ХСН |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|
| Правая доля, мм | 152,4±12,30 | 154,2±14,62 | 158,16±13,0 | 132,1±9,70* |
| Левая доля, мм | 58,9±11,70 | 58,8 ±12,40 | 62,61±16,3 | 50,32±10,12* |
| Хвостатая доля, мм | 23,2±2,80 | 22,85±4,52 | 23,93±3,48 | 20,8±4,13* |

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

Следует отметить, что ультразвуковые размеры печени у больных с «изолированной» ХСН были достоверно меньше, чем в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО и СД 2 типа.

При оценке функционального состояния печени среди пациентов обследуемых групп были установлены следующие данные (таб. 3.5.2).

Показатели общего билирубина составили 13,9±4,1 мкмоль/л в группе больных с ХСН и МС без НУО; 14,4±4,1 мкмоль/л в группе больных с ХСН и МС с НУО; 13,78±4,21 мкмоль/л в группе больных с ХСН и СД, статистически не различаясь как между собой, так и с группой «изолированной» ХСН, где этот показатель составил 11,6 ±3,31 мкмоль/л.

Индикатором холестатического поражения печени может служить повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма – глутамилтранспептидазы (ГГТП) сыворотки крови.

По данным проведенного исследования активность щелочной фосфатазы в I-й группе больных составила 2,85±0,76 ед/л, во второй - 2,82±0,94 ед/л, в группе пациентов с ХСН и СД - 2,9±0,91 ед/л vs 3,14±0,85 ед/л в контрольной группе. Уровень активности ЩФ как в основных, так и в контрольной группе не превышал нормальных значений. Различия между группами статистически незначимы.

Таблица 3.5.2 - Показатели функционального состояния печени у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,9±4,1 | 14,4±4,1 | 13,78±4,21 | 11,6 ±3,31 |
| Активность ГГТП, ед/л | 31,9±15,7 | 32,0±14,9 | 33,0±12,5 | 24,6±12,7* |
| Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, % | 4 | 4 | 26,7 [#] | - |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,85±0,76 | 2,82±0,94 | 2,9±0,91 | 3,14±0,85 |
| АЛТ, ед/л | 28,4±3,6 | 30,2±4,6 | 31,05±5,3 | 16,03±6,87* |
| Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ | 8 | 8 | 25 [#] | 2 |
| АСТ, ед/л | 18,9±8,3 | 19,8±7,66 | 29,66±11,9 [#] | 18,49±8,88 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, % | 4 | 4 | 20 [#] | 1 |
| Соотношение АСТ/АЛТ | 0,9±0,47 | 0,97±0,44 | 1,04±0,5 | 0,95±0,46 |
| Тимоловая проба, ед | 1,78±1,02 | 1,76±0,89 | 1,73±0,98 | 1,79±1,31 |
| Общий белок, г/л | 69,4±7,1 | 70,3±7,43 | 70,61±6,94 | 71,73±5,52 |
| Альбумин, г/л | 42,58±7,2 | 43,92±6,7 | 43,32±7,7 | 41,53±5,56 |
| ПТИ,% | 81,1±7,14 | 84,06±6,1 | 84,0±9,31 | 83,06±6,19 |
| Индекс стеатоза, ед. | 36,3±3,75 | 38,26±4,19 | 47,38±8,95 [#] | 37,38±3,75 |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между 1-й и 2-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} - различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3}- различия достоверны между I-й, II -й и III-й группами, все при p<0,05; * - различия достоверны между I-й, II –й и III-й и контрольной группами, все при p<0,05; # - различия достоверны между III-й и остальными группами, все при p<0,05.

Гамма - глутамилтранспептидаза – более информативный маркер поражения гепатобилиарной системы, чем ЩФ. Изменение активности этого фермента происходит в более ранние сроки заболеваний и удерживается на повышенных уровнях более длительное время, причем относительное увеличение активности ГГТП выше, чем ЩФ. Уровень активности гаммаглутамилтранспептидазы крови у больных ХСН и МС без НУО составил $31,9 \pm 15,7$ ед/л, в группе ХСН+МС/НУО $32,0 \pm 14,9$ ед/л, ХСН+ СД $-33,0 \pm 12,5$ ед/л vs $24,6 \pm 12,7$ ед/л в контрольной группе. Активность ГГТП в группах пациентов с ХСН и МС без НУО, с НУО и СД была статистически значимо выше, в сравнении с контрольной группой ХСН ($p_{I-IV} = 0,027$; $p_{II-IV} = 0,0102$; $p_{III-IV} < 0,0001$). Не смотря на то, что уровень активности ГГТП как в основных, так и контрольной группе не отличался от нормальных значений, повышенный уровень активности ГГТП (>49 ед/л для мужчин и >32 ед/л для женщин) был выявлен у 26,7% пациентов с ХСН+СД и 4 % пациентов первой и второй группы соответственно ($p_{I,II,III} < 0,05$). В контрольной группе пациентов ХСН без МС гиперферментемия ГГТП отмечена не была ($p < 0,05$) (таб. 3.5.2).

В настоящее время уровень сывороточной ГГТП рассматривается не только и не столько в связи с холестатическим поражением печени, но как маркер кардиоваскулярного риска развития сердечно – сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной смертности у пациентов даже без предшествующего анамнеза сердечно – сосудистых заболеваний и сахарного диабета [400, 621].

В рамках проводимого исследования проводилась оценка взаимосвязи активности ГГТП с компонентами МС, а также показателями структурно – функционального состояния сердца, почек, другими показателями структурно – функционального состояния печени. Проведенный в исследование корреляционный анализ отметил различные корреляционные связи ГГТП в группах больных с ХСН и МС. В группе пациентов с ХСН и МС без НУО уровень ГГТП коррелировал с ИМТ ($r=0,6$, $p < 0,05$), уровнем СРБ ($r=0,5$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,39$, $p < 0,05$), уровнем тимоловой пробы ($r=0,64$, $p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными Rantala A. O., с соавторами (2000) [275], которые в своей работе от-

метили корреляцию ГГТП с такими компонентами МС, как индекс массы тела, систолическое артериальное давление у мужчин, уровень триглицеридов крови.

Во второй группе отмечены корреляционные прямые связи умеренной силы между ГГТП и ФВ ($r=0,5$, $p<0,05$), толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,55$, $p<0,05$) и межжелудочковой перегородки ($r=0,66$, $p<0,05$), уровнем МАУ ($r=0,38$, $p<0,05$), тимоловой пробы ($r=0,64$, $p<0,05$).

В группе больных с ХСН и СД прямую умеренной силы корреляционную связь между уровнем сывороточной ГГТП и индексом централизации ВСР ($r=0,45$, $p<0,05$), показателями DT, мс ($r=0,42$, $p<0,05$), Е/А ($r=0,3$, $p<0,05$), величиной СКФ ($r=-0,48$, $p<0,05$), уровнем ТГ ($r=0,48$, $p<0,05$).

Активность ферментов цитолиза аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз во всех обследуемых группах не превышала нормальных показателей. Однако активность АЛТ во всех основных группах была статистически значимо выше, чем в контрольной: в группе больных с ХСН и МС без НУО - $28,4\pm 3,6$ ед/л.; у пациентов с ХСН+МС с НУО - $30,2\pm 4,6$ ед/л и $31,05\pm 5,3$ ед/л в группе больных с ХСН и МС/СД vs $16,03\pm 6,87$ в контрольной группе ($p<0,05$). Доля больных с гиперферментемией АЛТ (> 40 ед/л у мужчин и > 31 ед/л у женщин) в первой и второй группах составила по 8% в каждой vs 2% в контрольной группе. Наиболее часто повышенный уровень АЛТ встречался в группе пациентов с ХСН +СД – в 25% случаев ($p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ выявил в этой группе статистически значимые отрицательные умеренной силы связи между активностью АЛТ и ФВ ($r=-0,65$, $p<0,05$) и АЛТ и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,42$, $p<0,05$).

Активность АСТ составила $18,9\pm 8,3$ ед/л в группе больных с ХСН и МС без НУО; $19,8\pm 7,66$ ед/л и $29,66\pm 11,9$ ед/л в группе больных с ХСН и МС с НУО и ХСН и МС/СД соответственно vs $18,49\pm 8,88$ ед/л в контрольной группе. Активность АСТ в третьей группе больных была статистически значимо выше, по сравнению как с пациентами основных – первой и второй групп, так и в сравнении с группой контроля. Доля больных с гиперферментемией АСТ в этой группе пациентов достигла 20% ($p<0,05$), тогда как у пациентов с ХСН и МС как с НУО,

так и без НУО всего 4%. В контрольной группе повышенная активность АСТ (> 38 ед/л у мужчин и >31 у женщин) встречалась в 1% случаев. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие в группе больных с ХСН и МС/СД прямую корреляционную связь умеренной силы между показателями активности АСТ и ИМТ ($r=0,41$ $p<0,05$), отрицательную корреляционную связь между АСТ и ФВ левого желудочка ($r=-0,56$, $p<0,05$).

Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент деРитиса) в исследуемой популяции значимо не различался и составил в группе пациентов с ХСН и МС без НУО $0,9\pm0,47$; в группе ХСН+МС с НУО - $0,97\pm0,44$; в третьей группе - $1,04\pm0,5$ vs $0,95\pm0,46$ в контрольной группе. Коэффициент деРитиса в группе больных с ХСН и СД коррелировал с показателем ТР ($r=-0,51$, $p<0,05$) и IVRT ($r=-0,42$, $p<0,05$).

Лабораторные показатели синдрома печеночно – клеточной недостаточности (содержание общего белка и альбумина в крови), а также синдрома мезенхимального воспаления (тимоловая проба) статистически значимых изменений и различий в группах обследуемых пациентов не имели.

Расчет индекса стеатоза печени, который в настоящее время рассматривается как простой неинвазивный метод скрининга НАЖБП и предиктора ее прогрессирования [301], продемонстрировал, что статистически значимое увеличение этого показателя было отмечено в группе больных с ХСН и СД – $47,28\pm8,95$ ед. vs $36,3\pm3,75$ ед. и $38,26\pm4,19$ ед. в первой и второй группе соответственно. В группе контроля индекс стеатоза печени составил $37,38\pm3,75$ единиц.

Отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между индексом стеатоза печени у больных с ХСН и МС без НУО с УО ЛЖ ($r=-0,42$; $p<0,05$) и уровнем ДК ($r=0,66$; $p<0,05$). У больных второй группы индекс стеатоза коррелировал не только с содержанием ДК ($r=0,57$; $p<0,05$), но и изменение активности СОД эритроцитов ($r=0,39$; $p<0,05$). Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей было отмечено в группе пациентов с СД 2 типа: ИМТ ($r=0,48$; $p<0,05$), уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,38$; $p<0,05$), базальным инсулином и индексом НОМА ($r_1=0,49$; $p <0,05$ и $r_2=0,49$; $p<0,05$), СКФ

($r=0,48$; $p<0,05$), IVRT ($r=0,4$; $p<0,05$) и DT ($r=0,4$; $p<0,05$). Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с АЖН показатель индекса стеатоза печени также, дополнительно, имел взаимосвязи различной направленности и силы с пробой Вальсальвы ($r=-0,27$; $p<0,05$), показателем SDNN ($r=-0,28$; $p<0,05$), IC ($r=0,28$; $p<0,05$), HF ($r=-0,29$; $p<0,05$), LF ($r=0,31$; $p<0,05$), E/A ($r=-0,40$; $p<0,05$), а также рядом лабораторных показателей, характеризующих синдром окислительного стресса и хронического системного воспаления: уровень ДК ($r=-0,33$; $p<0,05$), активность каталазы эритроцитов ($r=-0,24$; $p<0,05$), уровень ФНО – α ($r=-0,22$; $p<0,05$), ИЛ- 1β ($r=-0,25$; $p<0,05$), ИЛ – 6 ($r=-0,30$; $p<0,05$).

*По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее тесно взаимосвязанными с индексом стеатоза печени в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена явились показатели оценки вариабельности сердечного ритма (ИСП= $27,981+0,01156*SI_c-0,002*TP_n+0,2778*LF_n-1,121*LF/HF_n$, $R^2=0,316$); глюкозы крови натощак (ИСП= $14,1197+4,9083*глю$, $R^2=0,3098$); показателями липидного профиля (ИСП= $30,652+2,437*ОХС+3,7226*ТГ-3,97*ХСЛНП+1,8224*ИА-5,7741*ХСЛПОНП$, $R^2=0,2375$); окислительного стресса (ИСП= $-6,4938+5,2133*МДА+0,027*Kam$, $R^2=0,2813$).*

Обращает на себя внимание то, что показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС оказался взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может свидетельствовать о существовании гепатокардиального континуума. Так, в группе пациентов с ХСН и МС без НУО частота встречаемости гиперферментемии ГГТП (> 49 Ед/л у мужчин; > 32 Ед/л у женщин), АСТ (>40 Ед/л) и АЛТ (> 30 Ед/л) была статистически значимо выше в группах у больных с ЭЖ и КГ ЛЖ (таб. 3.5.4).

У пациентов с ХСН и МС с НУО частота встречаемости повышенного уровня ГГТП бы достоверно выше в группе пациентов с КГ ЛЖ и КР ЛЖ (5,5% и 16, 6% соответственно, $p<0,05$). Тогда как процент больных с гиперферментемией АЛТ был статистически значимо выше у пациентов с ЭЖ ЛЖ (10%) и КГ ЛЖ (11,1%) (таб. 3.5.5.). Активность АСТ была выше в группе пациентов с ХСН и

Таблица 3.5.4 - Тип ремоделирования левого желудочка и показатели функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом без нарушений углеводного обмена

| Показатель | НГ (n=8) | КР (n=6) | ЭГ (n=12) | КГ (n=14) |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|
| Активность ГГТП, ед/л | 16,7±8,6 | 16,3±10,1 | 17,2±12,9 | 19,8±10,2 |
| Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, % | 0 | 0 | 8,3* | 7,1* |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,4±0,9 | 2,36±0,83 | 2,28±0,68 | 2,22±0,8 |
| АЛТ, ед/л | 27,3±4,2 | 25,9±5,4 | 27,9±7,4 | 28,8±9,3 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ | 0 | 0 | 16,6* | 14,3* |
| АСТ, ед/л | 21,4±8,9 | 19,4±9,2 | 23,3±12,5 | 24,6±11,9 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, % | 0 | 0 | 8,3* | 7,1* |
| Индекс стеатоза, ед | 34,8±6,2 | 36,4±5,8 | 38,4±5,6 | 36,8±4,23 |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГ ЛЖ и КР ЛЖ при $p < 0,05$.

Таблица 3.5.5 - Тип ремоделирования левого желудочка и показатели функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена

| Показатель | НГ (n=6) | КР (n=6) | ЭГ (n=20) | КГ (n=18) |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Активность ГГТП, ед/л | 18,6±11,3 | 19,6±12,3 | 21,6±10,3 | 19,6±13,1 |
| Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, % | 0 | 16,6* | 0 | 5,5* |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,5±1,1 | 2,6±0,9 | 2,6±0,8 | 2,4±1,3 |
| АЛТ, ед/л | 28,3±5,2 | 29,9±7,3 | 31,9±10,2 | 30,8±9,3 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ | 0 | 0 | 10,0* | 11,1* |
| АСТ, ед/л | 22,4±7,2 | 21,4±8,4 | 24,3±10,3 | 24,6±11,9 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, % | 0 | 0 | 5 | 5,6 |
| Индекс стеатоза, ед | 36,8±6,4 | 36,3±7,8 | 38,4±8,6 | 37,8±7,2 |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГ ЛЖ и КГ ЭГ ЛЖ при $p < 0,05$.

МС с НУО и неблагоприятными типами ремоделирования ($24,3 \pm 10,3$ ед/л и $24,6 \pm 11,9$ ед/л при ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ соответственно vs $22,4 \pm 7,2$ ед/л и $21,4 \pm 8,4$ ед/л, $p > 0,05$). Частота встречаемости гиперферментемии АСТ также была ассоциирована с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования (5% и 5,6% при ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ соответственно). Индекс стеатоза печени был наиболее высоким в группе пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования и составил $38,4 \pm 8,6$ ед. ($p > 0,05$).

Отмечена достоверная взаимосвязь между типом ремоделирования ЛЖ и показателями функционального состояния печени у больных с ХСН и СД 2 типа (таблица 3.5.6.). Активность фермента холестаза ГГТП наиболее высокой была в группе пациентов с ЭГ ЛЖ ($34,6 \pm 15,5$ ед/л) vs с КГ ($27,6 \pm 14,3$ ед/л) ($p > 0,05$) и КР ЛЖ ($22,5 \pm 12,4$ ед/л) ($p < 0,05$).

Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП была достоверно выше в группе пациентов с ЭГ ЛЖ (49,3%), а также в группе с КГ ЛЖ (19,1%) по сравнению с НГ ЛЖ ($p < 0,1$).

Активность АЛТ была достоверно выше в группе пациентов с ХСН и СД с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ - $32,6 \pm 21,3$ ед/л vs $22,6 \pm 6,7$ ед/л в группе концентрического ремоделирования ЛЖ. Гиперферментемия АЛТ отмечена в 50,7% при ЭГ ЛЖ и 13,8% случаев при КГ ЛЖ vs 8,3% у пациентов с нормальной геометрией сердца и концентрическим ремоделированием ЛЖ (6,06%) ($p < 0,05$). Активность АСТ составила $26,3 \pm 20,3$ ед/л у пациентов с ЭГ ЛЖ, $27,1 \pm 14,9$ ед/л при КР ЛЖ ($p > 0,05$) и $22,3 \pm 4,9$ ед/л при КГ ЛЖ ($p > 0,05$). Однако частота встречаемости гиперферментемии АСТ была статистически значимо выше в группе пациентов с ЭГ ЛЖ (50,7%).

Индекс стеатоза печени был достоверно выше среди пациентов с такими неблагоприятными типами ремоделирования как ЭГ ЛЖ ($44,1 \pm 7,6$ ед.) и КГ ЛЖ ($46,1 \pm 9,4$ ед.) vs $38,9 \pm 3,3$ ед. при КР ЛЖ.

Оценка гепаторенальных взаимоотношений выявила корреляционные взаимосвязи между выраженностью МАУ и активностью ГГТП ($r = 0,38$, $p < 0,05$), показателями тимоловой пробы ($r = 0,37$, $p < 0,05$) в группе пациентов с ХСН и

МС с НУО, в группе пациентов с ХСН и СД – уровнем креатинина крови и активностью ЩФ ($r = -0,33, p < 0,05$), индексом стеатоза печени ($r = 0,33, p < 0,05$), СКФ и активностью ГГТП ($r = -0,48, p < 0,05$), индексом стеатоза печени ($r = 0,48, p < 0,05$), активностью АСТ ($r = -0,28, p < 0,05$).

Таблица 3.5.6 - Тип ремоделирования левого желудочка и показатели функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Показатель | НГ (n=12) | КР (n=33) | ЭГ (n=71) | КГ (n=94) |
|--|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Активность ГГТП, ед/л | 27,6±12,1 | 22,5±12,4 ^{2,3} | 34,6±15,5 | 27,6±14,3 |
| Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, % | 8,3 | 6,06 | 49,3* | 19,1 |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,7±1,1 | 2,65±0,74 | 2,58±0,74 | 2,48±1,05 |
| АЛТ, ед/л | 24,7±11,4 | 22,6±6,7 ^{2,3} | 32,6±21,3 | 24,4±12,9 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ, % | 8,3 | 9,09 | 50,7* | 13,8 |
| АСТ, ед/л | 23,5±5,4 | 27,1±14,9 | 26,3±20,3 | 22,3±4,9 |
| Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, % | 0 | 18,2 ^{2,3} | 50,7* | 0 |
| Индекс стеатоза, ед | 41,2±6,9 | 38,9±3,3 | 44,1±7,6 ^{2,3} | 46,1±9,4 ^{2,4} |

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с подгруппой с НГ ЛЖ и КГ ЭГ ЛЖ при $p < 0,05$; ^{1,2} - достоверность различий между НГ ЛЖ и КР ЛЖ $p < 0,05$; ^{2,3} - достоверность различий между КР ЛЖ и ЭГ ЛЖ при $p < 0,05$; ^{2,4} - достоверность различий между КР ЛЖ и КГ ЛЖ при $p < 0,05$.

Таким образом, нарастание функциональных нарушений со стороны печени у пациентов с ХСН и СД ассоциируется с ухудшением функционального состояния почек у этой категории пациентов, что проявляется нарастанием числа корреляционных взаимосвязей между маркерами цитолиза и холестаза, выраженности стеатоза печени и клубочковой дисфункции почек.

Полученные в ходе оценки структурно – функционального состояния сердца данные свидетельствуют о более значимых нарушениях показателей функционального состояния печени у пациентов с ХСН и МС с НУО и СД, которые коррелировали не только с нарушениями углеводного обмена, но и в рамках гепатокардиального континуума с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, гепаторенального континуума - нарастанием числа корреляционных взаимосвязей между маркерами цитолиза и холестаза, выраженности стеатоза печени и клубочковой дисфункции почек.

3.6. Особенности синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, оксидативного стресса, хронического системного воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

При анализе показателей липидного обмена установлены существенные различия между сравниваемыми группами пациентов: уровень триглицеридов, индекс атерогенности, были достоверно выше у больных ХСН с сопутствующим МС по сравнению с «изолированной» ХСН ($p < 0,05$) (табл. 3.6.1). Более высокий средний уровень ТГ крови был отмечен в группе пациентов с ХСН и СД, составив $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л vs $1,7 \pm 0,6$ ммоль/л и $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л в I-й и II-й группах соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено статистически более высокие показатели ТГ в зависимости от наличия АКН у больных третьей группы ($1,94 \pm 0,09$ ммоль/л в группе больных с ХСН и СД с АКН vs $1,9 \pm 0,07$ без АКН).

Таблица 3.6.1 - Показатели липидного спектра у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Холестерин, ммоль/л | $5,3 \pm 1,06$ | $5,06 \pm 1,01$ | $5,08 \pm 0,3$ | $5,23 \pm 1,32$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $1,7 \pm 0,6^{1,3,4}$ | $1,4 \pm 0,4^{2,3}$ | $1,91 \pm 0,1^{3,4}$ | $1,3 \pm 0,4$ |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | $2,88 \pm 0,78$ | $3,02 \pm 1,09$ | $3,04 \pm 0,24$ | $3,12 \pm 1,14$ |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | $1,1 \pm 0,2^{1,3}$ | $1,0 \pm 0,3$ | $1,0 \pm 0,1$ | $1,3 \pm 0,3^*$ |
| ИА, у.е. | $4,12 \pm 1,33$ | $4,29 \pm 1,57$ | $4,57 \pm 0,32^{1,3}$ | $3,19 \pm 1,24^*$ |

| Продолжение таблицы 3.6.1. | | | | |
|----------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ОХС/ ХС ЛПВП, у.е | 5,12±1,33 | 5,28±1,57 | 3,27±0,23 [#] | 4,19±1,24* |
| ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП, у.е | 2,79±0,9 | 4,28±1,57 ^{1,2} | 1,95±0,17 ^{1,3; 2,3} | 3,19±1,25 ^{2,4; 3,4} |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} – различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3} – различия достоверны между I-й, II –й и III-й группами, все при $p < 0,05$; * - различия достоверны между I-й, II –й и III-й и контрольной группой, все при $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание, что присутствие нарушений углеводного обмена в группах больных с ХСН и МС и СД манифестировалось формированием более атерогенных дислипидемий (таб. 3.6.2). Среди пациентов с ХСН и МС с НУО - I тип ГЛП диагностирован у 16 % больных vs 6,0% у больных с ХСН и МС без НУО ($p < 0,05$) и 8,5% - ХСН и СД 2 типа. IIa тип ГЛП выявлен у 52, 0% больных второй группы vs 20% в первой группе ($p < 0,05$); IIb тип достоверно чаще встречался у больных ХСН+ СД 2 типа (47,6%). IV тип ГЛП встречался только среди больных с ХСН и МС, статистически значимо выше в группе пациентов без нарушений углеводного обмена.

Между исследуемыми пациентами всех групп установлены существенные различия параметров, характеризующих состояние углеводного обмена (таб. 3.6.3): уровень глюкозы крови натощак у больных ХСН в сочетании с МС и НУО или СД 2 типа, а также уровень гликированного гемоглобина был существенно выше, чем у больных с ХСН и МС без НУО и ХСН без МС ($p < 0,05$), что было связано с особенностями дизайна клинического исследования.

Таблица 3.6.2 - Частота встречаемости различных типов гиперлипидемий у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|
| I тип (%) | 6 | 16 | 8,5 | 2* |
| IIa тип (%) | 20 | 52 ^{1,2} | 21 ^{2,3} | 50 |
| IIb тип (%) | 22 | 16 | 47,6 ^{1,2,3} | 24 ^{3,4} |
| III тип (%) | 26 ^{1,2} | 8 | 20 ^{2,3} | 24 ^{2,4} |
| IV тип (%) | 26 ^{2,3,4} | 8 | 2,9 | - |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} – различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3} – различия достоверны между I-й, II -й и III-й группами, все при $p < 0,05$; ^{2,3,4} – различия достоверны между I-й и всеми остальными группами все при $p < 0,05$; * - различия достоверны между I-й, II –й и III-й и контрольной группой, все при $p < 0,05$; # - различия достоверны между III-й и остальными группами, все при $p < 0,05$.

Степень инсулинорезистентности в группе с ХСН и МС без нарушений углеводного обмена и «изолированной» ХСН статистических различий не имела, хотя в 70% случаев в 1-й группе пациентов индекс НОМА был $> 2,5$ vs 12% в группе больных с ХСН ($p < 0,05$) (таблица 3.6.3). Отмечено статистически значимое увеличение этого показателя в группе больных с ХСН и МС с НУО ($3,54 \pm 0,66$ vs $3,17 \pm 0,92$ в группе больных с ХСН и МС без НУО). Наиболее высокий индекс НОМА отмечен в группе больных с ХСН и СД ($5,6 \pm 0,97$, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание повышение индекса НОМА в группе пациентов с ХСН без МС и нарушений углеводного обмена, что было связано с высокой базальной инсулинемией в 12% случаев.

Таблица 3.6.3 - Показатели углеводного обмена и синдрома инсулинорезистентности у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 4,7±0,52 | 5,7±0,34 ^{1,2} | 6,8±0,24 ^{1,2,4} | 4,9±0,29 ^{2,4;3,4} |
| Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 гр. Glu, ммоль/л | 7,06±0,73 | 7,6±1,19 ^{1,2} | - | - |
| Гликированный гемоглобин,% | 4,8±0,36 | 5,2±0,4 ^{1,2} | 7,6±0,44 [#] | 4,9±0,6 ^{2,3,4} |
| Базальный инсулин, ед/мл | 14,9±3,7 | 19,3±15,2 | 18,5±3,6 ^{1,3} | 13,0±11,2 |
| Индекс Нома, у.е. | 3,17±0,92 | 3,54±0,66 ^{1,2} | 5,6±0,97 [#] | 2,84±1,22 ^{2,4;3,4} |
| СЖК, ммоль/л | 0,42±0,15 | 0,42±0,16 | 0,44±0,13 ^{3,4} | 0,38±0,09 |
| ТГ/ ХС ЛПВП | 1,6±0,8 | 1,52±0,64 | 1,39±0,37 | 1,01±0,37 [*] |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между 1-й и 2-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между 1-й и 3-й группами; ^{2,4} - различия достоверны между 2-й и 4-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между 3-й и 4-й группами; ^{2,3,4} – различия достоверны между 1-й и всеми остальными группами, все при $p < 0,05$; * - различия достоверны между 1-й, 2 –й и 3-й и контрольной группой, все при $p < 0,05$; # - различия достоверны между 3-й и остальными группами, все при $p < 0,05$.

Полученные данные, свидетельствующие о возможности формирования гиперинсулинемии у больных с «изолированной» ХСН, согласуются с результатами, полученными Wolfram Doehner с соавт. (2002) [341], однако до настоящего времени причина гиперинсулинемии у этой категории пациентов продолжает обсуждаться. Одной из гипотез, объясняющих появление нарушений чувствительности/ резистентности к инсулину в экспериментальных моделях «изолированной» ХСН, является выявленная взаимосвязь между нарушением обмена свободных жирных кислот и окислением глюкозы, нарушением транспортеров GLUT - 4 на уровне ишемизированного кардиомицита [336].

Свободные жирные кислоты рассматриваются как новый маркер инсулинорезистентности. В проведенном исследовании содержание СЖК в группе больных с ХСН и СД 2 типа было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – $0,44 \pm 0,13$ ммоль/л vs $0,38 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$), при этом отмечены достоверно более высокие показатели СЖК в группе пациентов с ХСН и СД и АКН - $0,84 \pm 0,4$ ммоль/л vs $0,43 \pm 0,14$ ммоль/л без АКН. Соотношение ТГ и ХС ЛПВП (дополнительный маркер ИР, предложенный АТРИШ (в норме $< 1,32$) [5]) был достоверно выше во всех группах пациентов с ХСН и МС и СД. В 1-й группе это показатель составил $1,6 \pm 0,8$ vs $1,52 \pm 0,64$ и $1,39 \pm 0,37$ во - второй и в третьей группе соответственно.

Синдром окислительного стресса играет важную роль в формировании структурно – функциональных нарушений сердца, почек, печени у больных как с ХСН, так и МС, СД [42, 43]. Оценка показателей ПОЛ у больных ХСН выявила отчетливую активацию процессов ПОЛ у пациентов, как с нарушениями, так и без нарушений углеводного обмена (таблица 3.6.4). Однако, содержание ДК и МДА было достоверно выше во всех группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН. Статистически значимое более высокое содержания ДК отмечается уже во второй группе пациентов - ХСН +МС с НУО - $0,37 \pm 0,05$ ед.А/мл vs $0,31 \pm 0,1$ ед.А/мл в группе больных с ХСН +МС без НУО, максимально высокие показатели ДК были отмечены в группе пациентов с ХСН+СД 2 типа - $0,43 \pm 0,09$ ед.А/мл.

Содержание МДА было также достоверно выше в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО и СД 2 типа, по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН. Наиболее высокое содержание МДА было отмечено в группе пациентов с ХСН и СД – $7,06 \pm 0,66$ мкмоль/мл. Обращает на себя внимание статистически значимая зависимость содержания ДК и МДА в связи с наличием АКН. У пациентов с ХСН и СД с АКН отмечен достоверно более высокий уровень содержания вторичных (МДА) продуктов пероксидации. Средние значения содержания ДК в плазме крови больных ХСН и СД 2 типа с АКН составил

0,45±0,02 ед. А/мл ($p > 0,05$), МДА - 7,7±0,24 ммоль/л vs 6,17±0,25 ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 3.6.4 - Показатели синдрома окислительного стресса у больных исследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| ДК, 233 нм, ед.А/мл | 0,31±0,1 | 0,37±0,05 ^{1,2} | 0,43±0,09 ^{1,2,3} | 0,35±0,01* |
| МДА, 452 нм, мкмоль/мл | 5,99±0,36 | 6,04±0,32 | 7,06±0,66 ^{2,3} | 6,4±0,19* |
| Каталаза Ег, мкмоль/Н ₂ О ₂ /мл мин | 608,03±4,35 | 605,67±8,5 ^{2,3} | 578,41±23,6 ^{1,2,3} | 461,3±6,3* |
| СОД Ег, у.е/мкл эритроцитов | 16,22±0,11 | 16,24±0,18 ^{2,3} | 15,3±0,8 ^{1,2,3} | 4,85±0,12* |

Примечание: ^{1,2} – различия достоверны между I-й и II-й группами; ^{1,3} – различия достоверны между I-й и III-й группами; ^{1,4} – различия достоверны между I-й и IV-й группами; ^{2,4} – различия достоверны между II-й и IV-й группами; ^{3,4} – различия достоверны между III-й и IV-й группами; ^{1,2,3} – различия достоверны между I-й, II-й и III-й группами, все при $p < 0,05$; ^{2,3,4} – различия достоверны между I-й и всеми остальными группами все при $p < 0,05$; * – различия достоверны между I-й, II-й и III-й и контрольной группой, все при $p < 0,05$; # – различия достоверны между III-й и остальными группами, все при $p < 0,05$.

По данным литературы, именно МДА (а не ДК) является одним из ранних биологических маркеров окислительного стресса из группы продуктов – оксидации [309]. Увеличение уровня МДА может быть следствием нарушений в ферментативных механизмах антиоксидантной защиты.

В проведенном исследовании было отмечены достоверные изменения активности антиоксидантных ферментов во всех группах пациентов. Однако, во-первых, обращает на себя внимание, что тогда как активность каталазы эритроцитов была статистически значимо снижена во всех группах пациентов, включая больных с «изолированной» ХСН (608,03±4,35 мкмоль/Н₂О₂/мл мин и 605,67±8,5 мкмоль/Н₂О₂/мл мин в 1-й и 2-ой группах соответственно, $p > 0,05$; 578,41±23,6 мкмоль/Н₂О₂/мл мин в третьей группе, $p_{1,2,3} < 0,05$), достоверные из-

менения активности СОД были разнонаправленными в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО vs «изолированной» ХСН. Активность СОД в этой группе была значимо снижена по сравнению с показателями здоровых лиц ($4,85 \pm 0,12$ у.е/мкл эритроцитов vs $8,04 \pm 0,7$ у.е/мкл эритроцитов), тогда как в группе пациентов с сочетанием ХСН и МС во всех групп активность СОД была значимо выше по сравнению с контрольными показателями здоровых лиц. Во – вторых, в группе больных ХСН и СД с АКН выявлены достоверно более высокие показатели активности СОД. Полученные результаты перекликаются с данными, полученными Арзамасцевой Н.Е. с соавторами (2007) [88], которые продемонстрировали, что активность окислительного стресса была более выражена у пациентов с ХСН, по сравнению с пациентами при сочетании ХСН и СД 2 типа.

В ходе исследования была проведена оценка показателей, характеризующих состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в зависимости от степени тяжести АКН. Полученные результаты свидетельствуют о нарастании выраженности дисбаланса между процессами ПОЛ и нарушениями активности антиоксидантных ферментов по мере утяжеления АКН (таб.3.6.5): отмечается нарастание содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ – ДК и МДА, снижения активности КТ, а также уменьшение изначально высокой активности СОД эритроцитов (исключение составляет атипичный вариант АКН), что может свидетельствовать об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы.

Несомненный вклад в развитие и прогрессирование ХСН при МС и СД вносят активация хронического системного воспаления, характерная для пациентов как с ХСН, так и для больных с СД и МС. В проведенном исследовании уровень СРБ был статистически значимо повышен во всех группах обследуемых больных, однако достоверно более высокие показатели были отмечены в группе пациентов с ХСН+ СД (таблица 3.6.6).

Таблица 3.6.5 - Состояние перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом в зависимости от степени тяжести автономной кардиальной нейропатии

| Показатель | Начальное поражение | Несомненное поражение | Грубое поражение | Атипичный вариант |
|---|-------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|
| ДК, ед. А/мл | 0,35±0,01 | 0,36±0,02 | 0,4±0,02 | 0,47±0,05* |
| МДА, ммоль/л | 6,8±0,12 | 6,92±0,2 | 7,33±0,18 ^{##} | 7,28±0,15** |
| КТ Ер, мкмоль/Н ₂ О ₂ /мл мин | 583,98±7,4 [#] | 578,13±5,0 ^{##} | 559,09±10,4 ^{###} | 594,3±5,1 |
| СОД Ер, у.е/мкл эритроцитов | 15,14±0,72 | 15,15±0,58 | 14,95±0,76 | 15,02±0,61 |

Примечание: * - достоверность различий между начальным, несомненным, грубым поражением и атипичным вариантом; ** - достоверность различий между начальным, несомненным поражением и атипичным вариантом; # - достоверность различий между начальным и несомненным, грубым поражением и атипичным вариантом, ## - достоверность различий между несомненным поражением и грубым поражением и атипичным вариантом, ### - достоверность различий между грубым поражением и атипичным вариантом, где $p < 0,05$.

Таблица 3.6.6 – Показатели хронического системного воспаления у больных обследуемых групп

| Показатель | I группа ХСН +МС без НУО | II группа ХСН +МС с НУО | III группа ХСН+СД | IV группа ХСН |
|----------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|
| СРБ, мг/л | 10,7±6,5 | 10,9±5,7 | 19,1±9,9 [#] | 11,6±5,4 |
| ИЛ-1, пг/мл | 15,01±3,87 | 14,99±5,48 | 15,08±4,84 | 14,4±3,58 |
| ИЛ – 6, пг/мл | 11,19±7,74 | 12,63±5,25 | 11,81±6,49 | 12,47±4,59 |
| ФНО – α, пг/мл | 23,95±11,9 | 20,54±8,79 | 22,15±10,68 | 16,0±4,47* |

Примечание: * - различия достоверны между I-й, II-й, III-й и контрольной группой, все при $p < 0,05$.

Показатели ИЛ-1, ИЛ - 6, ФНО – α также значимо, более чем вдвое превышали показатели здоровых лиц во всех группах. Однако, обращает на себя внимание достоверно более высокие показатели ФНО – α в группах пациентов с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО по сравнению с «изолированной» ХСН (таб. 3.6.1), что сопровождалось появлением корреляций в I-й группе больных с показателем ОХС ($r=-0,46$; $p< 0,05$); во – второй группе пациентов с ОХС ($r=-0,38$; $p< 0,05$); и ХС ЛПНП ($r=-0,47$; $p< 0,05$).

Описанные показатели синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления в группах больных с ХСН и МС как без, так с нарушениями углеводного обмена и СД коррелировали между собой. В группе пациентов с ХСН и МС без НУО отмечены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между содержанием ОХС и индексом инсулинорезистентности НОМА ($r= 0,46$, $p<0,05$), а также СРБ ($r= 0,41$, $p<0,05$). Степень выраженности гипертриглицеридемии коррелировала с уровнем ИЛ – 6 ($r= 0,45$, $p<0,05$).

Во второй группе больных уровень ТГ крови обратно коррелировал с показателя активности антиоксиданного фермента каталазы крови ($r= -0,43$, $p<0,05$).

Отмечены множественные статистически значимые корреляционные взаимоотношения между показателями липидного спектра и маркерами ИР, ХСВ и ОС в группе пациентов с ХСН и СД. Уровень ОХС коррелировал с индексом НОМА ($r= 0,3$, $p<0,05$) и уровнем базального инсулина ($r= 0,3$, $p<0,05$); ХС ЛПВП и ДК ($r= -0,38$, $p<0,05$); ХС ЛПНП и с индексом НОМА ($r= 0,48$, $p<0,05$) и уровнем базального инсулина ($r= 0,45$, $p<0,05$). Отмечены разнонаправленные корреляционные связи между триглицеридами крови и показателями, характеризующими степень выраженности окислительного стресса МДА ($r= 0,47$, $p<0,05$); активность СОД ($r= -0,39$, $p<0,05$) и каталазы ($r= -0,47$, $p<0,05$), а также ТГ и ИЛ – 1 ($r= -0,35$, $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена выявлены особенности проявлений синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления. Обращает

на себя взаимосвязанность выявленных метаболических нарушений, что может лежать в основе формирования особенностей поражения органов - мишеней - сердца, почек, печени у этой категории больных. Познание этих патогенетически важных механизмов позволит усилить эффективность проводимой терапии в группе пациентов с ХСН и НУО.

3.7. Анализ патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена

Для выявления патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза при ее сочетании с нарушениями углеводного обмена проводился пошаговый дискриминантный анализ со значениями F включения показателя в модель равном 3, а исключения 2. Выбор данных значений F определялся отсутствием показателей с $p < 0,05$ в списке исключенных из модели и отсутствием в списке включенных в модель с $p > 0,05$. Полученные результаты приведены на рис.3.7.1. Значение Wilks' Lambda составило 0,00615, $F(32,342) = 125,62$, при $p < 0,0000$. Показано, что наибольшей дискриминационной способностью в формировании патогенетических различий в группах больных с ХСН и ХСН и МС, ХСН и СД обладают такие признаки как выраженность альбуминурии, уровень глюкозы крови натощак, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности, а также показатели, характеризующие вариабельность сердечного ритма - общая мощность спектра и его высокочастотная составляющая, а также величина индекса напряжения регуляторных систем. Весомый вклад в формировании патогенетических различий вносит показатель выраженности процессов перекисного окисления липидов – МДА. Несколько меньшее дискриминационное значение играет индекс стеатоза печени, уровень креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации, выраженность инсулинорезистентности.

В пространстве двух дискриминантных функций изображающие точки, относящиеся к пациентам с хронической сердечной недостаточностью и ХСН с различными нарушениями метаболизма (МС без НУО, МС с НУО и СД 2 типа) группировались в существенно разных, неперекрывающихся областях (рис. 3.7.1.). Это указывает на существование неких «стационарных» состояний системы, присущих только каждой из обсуждаемых групп.

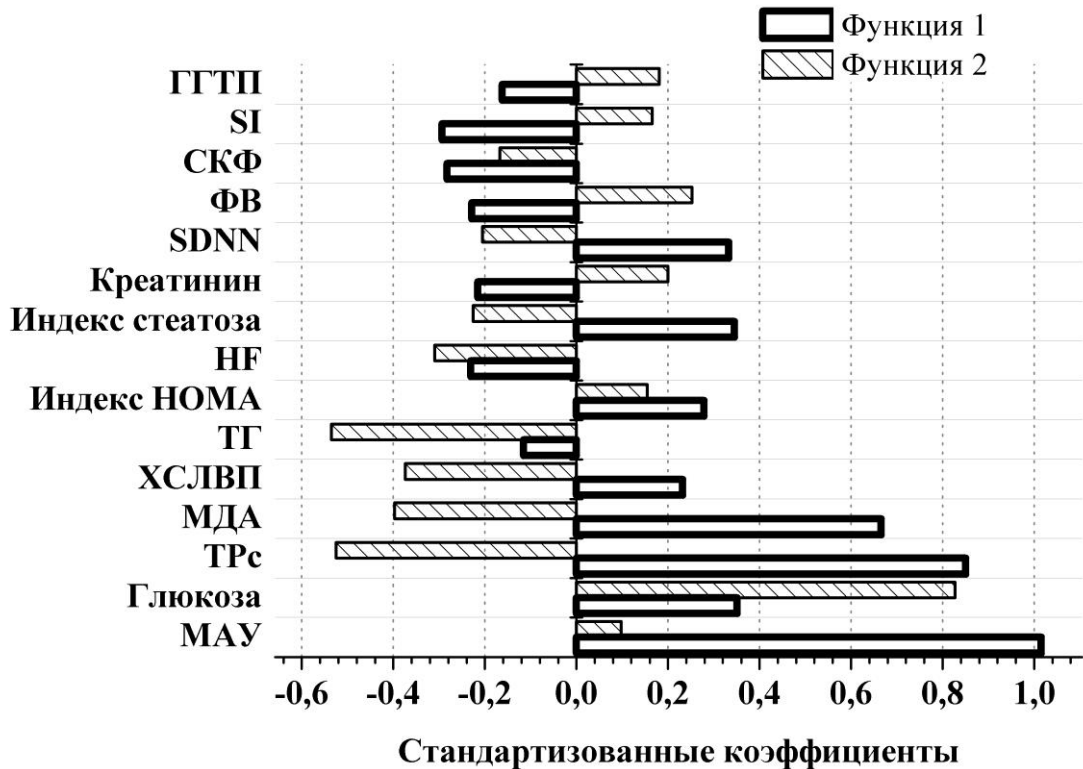
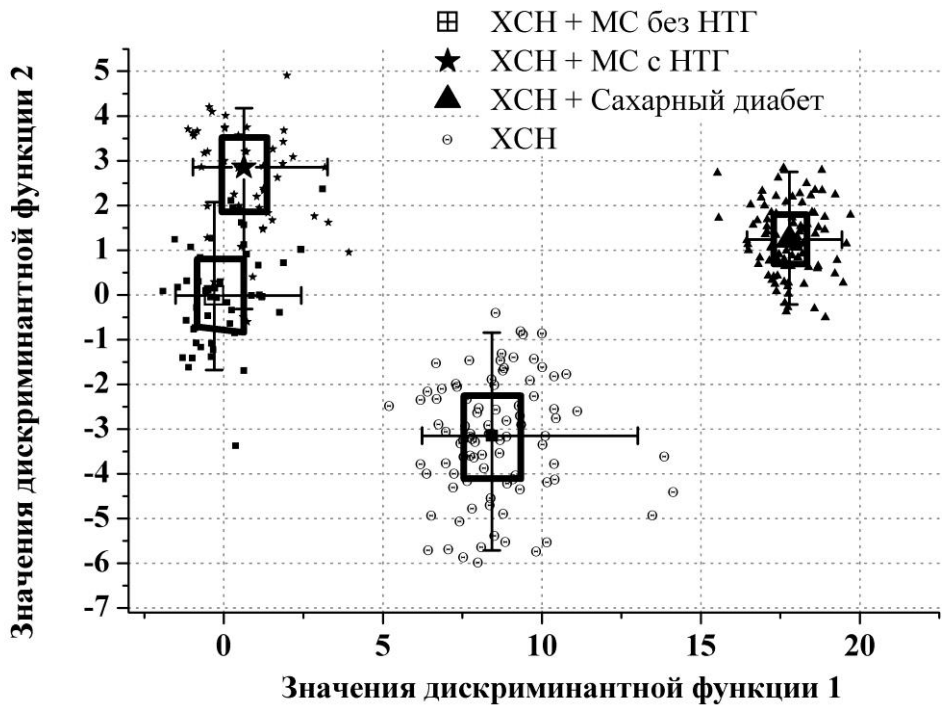


Рис.3.7.1. Распределение пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена по значениям дискриминантных функций и значения стандартизованных коэффициентов.

Степень участия в формировании различий системы указывает, что каждые из состояний характеризуется особыми взаимоотношениями между структурно – функциональным состоянием сердца, почек, печени, а также особенностями метаболического статуса (липидного, углеводного, оксидантного), присущего каждой группе. Очевидно, что трактовка в столь сложной системе достаточно затруднительна, поэтому на следующем этапе анализировались взаимоотношения между группами показателей, отражающими особенности кардиоренальных, гепатокардиальных и гепато – ренальных взаимоотношений, а также вклад метаболических нарушений в формирование этих синдромов в группах больных с ХСН, ХСН и МС без НУО, и с НУО, а также ХСН и СД 2 типа.

3.7.1. Патогенетические особенности поражения органов – мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена

С позиции понимания формирования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с различными заболеваниями сердца и почек, ХСН является патогенетической основой формирования хронического кардио - ренального синдрома (КРС) II типа, тогда как СД обуславливает вовлечение в процесс как почек, так и сердца – вторичного КРС V типа по Ronco С. соавторами (2008) [520]. Сочетание ХСН ишемического генеза с МС и нарушениями углеводного обмена может способствовать формированию особой клинической ситуации, когда имеет место взаимоотношение кардиальных и почечных нарушений. Это может быть связано с присутствием как общих патогенетических механизмов формирования этих синдромов (активация РААС, симпатической нервной системы, снижение почечного кровотока и СКФ, снижение сердечного выброса), так и дополнительными, присущими СД 2 типа факторам повреждения почек и сердца, такими как ожирение, гиперурикемия, дислипидемия и другие, ответственными за ком-

плексную почечную и кардиальную патологию. Патологические изменения до развития СД 2 типа, классифицируемые как метаболический синдром, также могут создать условия для развития кардиальных и почечных повреждений, независимо от гипергликемии.

В результате анализа особенностей формирования кардио – ренальных взаимоотношений с позиции особенностей проявлений синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции в изучаемых группах было получено 2 набора канонических функций (таблица 3.7.1, рис.3.7.2.). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,5. Распределение пациентов по значениям функций этого набора приведено на рис. 3.7.3.

Таблица 3.7.1 - Статистическая значимость и структура функций «Кардио» и «Ренальные» в исследуемых группах

| | R^2 | χ^2 | СС | р | | | |
|----------------------------|--------|-------------|--------|----------------------------|--------|-------------|--------|
| Набор 1 | 0,5 | 229,05 | 24 | <0,001 | | | |
| Набор 2 | 0,151 | 44,48 | 11 | <0,001 | | | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | |
| «Кардио» | | «Ренальные» | | «Кардио» | | «Ренальные» | |
| SDNN _л | -0,074 | МАУ | -0,879 | SDNN _л | -0,344 | МАУ | -0,476 |
| SDNN _с | -0,206 | СКФ | 0,67 | SDNN _с | 0,429 | СКФ | -0,743 |
| SI _л | -0,505 | | | SI _л | -0,382 | | |
| SI _с | -0,346 | | | SI _с | -0,375 | | |
| TP _л | 0,661 | | | TP _л | 0,027 | | |
| TP _с | 0,495 | | | TP _с | 0,069 | | |
| HF _л | 0,662 | | | HF _л | -0,220 | | |
| HF _с | 0,483 | | | HF _с | -0,092 | | |
| LF _л | -0,150 | | | LF _л | 0,246 | | |
| VLF _л | -0,206 | | | VLF _л | -0,058 | | |
| VLF _с | -0,205 | | | VLF _с | 0,116 | | |
| IC _л | -0,476 | | | IC _л | 0,418 | | |

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

Согласно структуре функции «Кардио», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, высокими значениями TP, HFл, и (или) низкими значениями TPc, VLF, SI, SDNN.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен или высокими значениями СКФ, или низким уровнем МАУ.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Кардио» и «Ренальные» (рис. 3.7.2.) показывает, что снижение медиальных значений функции «Кардио» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН +СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Ренальные».

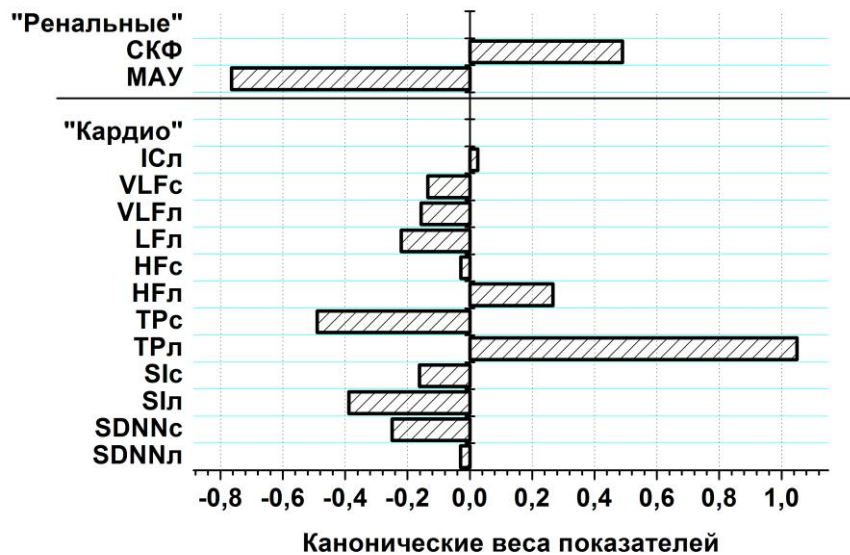


Рис.3.7.2. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома кардиальной дисрегуляции и нарушения функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

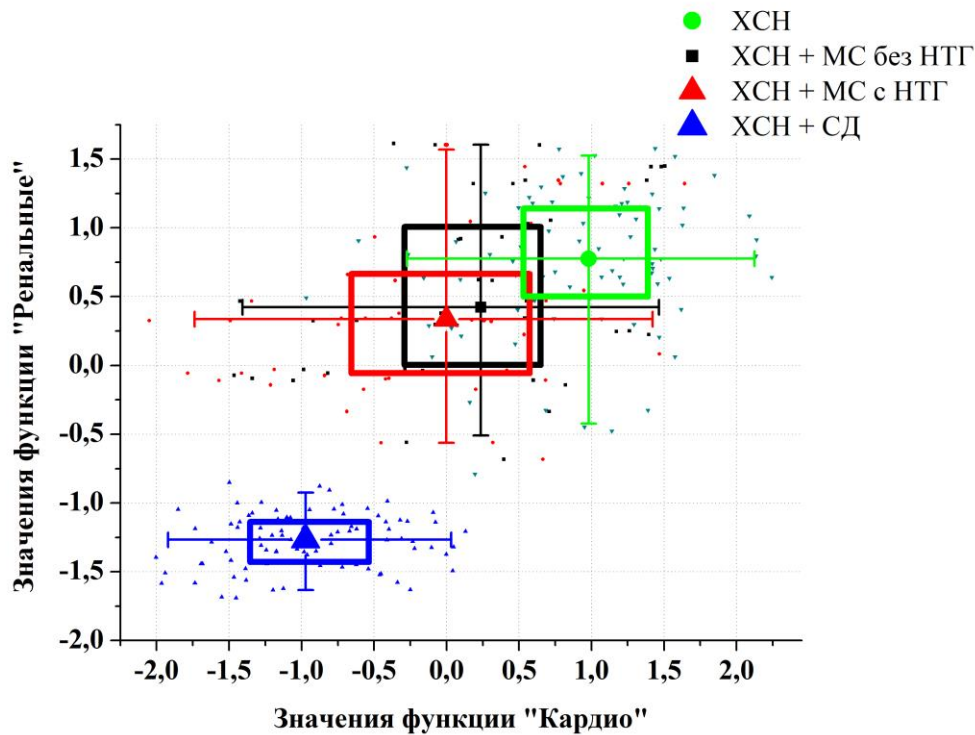


Рис.3.7.3. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих кардио - ренальные взаимоотношения.

Таким образом, для пациентов с ХСН, ХСН и МС без НУО и ХСН и МС с НУО характерно формирование, прежде всего, кардио – ренальных взаимоотношений, тогда как в группе больных с ХСН и СД 2 типа имеют место как кардио – ренальные, так и рено - кардиальные взаимоотношения, что может определять более тяжелый прогноз для этой группы пациентов.

Роль активации СНС в генезе и прогрессировании и поражении органов – мишеней при ХСН ишемического генеза трудно переоценить. Однако, полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН и СД 2 типа активация СНС более выражена, что может быть связано с присутствием ХБП у больных с ХСН и СД 2 типа. Почки имеют выраженную афферентную симпатическую и парасимпатическую и иннервацию. Таким образом, они могут быть как мишенью гиперактивности симпатической нервной системы, так и ее источником. По данным литературы при хронических заболеваниях почек наблюдается выраженная гиперактивность симпатической нервной системы [179], которая является результатом, прежде всего, ишемии почек, сопровождающейся активацией локальной ренин-ангиотензин- рениновой систе-

мы, аккумуляцией аденозина в почечных тканях, снижением доступности оксида азота [148], с последующей афферентной сигнализацией по почечным нервам в ствол головного мозга и повышением активности центров симпатической нервной системы.

Результаты оценки показателей ВСР в проведенном исследовании демонстрируют, что в группе больных с ХСН и СД 2 типа было отмечено статистически значимое изменение показателей, свидетельствующих об активации симпатической нервной системы (НФл $17,5 \pm 2,4\%$ и НФс $15,4 \pm 4,3$ в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа vs НФл $26,0 \pm 1,3\%$ и НФс $\pm 2,1\%$ при ХСН соответственно), а также дисбалансе симпатической и парасимпатической нервной системы (LF/НФл $2,5 \pm 0,42$ и LF/НФс $2,97 \pm 0,92$ в группе больных с ХСН и СД 2 типа vs $1,73 \pm 0,1$ и $1,99 \pm 0,17$ при ХСН соответственно), что, возможно, усугубляет эффект симпатической гиперактивности. Примечательно, что более выраженная, чем при ХСН активация СНС характерна и для пациентов с ХСН и МС как с НУО, так и без НУО, что, по – видимому, связано с наличием особого метаболического статуса у этой категории пациентов.

Кроме того, статистически значимое повышение стресс индекса как лежа, так и в ходе АОП, свидетельствующее о преобладании центрального контура регуляции над автономным в группе больных с ХСН и СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» ХСН (SIл $465,4 \pm 127,5$ vs $410 \pm 102,9$ у.е; SI с $474,6 \pm 63,5$ vs $446,2 \pm 95,4$ у.е) манифестирует о срыве адаптационных механизмов в этой группе больных. Более того, стресс индекс в группе больных с ХСН и СД 2 типа был статистически значимо выше и по сравнению с пациентами с ХСН и МС как с НУО, так и без НУО.

Последствиями более выраженной активации СНС у пациентов с ХСН и СД 2 типа может стать снижение выживаемости после перенесенного инфаркта миокарда, прогрессирование гипертрофии миокарда [550].

Симпатикотония и, опосредованная ею активация тканевой РААС, является одним из патогенетическим компонентом прогрессирования и структурных и функциональных нарушений печени у пациентов с НАЖБП [589].

Анализ особенностей формирования гепато – кардиальных взаимоотношений выявил 2 набора канонических функций (табл. 3.7.2, рис.3.7.4.). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,603.

Согласно структуре функции «Кардио», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен, в основном, или низкими значениями HFл и SDNNл, или (и) высокими значениями IC и VLF, а также HF стоя.

Согласно структуре функции «Гепато», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен в основном высокими значениями индекса стеатоза печени и высоким значениями уровня ГГТП и (или) низким уровнем ЩФ.

Таблица 3.7.2 - Статистическая значимость и структура функций «Гепато» и «Кардио»

| | R^2 | χ^2 | СС | р | | | | |
|----------|--------|----------|--------|----------|----------------------------|----------|--------|--|
| Набор 1 | 0,603 | 191,733 | 60 | 0,0001 | | | | |
| Набор 2 | 0,353 | 70,1956 | 44 | 0,0073 | | | | |
| | | | | | Структура функций набора 1 | | | |
| «Кардио» | | «Гепато» | | «Кардио» | | «Гепато» | | |
| SDNNл | 0,197 | ГГТП | 0,438 | SDNNл | -0,457 | ГГТП | 0,379 | |
| SDNNс | -0,057 | ЩФ | -0,501 | SDNNс | -0,620 | ЩФ | -0,617 | |
| HFл | -0,197 | ИСП | 0,746 | HFл | -0,088 | ИСП | 0,801 | |
| HFс | 0,164 | | | HFс | -0,041 | | | |
| VLFл | 0,182 | | | VLFл | -0,001 | | | |
| VLFс | 0,013 | | | VLFс | -0,035 | | | |
| ICл | 0,524 | | | ICл | -0,538 | | | |
| ICс | 0,153 | | | ICс | 0,164 | | | |

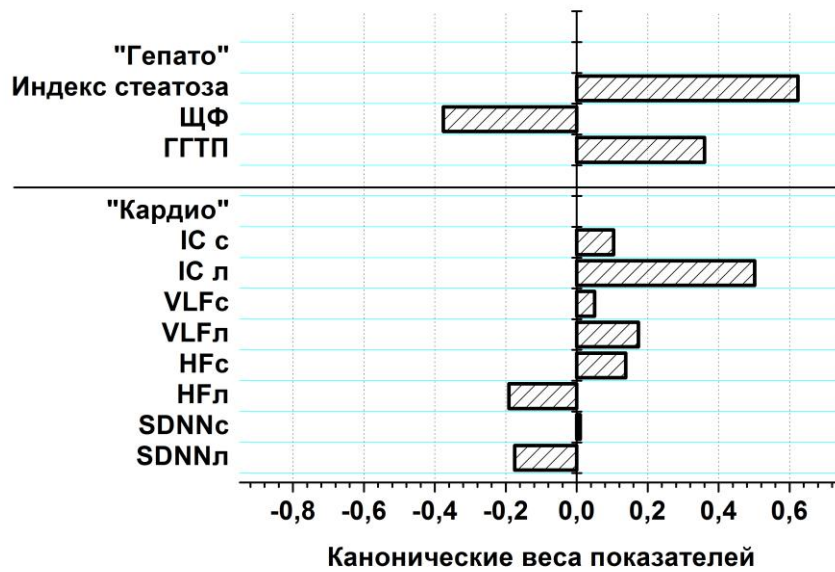


Рис. 3.7.4. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома кардиальной дисрегуляции и нарушения функционального состояния печени у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Гепато» и «Кардио» (рис.3.7.5.) показывает, что снижение медиальных значений функции «Гепато» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО-ХСН+СД» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Кардио». Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО, ХСН и СД 2 типа и ХСН имеет место различный характер гепато – кардиальных взаимоотношений.

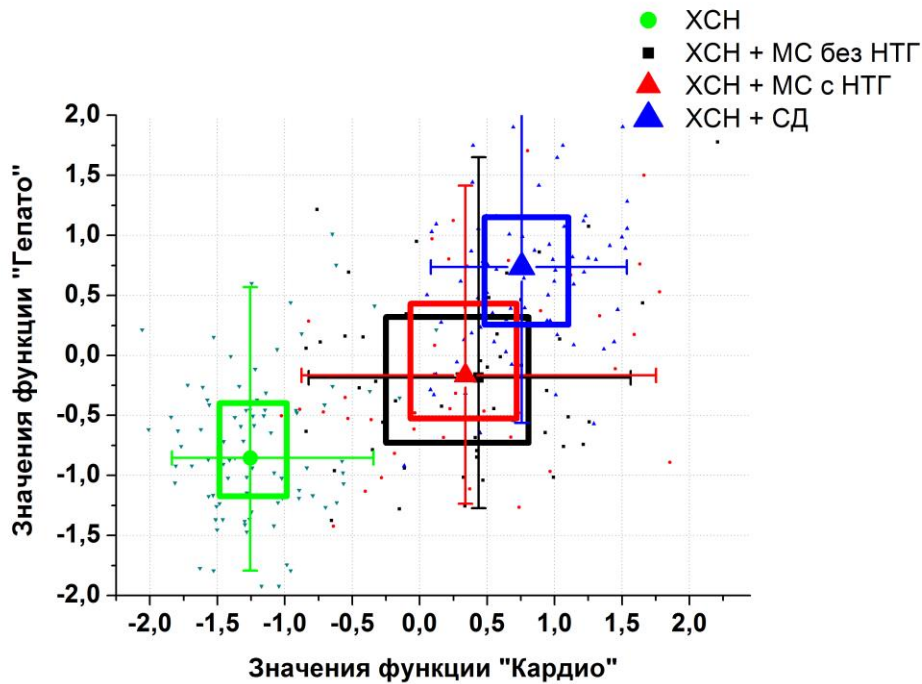


Рис.3.7.5. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих гепато – кардиальные взаимоотношения.

Анализ полученных в ходе исследования данных свидетельствуют о том, что повышение активности СНС в группе пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН и СД 2 типа, опосредованное как наличием ХСН, так и присутствием МС, сопровождается нарастанием индекса стеатоза печени и увеличением уровня ГГТП. С другой стороны, по данным L.Puthtmana et al (2001) [490] НАЖБП может способствовать дальнейшему прогрессированию автономной дисфункции, что приводит к формированию факторов дополнительного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена [434], а также усугублять структурно – функциональные нарушения со стороны сердца [198, 317], что было показано и в ходе проведенного нами исследования: показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС, СД 2 типа оказался взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может свидетельствовать о существовании гепатокардиального континуума.

Гепато – кардиальные взаимоотношения в группе пациентов с ХСН носят иной характер, что, по – видимому, связано с тем, что в основе формирования

поражения печени у пациентов с ХСН ишемического генеза лежат, прежде всего, гемодинамические механизмы (нарушения портальной гемодинамики, снижение линейной скорости кровотока по портальным венам, значительное расширение печеночных и нижней полой вены, увеличение застоя в воротной вене), что сопровождается повышением механического давления в печеночных синусоидах и желчных канальцах, что может сопровождаться повышением щелочной фосфатазы в сыворотке крови даже при самых умеренных уровнях сердечной недостаточности [612]. Пассивный венозный застой, ишемия за счет снижения сердечного выброса, артериальная гипоксемия приводят к формированию гипоксии печеночной ткани и ее ишемического повреждения - «ишемической гепатопатии» [112], а гиперсимпатикотония, отмечаемая в группе пациентов с ХСН, выступает лишь как триггер сердечно – сосудистых нарушений.

По данным литературы поражение печени как ишемического, так и метаболического генеза сопровождается формированием функциональных нарушений со стороны почек. Однако особенности гепато - ренальных взаимоотношений при сочетании ХСН ишемического генеза и при сочетании ХСН с нарушениями углеводного обмена в настоящее время практически не изучено.

Проведенный канонический анализ оценки гепато – ренальных взаимоотношений взаимоотношений у больных исследуемых групп выявил 1 набор канонических функций (таб. 3.7.3; рис. 3.7.6). Размер эффекта для этого набора функций (R^2) был равен 0,64. Распределение пациентов по значениям этого набора приведено на рис. 3.7.7.

Согласно структуре функции «Гепато», ее сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, низким значением ИСП.

Согласно функции «Ренальные», ее сдвиг в сторону высоких значений обусловлен или (и) высокими значениями СКФ, или (и) низким уровнем МАУ.

Таблица 3.7.3. - Статистическая значимость и структура функций «Гепато» и «Ренальные».

| | R^2 | χ^2 | СС | p |
|-----------------------------------|--------|-------------|--------|---------|
| Набор 1 | 0,638 | 148, 08 | 10 | <0,0001 |
| Структура функций набора 1 | | | | |
| «Гепато» | | «Ренальные» | | |
| ГГТП | -0,249 | МАУ | -0,991 | |
| ЩФ | 0,295 | СКФ | 0,365 | |
| АЛТ | -0,294 | | | |
| АСТ | -0,239 | | | |
| ИСП | -0,955 | | | |

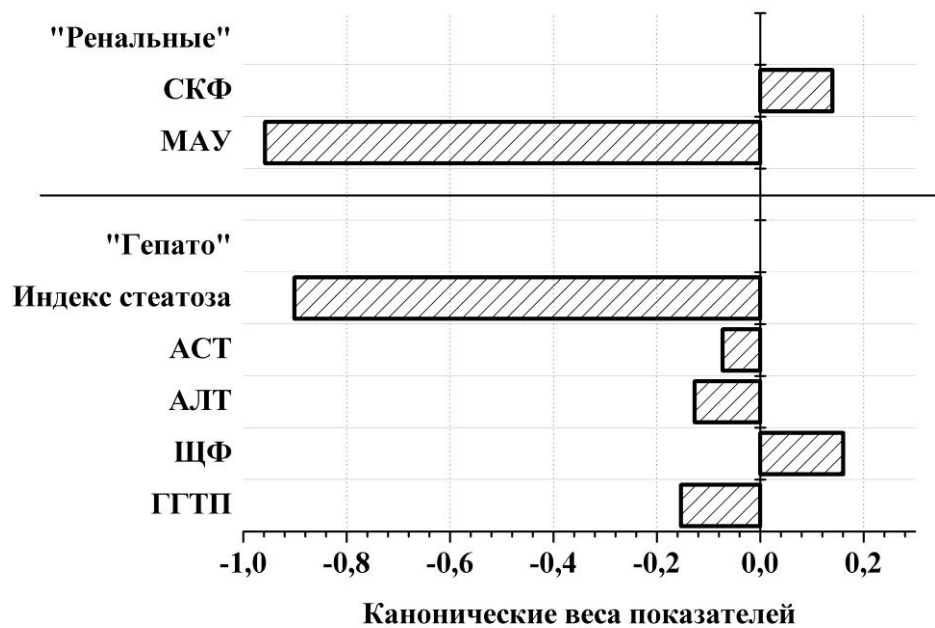


Рис.3.7.6. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние печени и нарушения функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве «Гепато» и «Ренальные» (рис.3.7.7.) в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО-ХСН+ МС с НУО-ХСН+СД» сопровождается одновременным снижением медиальных функций значений «Ренальные» только в группе больных с ХСН и СД, что свидетель-

стствует о формирования особых гепато – ренальных взаимоотношений только в этой группе пациентов.

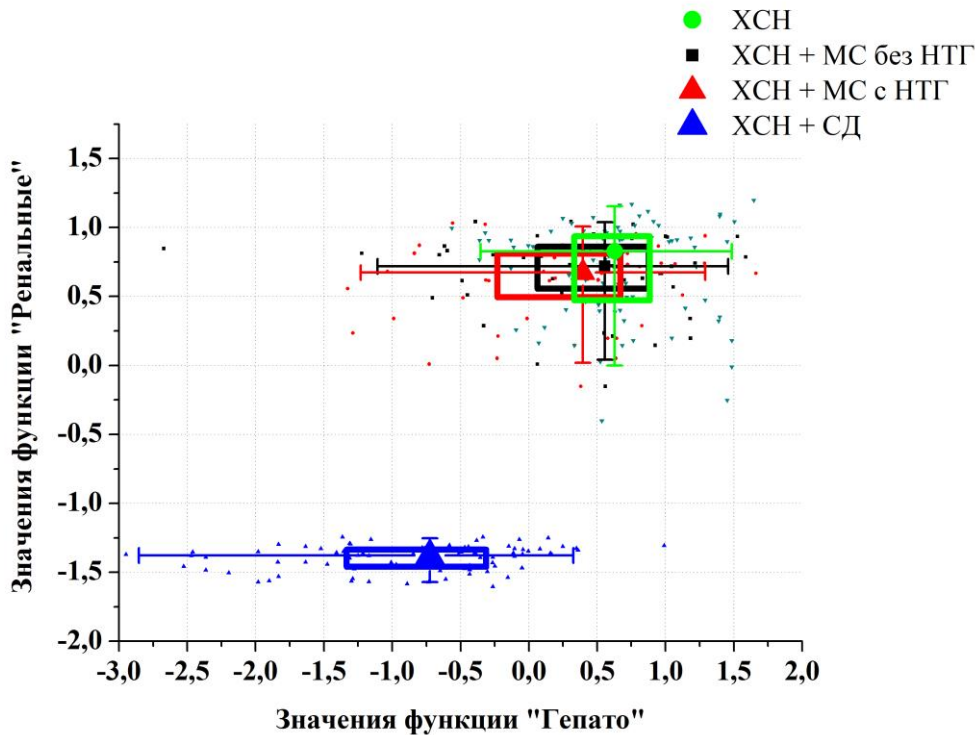


Рис.3.7.7. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих гепато – ренальные взаимоотношения.

Полученные данные коррелируют с результатами G. Targer et al (2008), которые продемонстрировали, что НАЖБП (после корректировки по полу, индексу массы тела, окружности талии, курения, артериальной гипертензии, уровня липидов, гликозилированного гемоглобина, приема гиполипидемических, антигипертензивных или антитромбоцитарных препаратов) является независимым фактором, влияющим на формирование ХБП только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [332]. Причины формирования столь различных гепато – ренальных взаимосвязей не до конца ясны, тем более, что основные метаболические агрессивные факторы были исключены. Однако обращает на себя внимание, что еще одним фактором, выделяющую группу пациентов с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО, является уровень ГГТП. Действительно, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что, несмотря на то, что средний уровень ГГТП не отличался от нормальных показателей, ее показатели были статистиче-

ски значимо выше в группе больных с ХСН и МС без НУО, с НУО и СД 2 типа по сравнению с «изолированной» ХСН. ГГТП – мембрано - связанный фермент, активность которого определяется практически во всех паренхиматозных органах и тканях, с максимумом в проксимальных канальцев почек [294], а повышенная активность рассматривается как показатель активного заболевания печени и желчевыводящих путей. Однако, по данным исследователей The Framingham Heart Study [274] повышенный уровень сывороточной ГГТП у пациентов с метаболическим синдромом рассматривается как маркер метаболического и кардиоваскулярного риска. Lee D.H. et al [529] обнаружили, что уровень ГГТП в сыворотке крови (как суррогатного маркера заболевания печени) в пределах физиологического диапазона продемонстрировал статистически значимую положительную связь с риском развития микроальбуминурии в ближайшие 10 лет.

Таким образом, проведенный канонический анализ выявил, что индекс стеатоза печени как маркер НАЖБП и уровень ГГТП у пациентов с ХСН и СД 2 типа являются патогенетически важными факторами определяющими гепато – почечные взаимоотношения у этой категории больных.

3.7.2. Патогенетический вклад синдрома вегетативной дисрегуляции и метаболических нарушений в формирование поражения органов – мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена

Следующий этап в более глубоком понимании патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с нарушениями углеводного обмена заключался в более глубоком осмыслении значения расстройств метаболизма и вегетативной дисфункции в формирование патогенетических различий повреждений органов – мишеней, начиная от нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД 2 типа.

В клинических исследованиях, основанных на записи активности симпатических нервов (микронейрографии) и измерении выделения норадреналина в плазму крови методом разведения изотопа, было показано, что ожирение (как проявление МС) скорее всего связано с активацией симпатической нервной системы, но не с ее супрессией [497]. Поэтому в ходе нашего исследования проводилась оценка особенностей характера взаимосвязи между показателями, характеризующими активность симпатической и парасимпатической нервной системы (по данным оценки ВСР) и липидного спектра у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с нарушениями углеводного обмена.

В результате анализа взаимосвязей «Липиды – Кардио» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.4; рис.3.7.8). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,34.

Таблица 3.7.4 - Статистическая значимость и структура функций «Липиды» и «Кардиальные» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | СС | | p | |
|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,340 | | 179,4230 | | 18 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,196 | | 67,5864 | | 10 | | <0,001 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Липиды» | | «Кардио» | | «Липиды» | | «Кардио» | | | |
| ОХС | 0,361 | SIл | -0,294 | ОХС | 0,0528 | SIл | -0,525 | | |
| ТГ | -0,945 | SIс | -0,243 | ТГ | 0,410 | SIс | -0,213 | | |
| ХС ЛПВП | -0,269 | TPл | 0,398 | ХС ЛПВП | -0,992 | TPл | 0,509 | | |
| | | TPс | 0,557 | | | TPс | -0,936 | | |
| | | LFл | -0,172 | | | LFл | -0,218 | | |
| | | LFс | -0,228 | | | LFс | -0,093 | | |

Согласно структуре функции «Липиды», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями ОХС, и (или) низкими значениями ТГ и ХС ЛПВП.

Согласно структуре функции «Кардио», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями ТРс и ТРл, и (или) низким уровнем S1c и в ходе АОП (S1л).

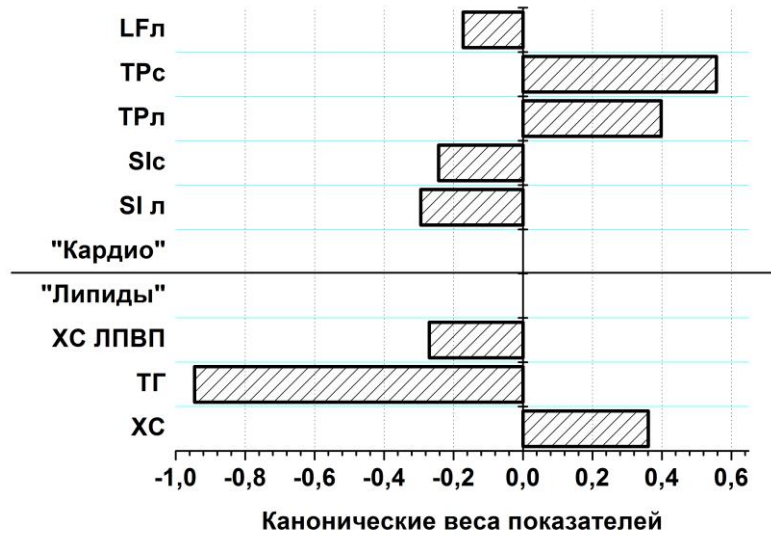


Рис.3.7.8. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома кардиальной дисрегуляции и нарушений липидного обмена у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Липиды» и «Кардио» (рис. 3.7.9) показывает, что снижение медиальных значений функции «Кардио» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Липиды».

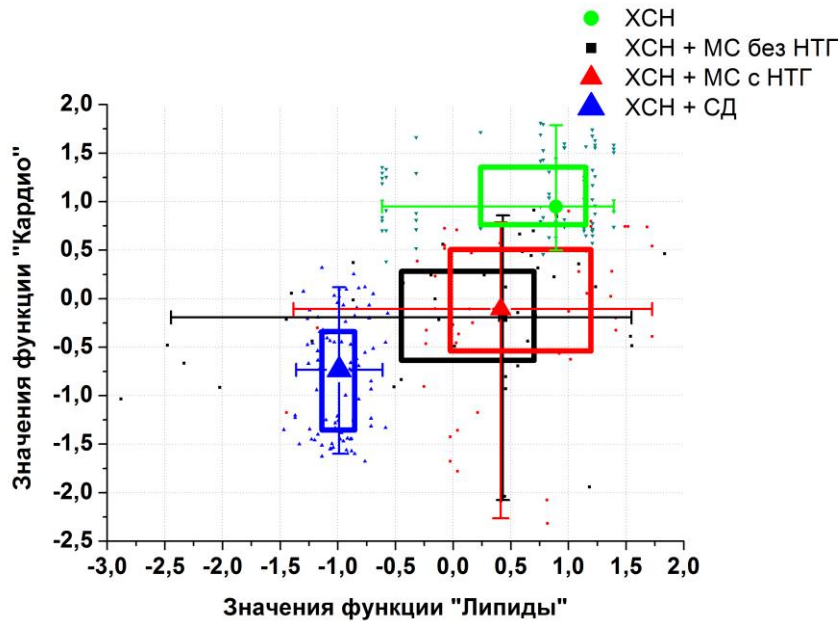


Рис.3.7.9. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Липиды - Кардио».

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что преобладание автономной регуляции СНС над центральным у пациентов с ХСН ассоциируется с более благоприятным липидным профилем у этих пациентов. Тогда как нарастание преобладающих центральных регуляторных механизмов и повышение активности СНС в ряду больных ХСН +МС без НУО –ХСН+МС с НУО –ХСН+ СД 2 типа ($SI_{л} 314,0 \pm 73,39$ vs $361,52 \pm 112,65$ vs $465,43 \pm 127,54$) сопровождается достоверным повышением содержания уровня триглицеридов в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа vs ХСН +МС с НУО vs с изолированной ХСН ($1,92 \pm 0,09$ vs $1,44 \pm 0,4$ vs $1,26 \pm 0,4$ соответственно). Гиперсимпатикотония сопровождается увеличением синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности [560], окисления СЖК за счет снижения активности пальмитил карнитилтрансферазы печени, обеспечивающий транспорт длинно – цепочечных жирных кислот в митохондрии [200] и снижению образования кетоновых тел [176], которые на сегодняшний день рассматриваются как один из важных факторов нарушения энергетического обмена кардиомиоцита [175, 361]. Кроме того, отмеченные особенности могут быть опосредованы тем, что одной из причин, определяющих увеличение активности симпатической нервной системы является нарастающая резистентность к инсулину.

По данным исследований последних лет феномен липотоксичности участвует в патогенезе формирования дисфункции почки [614]. Дислипидемия per se не приводит к формированию повреждения почек, а является звеном в мультифакториальном патогенезе поражения при коморбидных ситуациях [522], что было подтверждено в двух больших исследованиях - LORD (Lipid lowering and Onset of Renal Disease) [581] и SHARP (Study of Heart and Renal Protection) [171], поэтому оценка особенностей взаимосвязей между нарушениями липидного обмена и нарушением функционального состояния почек у пациентов с ХСН ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена представляет определенный интерес.

В результате анализа взаимосвязей «Липиды – Ренальные» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.5; рис.3.7.10). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,59.

Согласно структуре функции «Липиды», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями ОХС, и (или) низкими значениями ТГ и ХС ЛПВП.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями креатинина, и (или) низким уровнем МАУ или СКФ.

Таблица 3.7.5 - Статистическая значимость и структура функций «Липиды» и «Ренальные» в исследуемых группах.

| | | R^2 | χ^2 | С | р | | |
|----------------------------|--------|-------------|----------|----------------------------|--------|-------------|-------|
| Набор 1 | | 0,587 | 257,3204 | 9 | <0,001 | | |
| Набор 2 | | 0,049 | 13,9992 | 4 | <0,007 | | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | |
| «Липиды» | | «Ренальные» | | «Липиды» | | «Ренальные» | |
| ОХС | 0,134 | Креатинин | -0,586 | ОХС | -0,917 | Креатинин | 0,763 |
| ТГ | -0,663 | МАУ | -0,998 | ТГ | -0,032 | МАУ | 0,038 |
| ХС ЛПВП | -0,747 | СКФ | 0,187 | ХС ЛПВП | -0,493 | СКФ | 0,093 |

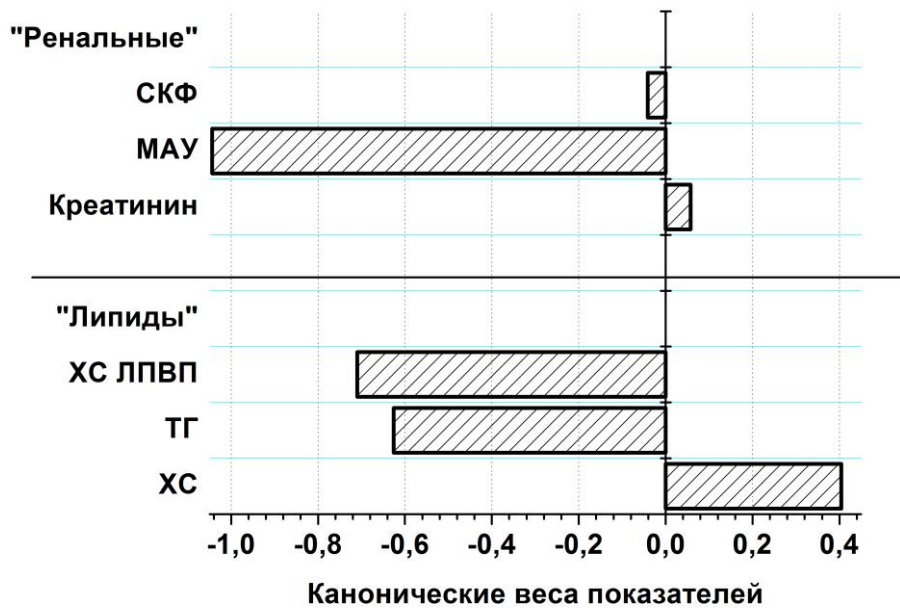


Рис.3.7.10. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома липотоксичности и нарушений функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Липиды» и «Ренальные» (рис. 3.7.11) показывает, что снижение медиальных значений функции «Ренальные» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Липиды».

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение средних значений уровня триглицеридов и ХС ЛПВП сопровождается нарастанием выраженности микроальбуминурии, что коррелирует с данными экспериментальных исследований Nielsen H. Et al (2005) [146], свидетельствующих о том, что при СД гломерулярное и тубулярное (особенно в проксимальном отделе) накопление липидов сопровождается статистически значимыми нарушениями функциональной активности почек.

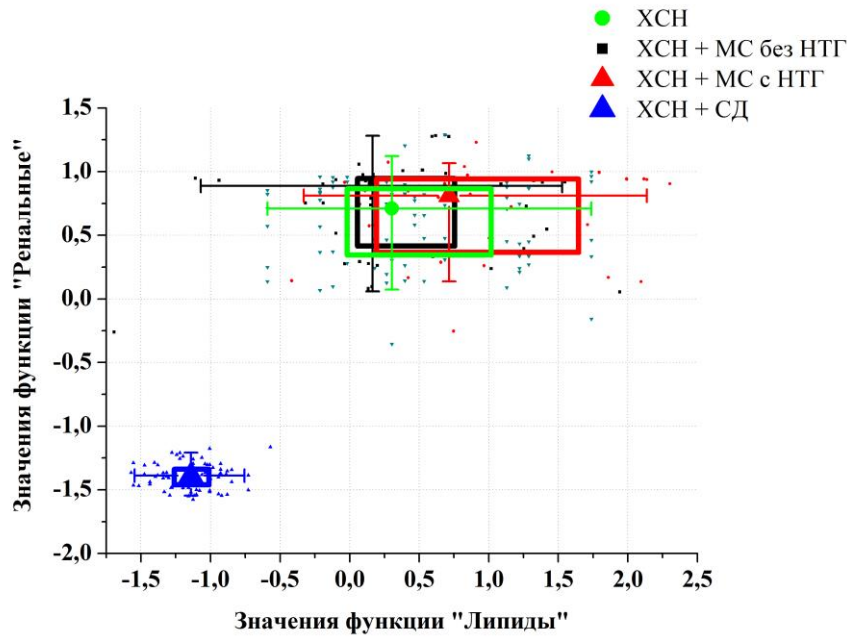


Рис.3.7.11. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Липиды - Ренальные».

На рисунке 3.7.11 группы пациентов с XCH, XCH и MC без НУО и XCH и MC с НУО представляют собой близко расположенными, что не позволяет проследить патогенетические различия в формировании тренда изменений. Поэтому был проведен дополнительный анализ взаимоотношений «Липиды» - «Ренальные» в этих группах при исключении пациентов с XCH и СД 2 типа. В результате анализа получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.6; рис.3.7.12). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,33.

Согласно структуре функции «Липиды», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями ХС ЛПВП, а также ОХС и, в меньшей степени, ТГ.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен в основном низкими значениями креатинина и МАУ.

Анализ распределения пациентов трех групп в пространстве функций «Липиды» и «Ренальные» (рис. 3.7.13) показывает, что снижение медиальных значений функции «Ренальные» в ряду «XCH – XCH+MC без НУО – XCH+MC с НУО» сопровождается одновременным повышением медиальных значений функции «Липиды».

Таблица 3.7.6 - Статистическая значимость и структура функций «Липиды» и «Ренальные» в исследуемых группах при исключении пациентов с ХСН и СД 2 типа.

| | | R^2 | χ^2 | С | р | | |
|----------------------------|-------|-------------|----------|----------------------------|--------|-------------|--------|
| Набор 1 | | 0,332 | 26,341 | 9 | <0,001 | | |
| Набор 2 | | 0,156 | 4,68056 | 4 | <0,32 | | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | |
| «Липиды» | | «Ренальные» | | «Липиды» | | «Ренальные» | |
| ОХС | 0,757 | Креатинин | -0,977 | ОХС | -0,459 | Креатинин | -0,092 |
| ТГ | 0,226 | МАУ | -0,294 | ТГ | 0,521 | МАУ | 0,527 |
| ХС ЛПВП | 0,825 | СКФ | 0,165 | ХС ЛПВП | 0,135 | СКФ | 0,935 |

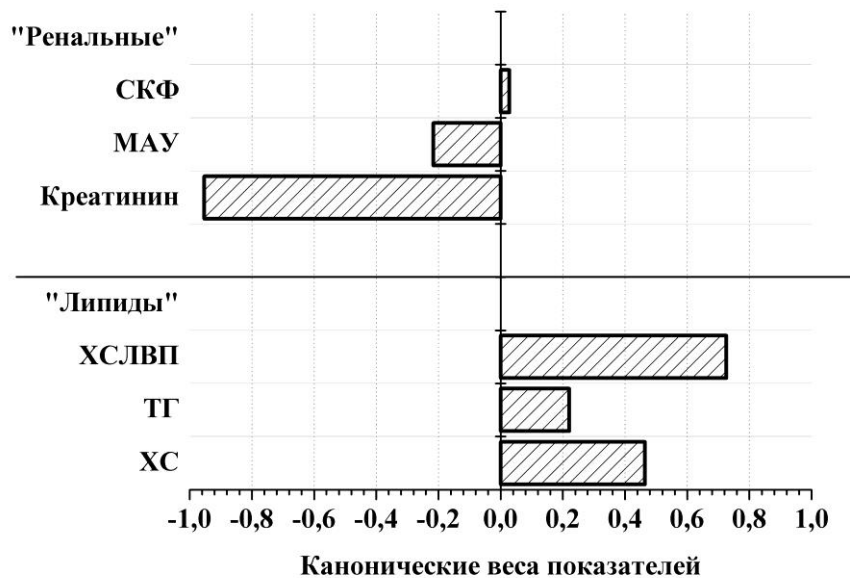


Рис.3.7.12. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома липотоксичности и нарушений функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций после исключения пациентов с ХСН и СД 2 типа.

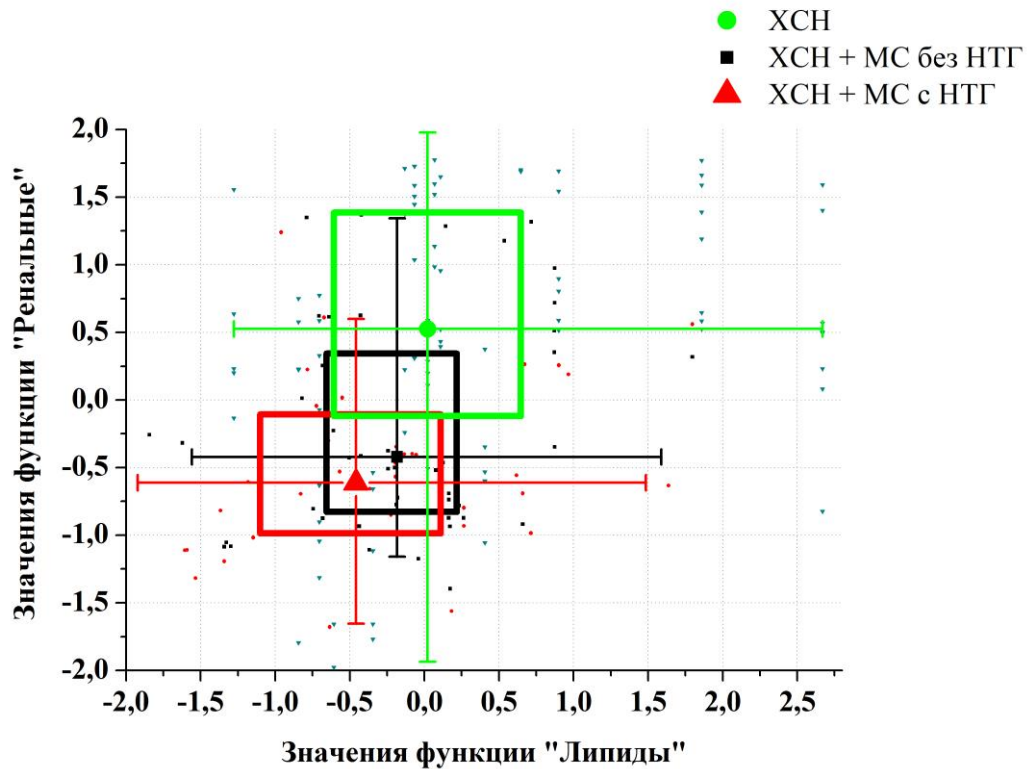


Рис.3.7.13. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Липиды - Ренальные» после исключения пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение средних значений креатинина в ряду «ХСН-ХСН+МС без НУО-ХСН+МС с НУО ($93,9 \pm 15,6$ vs $103,7 \pm 11,5$ vs $108,2 \pm 8,6$ мкмоль/л соответственно) и МАУ ($123,66 \pm 25,42$ vs $120,76 \pm 25,85$ vs $124,39 \pm 24,41$) ассоциировано со статистически значимыми изменениями липидограммы: увеличением средних показателей уровня триглицеридов ($1,3 \pm 0,4$ vs $1,7 \pm 0,6$ vs $1,4 \pm 0,4$) средних показателей ХС ЛПВП ($1,3 \pm 0,3$ vs $1,1 \pm 0,2$ vs $1,0 \pm 0,3$ ммоль/л в группах ХСН, ХСН +МС без НУО, ХСН+МС с НУО соответственно).

Обращает на себя внимание тот факт, что присоединение МС у пациентов с ХСН сопровождается, прежде всего, нарастанием уровня креатинина сыворотки крови как показателя функциональной несостоятельности почек, что ассоциировалось с особенностями нарушений липидного спектра, а именно низкими уровнями ХС ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов у пациентов с МС. Тогда как дисфункция почек у пациентов с ХСН и СД 2 типа в контексте липидных нару-

шений носит иной характер и характеризуется взаимосвязью выраженности микроальбуминурии при определяющей роли гипертриглицеридемии и низких показателях холестерина липопротеинов высокой плотности.

Полученные результаты согласуются с данными Chen J. et al [584], которые продемонстрировали, что липидные нарушения при МС могут быть одним из независимых факторов, способствующих формированию ранних изменений функционального состояния почек у этой категории больных.

Печень, являясь центральным органом метаболизма, участвуя в метаболическом гомеостазе определяет, с одной стороны обмен липидов в организме. С другой, в печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может усиливаться синтез триглицеридов и возрастает секреция ХС ЛПОНП. Поэтому в ходе проводимого исследования оценивались взаимоотношения «Липиды – Гепато» в исследуемых группах.

В результате анализа взаимосвязей «Липиды – Гепато» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.7; рис.3.7.14). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,59.

Таблица 3.7.7 - Статистическая значимость и структура функций «Липиды» и «Гепато» в исследуемых группах.

| | R^2 | χ^2 | С | р | | | |
|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|
| Набор 1 | 0,543 | 123,51 | 30 | <0,001 | | | |
| Набор 2 | 0,26 | 28,374 | 20 | <0,001 | | | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | |
| «Липиды» | | «Гепато» | | «Липиды» | | «Гепато» | |
| ОХС | 0,529 | ГГТП | 0,255 | ОХС | 0,582 | ГГТП | -0,658 |
| ТГ | 0,522 | ЩФ | -0,179 | ТГ | -0,264 | ЩФ | 0,225 |
| ХС ЛПНП | -1,006 | АЛТ | 0,258 | ХС ЛПНП | 0,100 | АЛТ | -0,406 |
| ХС ЛПВП | 0,154 | АСТ | 0,0099 | ХС ЛПВП | 0,396 | АСТ | -0,215 |
| ИА | 0,620 | Индекс стеатоза | 0,825 | ИА | -0,039 | Индекс стеатоза | 0,574 |
| ХС ЛПОНП | -0,927 | | | ХС ЛПОНП | -0,766 | | |

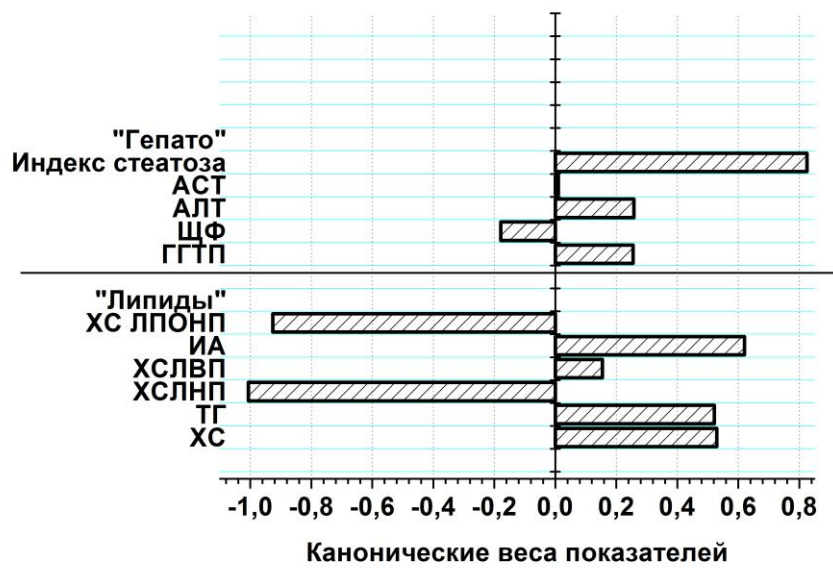


Рис.3.7.14. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома липотоксичности и нарушений функционального состояния печени у пациентов исследуемых групп.

Согласно структуре функции «Липиды», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями ОХС, ТГ и (или) низкими значениями ХС ЛПВП.

Согласно структуре функции «Гепато», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями АЛТ, ГГТП и ИСП.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Липиды» и «Кардио» (рис. 3.7.15) показывает, что снижение медиальных значений функции «Гепато» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Липиды».

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение средних значений уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности и снижение содержания ХС ЛПВП в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается нарастанием выраженности индекса стеатоза печени, увеличением уровня АЛТ, ГГТП.

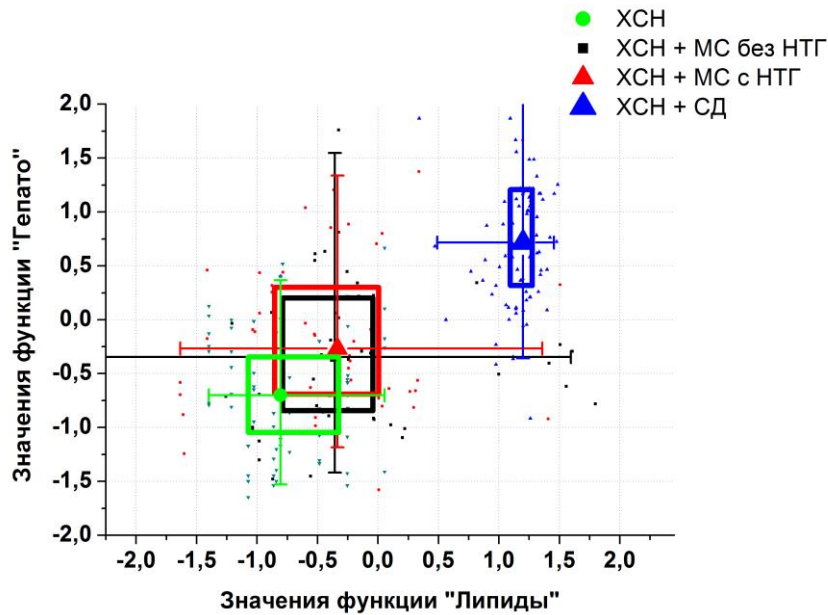


Рис.3.7.15. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Липиды - Гепато»

Полученные результаты согласуются с данными о том, что у больных с метаболическим синдромом при преимущественном отложении жира в висцеральной области, высвобождающиеся вследствие интенсивного липолиза СЖК в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Это приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности на уровне печени, к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь, способствующей развитию периферической инсулинорезистентности. В печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция ЛПОНП. Происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикроннов и их остатков. Повышается активность печёночной липазы и ускоряется гидролиз обогащённых триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы ЛПНП) и снижается уровень холестерина ЛПВП, особенно кардиопротекторной субфракции холестерина ЛПВП2.

По данным литературы сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОНП приводит к увеличению концентрации липопротеидов, обогащённых триглицеридами, особенно в постпрандиальный период. Ускоряется обмен липидов с помощью протеина, переносящего эфиры холестерина между ЛПОНП и ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Происходит обогащение триглицеридами и обеднение эфирами холестерина ЛПВП. Высокий уровень инсулина и триглицеридов способствует снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови. Все эти нарушения приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется: гипертриглицеридемией, повышенным уровнем холестерина ЛПНП, снижением концентрации холестерина ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем свободных (неэстерифицированных) жирных кислот плазмы и выраженным подъёмом липопротеидов, богатых триглицеридами, в постпрандиальный период [40].

Любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода и интенсификации свободно-радикального окисления биосубстратов [124]. Поэтому как ХСН, так и МС, СД 2 типа являются заболеваниями, ассоциированными с интенсификацией свободно – радикальных процессов. Наличие хронической гипергликемии сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим развитием окислительного или метаболического стресса – нарушениями баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что является одним из обязательных компонентов патогенеза сосудистых осложнений диабета. В механизмах формирования ОС при диабете участвует и гиперинсулинемия, которая активизирует симпатическую нервную систему. Поэтому нами проводилась оценка патогенетических особенностей взаимосвязей между показателями, характеризующими окислительный статус (функция «Окислительный статус») и показателями ВСР (функция «Кардио»).

В результате анализа взаимосвязей «Окислительный статус» - «Кардио» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.8; рис.3.7.16). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,90.

Согласно структуре функции «Кардио», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, в основном, высокими значениями IC, и (или) TP стоя и лежа, а также низкими значениями VLF, LF, SI как лежа, так и в условиях АОП.

Согласно структуре функции «Окислительный статус», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями СОД и (или) низкими значениями МДА.

Таблица 3.7.8 - Статистическая значимость и структура функций «Окислительный статус» и «Кардио» в исследуемых группах.

| | | R^2 | χ^2 | С | р | | |
|----------------------------|--------|------------------------|----------|----------------------------|--------|------------------------|--------|
| Набор 1 | | 0,904 | 793,53 | 33 | <0,001 | | |
| Набор 2 | | 0,424 | 156,71 | 20 | <0,001 | | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | |
| «Кардио» | | «Окислительный статус» | | «Кардио» | | «Окислительный статус» | |
| SIл | -0,033 | МДА | 0,226 | SIл | -0,698 | МДА | -0,973 |
| SIс | -0,105 | КАТ | 0,895 | SIс | -0,413 | КАТ | -0,092 |
| TPл | -0,974 | СОД | 0,998 | TPл | 0,014 | СОД | -0,057 |
| TPс | -0,928 | | | TPс | 0,0429 | | |
| HFл | -0,740 | | | HFл | 0,162 | | |
| HFс | -0,681 | | | HFс | -0,049 | | |
| LFл | -0,247 | | | LFл | -0,364 | | |
| LFс | -0,227 | | | LFс | -0,395 | | |
| VLFл | 0,223 | | | VLFл | -0,153 | | |
| VLFс | 0,166 | | | VLFс | -0,215 | | |
| ICл | 0,265 | | | ICл | -0,186 | | |

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Кардио» и «Окислительный статус» (рис. 3.7.17) показывает, что снижение медиальных значений функции «Кардио» в ряду «ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Окислительный статус».

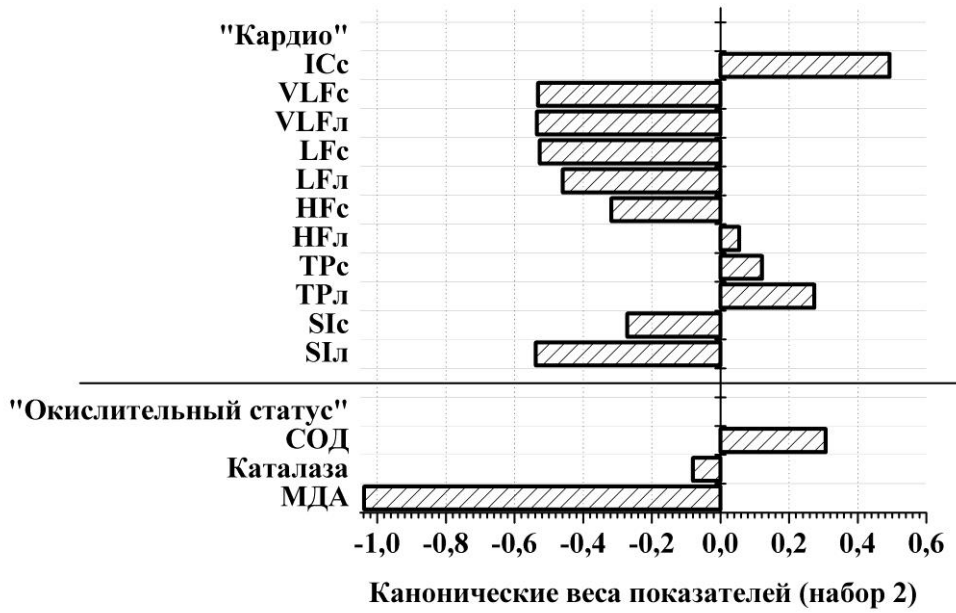


Рис.3.7.16. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома окислительного стресса и вегетативной кардиальной дисрегуляции у пациентов исследуемых групп, во второй набор функций.

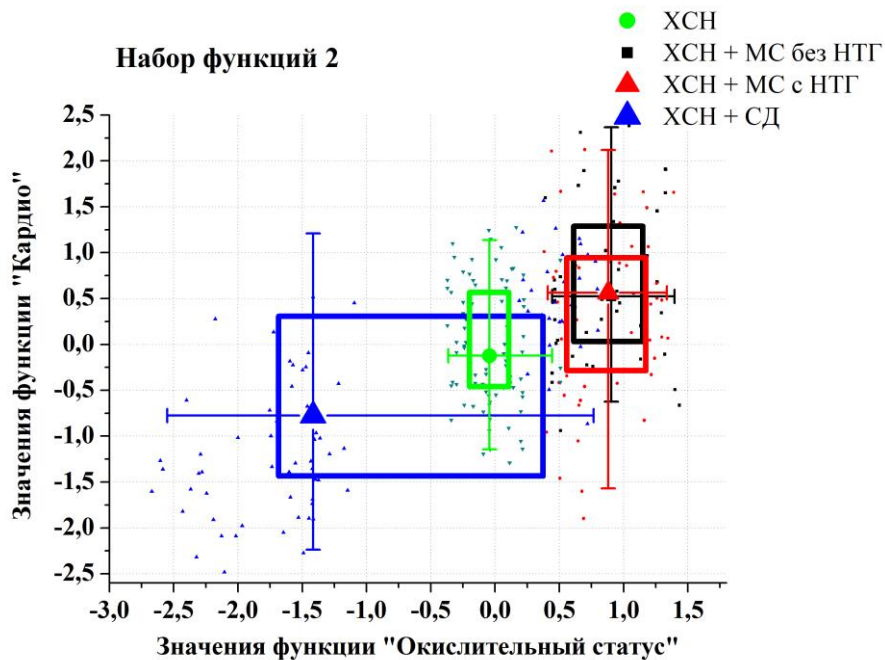


Рис.3.7.17. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Окислительный статус - Кардио».

Обращает на себя внимание, что группа пациентов с XCH занимает промежуточное положение в этом ряду, что может быть связано с особенностями вза-

имоотношений оксидантной и антиоксидантной систем у этой категории больных. Уровень МДА в группе пациентов с изолированной ХСН был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ХСН и МС как без НУО, так с НУО ($6,4 \pm 0,19$ vs $5,99 \pm 0,36$ vs $6,04 \pm 0,32$ соответственно), однако достоверно ниже, чем в группе больных с ХСН и СД 2 типа ($6,4 \pm 0,19$ vs $7,06 \pm 0,66$). В то же время изменения активности каталазы и супероксиддисмутазы в группах пациентов с ХСН и МС носили разнонаправленный характер (отмечено снижение активности КАТ, при одновременно высоких значениях СОД), тогда как у больных с изолированной ХСН высокая активность каталазы сопровождалась статистически значимым снижением СОД (по сравнению с показателями здоровых лиц) ($4,85 \pm 0,12$ у.е./мкл эритроцитов vs $8,04 \pm 0,7$ у.е./мкл эритроцитов соответственно). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что особенности вегетативной дисфункции коррелируют с характером и выраженностью нарушений процессов оксидации-антиоксидации у пациентов с ХСН и НУО. Отмеченные нами закономерности созвучны данным R.D. Hoeldtke et al (2011) [305] которые отметили, что окислительный стресс у пациентов с СД 1 типа был ассоциирован с симпатической дисфункцией.

Вклад окислительного стресса в формирование дисфункции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнений [464]. Поэтому нами проводилась оценка особенностей взаимосвязей между показателями, характеризующими состояние оксидантной и антиоксидантной систем и функциональное состояние почек в исследуемых группах.

В результате анализа взаимосвязей «Окислительный статус – Ренальные» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.9; рис.3.7.18). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,67.

Согласно структуре функции «Окислительный статус», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями МДА и СОД.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями креатинина и МАУ, и (или) низким уровнем СКФ.

Таблица 3.7.9 - Статистическая значимость и структура функций «Окислительный статус» и «Ренальные» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | С | | р | |
|-----------------------------------|--------|-------------------------------|-------|-----------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,674516 | | 349,5539 | | 9 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,133210 | | 40,3213 | | 4 | | <0,001 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Ренальные» | | «Окислительный статус» | | «Ренальные» | | «Окислительный статус» | | | |
| Креатинин | 0,185 | МДА | 0,724 | Креатинин | 1,024 | МДА | -0,751 | | |
| МАУ | 0,837 | КАТ | 0,009 | МАУ | -0,945 | КАТ | 0,217 | | |
| СКФ | -0,112 | СОД | 0,506 | СКФ | -0,444 | СОД | 0,711 | | |

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Окислительный статус» и «Ренальные» (рис. 3.7.19) показывает, что повышение медиальных значений функции «Окислительный статус» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным повышением медиальных значений функции «Ренальные», выделяя группу пациентов с ХСН и СД 2 типа в особую категорию пациентов, у которых роль окислительного стресса в формировании гломерулярного поражения не вызывает сомнений.

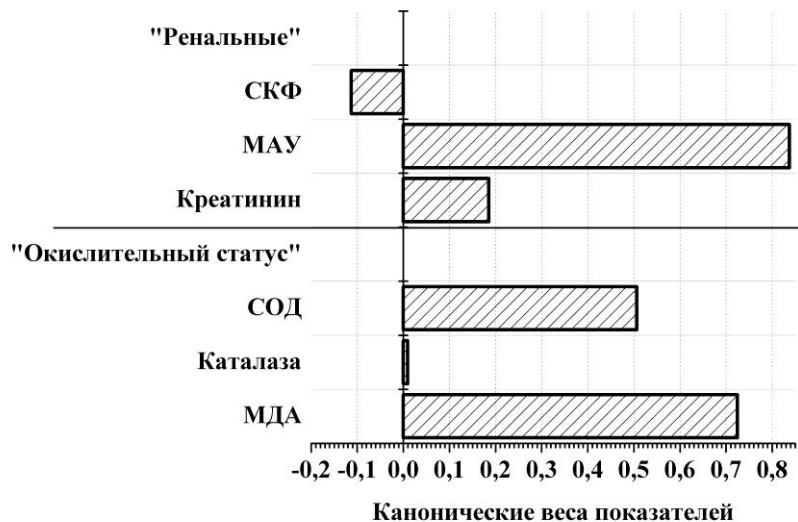


Рис.3.7.18. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома окислительного стресса и нарушений функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Очевидно, что нарастание выраженности проявлений окислительного стресса (накопление продуктов карбонильного стресса – МДА, а также снижение активности КАТ и повышение активности СОД) ведут как к постепенному снижению фильтрационной функции почек (по данным оценки уровня креатинина и СКФ), так и, прежде всего, нарастанию степени выраженности альбуминурии в ряду ХСН- ХСН+МС – ХСН + СД 2 типа ($123,66 \pm 25,42$ vs $120,7 \pm 25,9$ vs $124,4 \pm 24,4$ vs $289,8 \pm 16,2$; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,05$), являющейся маркером диабетической нефропатии и значимой почечной дисфункции, опосредованной эндотелиальной дисфункцией. Механизмы нефротоксического действия продуктов перекисного окисления различны: дисрегуляция тонуса почечных сосудов, влекущая нарушение внутрпочечной гемодинамики; пролиферация гладкомышечных клеток сосудов; снижение синтеза гепарансульфата, обеспечивающего зарядоселективность базальных мембран почечных клубочков; образование продуктов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическим эффектом и нарушающих функцию проксимальных канальцев почек [32]. Так, у крыс со стрептозотоциновым СД и МАУ активность ПОЛ была резко повышена в клетках канальцев, но не в клубочках. Реабсорбция белка проксимальными канальцами при этом снижалась. Однако, для пациентов в ряду ХСН-ХСН+МС без НУО и ХСН+МС с НУО особенности взаимосвязей «Окислительный статус» - «Ренальные» не столь очевидны. Поэтому нами проводился дополнительный анализ взаимосвязей «Окислительный статус» - «Ренальные» при исключении группы пациентов с ХСН и СД 2 типа, который продемонстрировал следующие наборы канонических функций (рис.3.7.20).

Согласно структуре функции «Окислительный статус», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен, прежде всего, высокими значениями СОД и (или) каталазы и, в меньшей степени, МДА.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями креатинина и (или) низким уровнем СКФ.

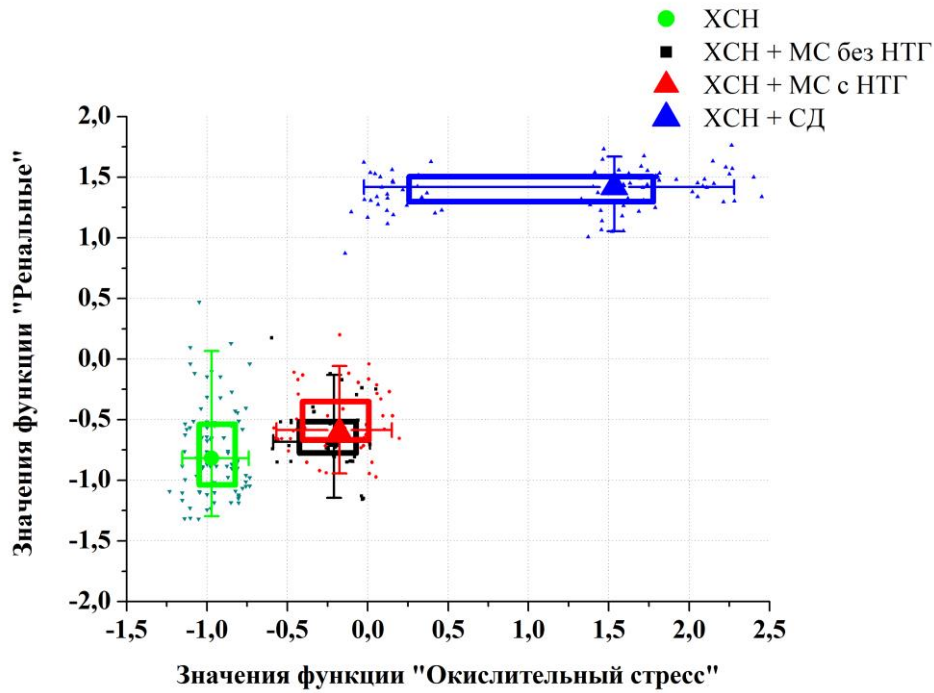


Рис.3.7.19. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Окислительный статус - Ренальные».

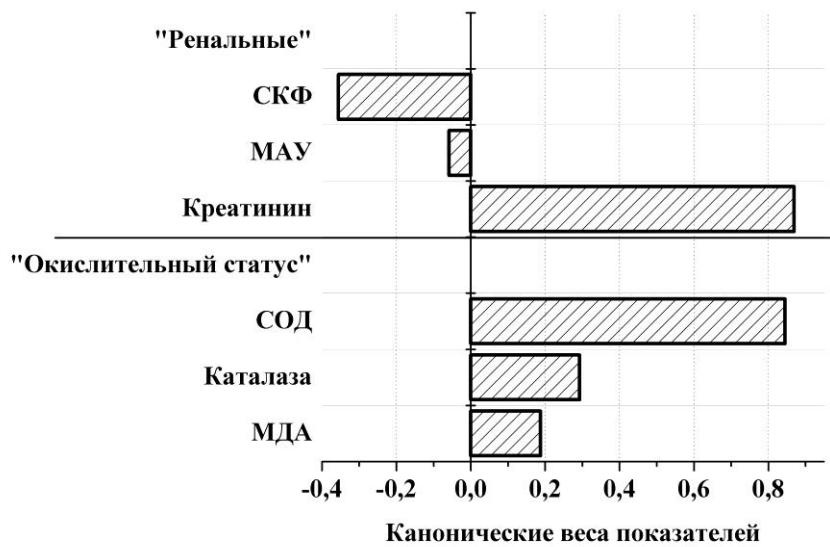


Рис.3.7.20. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома окислительного стресса и нарушений функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп при исключении группы больных с ХСН и СД 2 типа, в первый набор функций.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Окислительный статус» и «Ренальные» (рис. 3.7.21) показывает, что повышение медиальных значений функции «Окислительный статус» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Ренальные».

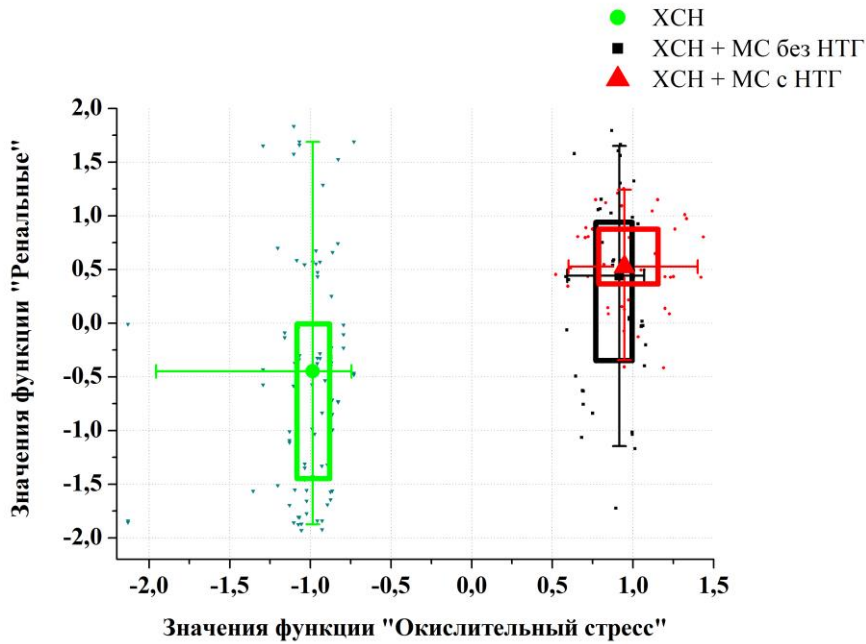


Рис. 3.7.21. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Окислительный статус - Ренальные» при исключении группы пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Таким образом, в группе пациентов с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО характер взаимоотношений «Окислительный статус» - «Ренальные» несколько иной, чем у пациентов с изолированной ХСН: высоким средним медиальным значениям, прежде всего, СОД и МДА в группах с МС соответствует, прежде всего, статистически значимое нарастание нарушений фильтрационной функции почек (снижение СКФ в ряду ХСН-ХСН+МС без НУО-ХСН+МС без НУО - $72,9 \pm 13,4$ мкмоль/л vs $64,3 \pm 24,8$ мкмоль/л vs $61,7 \pm 22,9$ соответственно), а не альбуминурии, что было характерно для группы пациентов с СД 2 типа.

В результате анализа взаимосвязей «Окислительный статус – Гепато» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.9; рис.3.7.22). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,34.

Согласно структуре функции «Окислительный статус», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен, низкими значениями МДА, КАТ и СОД.

Согласно структуре функции «Гепато», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен низкими значениями ИСП, АЛТ, ГГТП и (или) высокими значениями ЩФ

Таблица 3.7.10 - Статистическая значимость и структура функций «Окислительный статус» и «Гепато» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | С | | р | |
|-----------------------------------|--------|-----------------|---------|-----------------------------------|---------|-----------------|---------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,339 | | 142,8788 | | 20 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,074 | | 29,6262 | | 12 | | <0,003 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Окислительный статус» | | «Гепато» | | «Окислительный статус» | | «Гепато» | | | |
| ДК | 0,027 | ГГТП | -0,302 | ДК | 0,219 | ГГТП | 0,504 | | |
| МДА | -0,569 | ЩФ | 0,320 | МДА | - 0,715 | ЩФ | - 0,272 | | |
| КАТ | -0,583 | АЛТ | - 0,293 | КАТ | 0,166 | АЛТ | 0,387 | | |
| СОД | -0,142 | АСТ | - 0,057 | СОД | 0,686 | АСТ | 0,221 | | |
| | | ИСП | - 0,730 | | | ИСП | - 0,677 | | |

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Окислительный статус» и «Гепато» (рис. 3.7.23) показывает, что снижение медиальных значений функции «Окислительный статус» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Гепато».

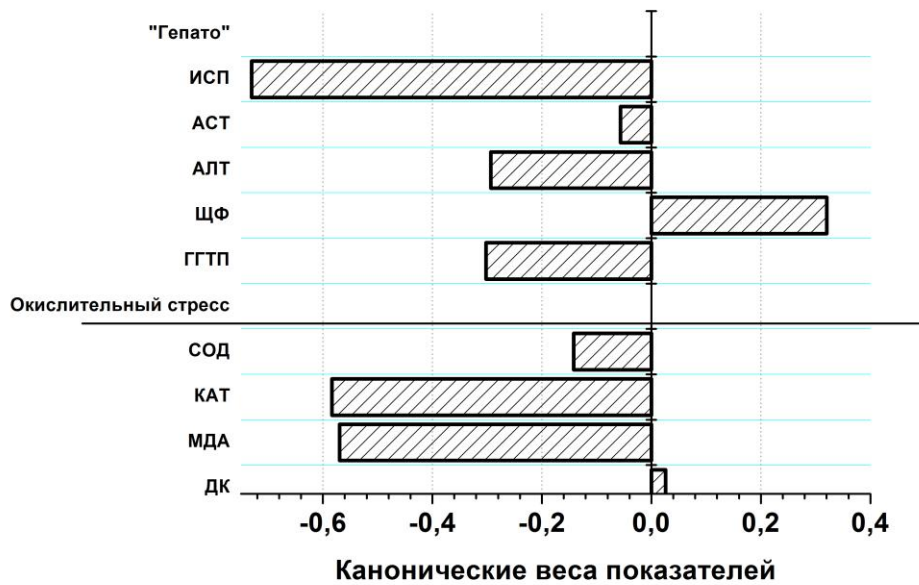


Рис.3.7.22. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома окислительного стресса и нарушений функционального состояния печени у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

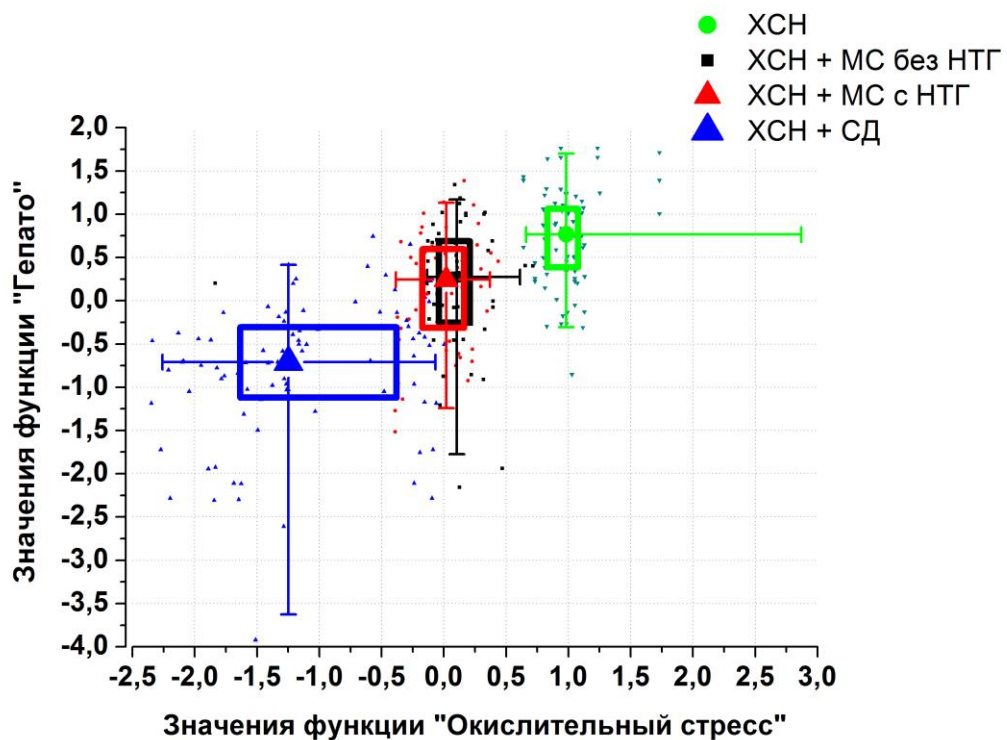


Рис. 3.7.23. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Окислительный статус» - «Гепато» в исследуемых группах.

Таким образом, нарастание средних показателей индекса стеатоза печени и таких показателей функционального состояния печени как АЛТ и ГГТП в ряду ХСН - ХСН + МС без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей МДА, снижения показателей каталазы и в меньшей степени - повышением СОД.

Инсулинорезистентность является фактором, усугубляющим поражение органов – мишеней при ХСН и НУО, в частности способствующих развитию и прогрессированию кардиоренального синдрома. Поэтому нами проводилась оценка патогенетических особенностей взаимосвязей между синдромом ИР и нарушениями функционального состояния почек в исследуемых группах.

В результате анализа взаимосвязей «Инсулинорезистентность»– «Ренальные» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.11; рис.3.7.24). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,40.

Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен, прежде всего, низкими значениями индекса НОМА и СЖК.

Таблица 3.7.11. - Статистическая значимость и структура функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | С | | р | |
|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|-------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,401 | | 141,642 | | 4 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,001 | | 0,0891 | | 1 | | <0,765 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Инсулинорезистентность» | | «Ренальные» | | «Инсулинорезистентность» | | «Ренальные» | | | |
| Индекс НОМА | -0,989 | МАУ | -1,007 | Индекс НОМА | -0,142 | МАУ | 0,213 | | |
| СЖК | -0,131 | СКФ | -0,030 | СЖК | 0,991 | СКФ | 1,029 | | |

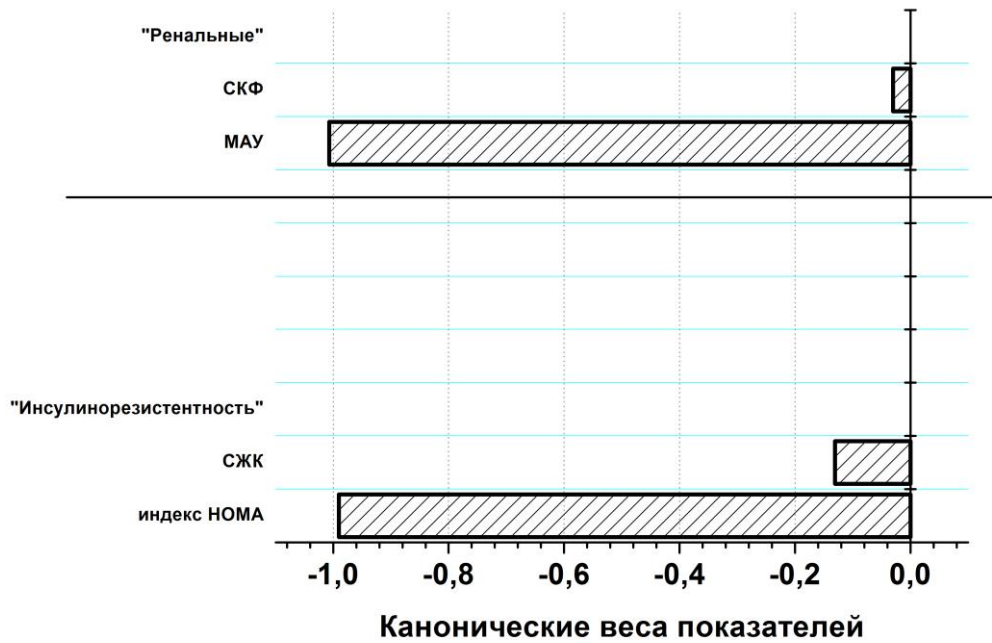


Рис.3.7. 24. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома инсулинорезистентности и нарушений функционального состояния почек у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

Согласно структуре функции «Ренальные», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен низкими значениями МАУ.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» (рис. 3.7.25) показывает, что снижение медиальных значений функции «Инсулинорезистентность» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Ренальные».

Таким образом, нарастание средних показателей индекса НОМА в ряду ХСН - ХСН + МС без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей МАУ, и пациенты с ХСН и СД 2 типа представляет собой особую группу, принципиально отличную от других.

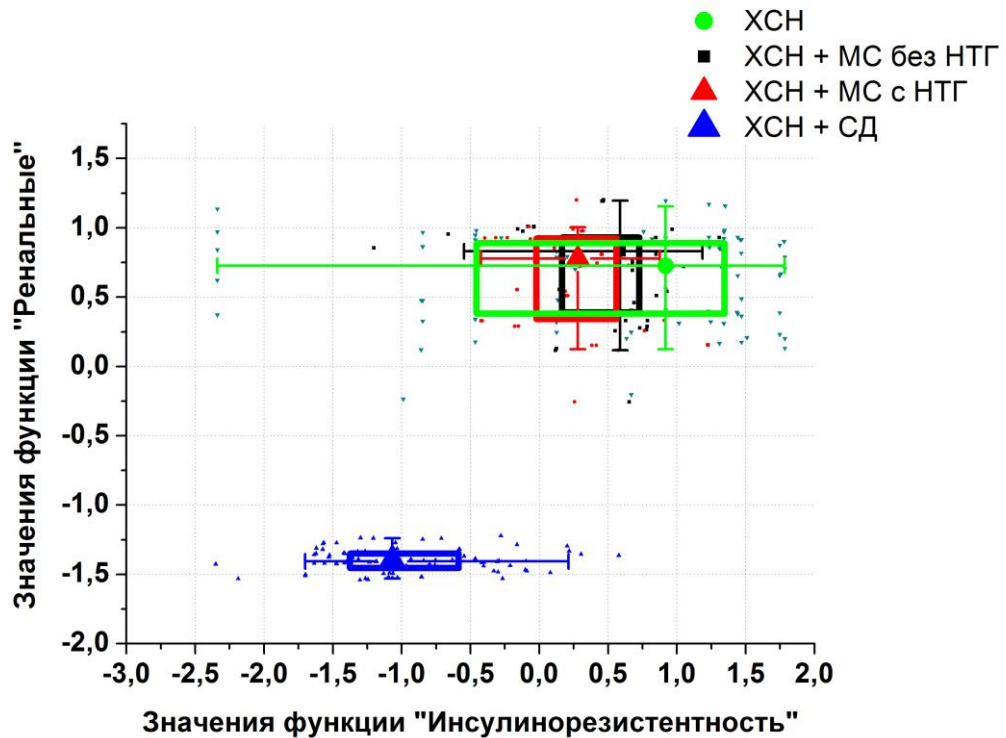


Рис. 3.7.25. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Инсулинорезистентность» - «Ренальные» в исследуемых группах.

Дополнительный анализ взаимосвязей «Инсулинорезистентность» - «Ренальные» при исключении группы пациентов с XCH и СД 2 типа достоверных различий не выявил. Полученные нами результаты перекликаются с данными Fornoni Alessia (2010) [269] и Welsh G.I. et al (2010) [344], в которых была четко показана корреляция гиперинсулинемии с тяжестью альбуминурии. А при анализе прогностической важности ИР в прогрессировании ХБП было констатировано, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА-IR отмечалось более медленное развитие почечной патологии [339].

В проведенном исследовании уровень базального инсулина в группе больных XCH и СД 2 типа был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с XCH и MC без нарушений углеводного обмена. По мнению Welsh G.I. с соавторами (2010) [344] возникновение альбуминурии опосредуется изменениями актинового скелета подоцита под воздействием инсулина.

ИР является одним из факторов, лежащим в основе формирования не только ХСН, но и поражении печени при МС и СД 2 типа – неалкогольной жировой болезни печени. Проведенная оценка вклада синдрома ИР в формирование патогенетических особенностей в исследуемых группах продемонстрировала, что в результате анализа взаимосвязей «Инсулинорезистентность» – «Гепато» получены следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.12; рис.3.7.26). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,38.

Таблица 3.7.12 - Статистическая значимость и структура функций «Инсулинорезистентность» и «Гепато» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | С | | р | |
|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,383 | | 45,17735 | | 10 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,073 | | 1,49180 | | 4 | | <0,828 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Инсулинорезистентность» | | «Гепато» | | «Инсулинорезистентность» | | «Гепато» | | | |
| Индекс НОМА | -0,989 | ГГТП | -0,187 | Индекс НОМА | -0,141 | ГГТП | -0,645 | | |
| СЖК | -0,153 | ЩФ | 0,432 | СЖК | 0,988 | ЩФ | 0,430 | | |
| | | АЛТ | -0,437 | | | АЛТ | -0,240 | | |
| | | АСТ | -0,422 | | | АСТ | -0,401 | | |
| | | ИСП | -0,853 | | | ИСП | 0,420 | | |

Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен, прежде всего, низкими значениями индекса НОМА и СЖК.

Согласно структуре функции «Гепато», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен низкими значениями ИСП и (или) АСТ, АЛГ и ГГТП, высокими значениями ЩФ.

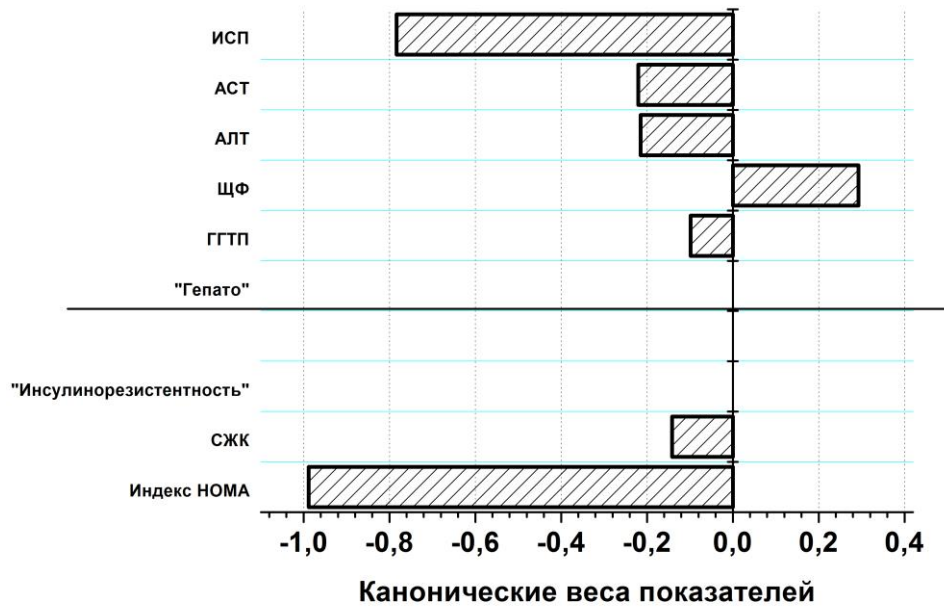


Рис.3.7.26. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома инсулинорезистентности и нарушений функционального состояния печени у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

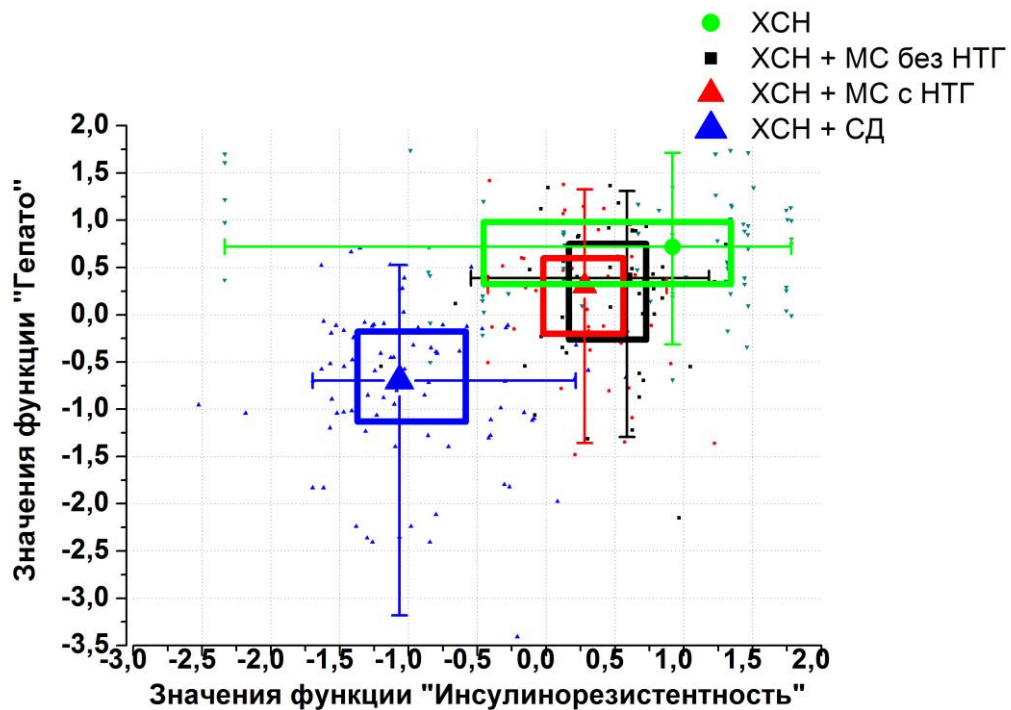


Рис. 3.7.27. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Инсулинорезистентность» - «Гепато» в исследуемых группах.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Гепато» (рис. 3.7.27) показывает, что снижение медиальных значений функции «Инсулинорезистентность» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Гепато».

Таким образом, нарастание средних показателей индекса НОМА в ряду ХСН - ХСН + МС без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей ИСП. Формирование патогенетических различий идет постепенно. Хроническая гиперинсулинемия и ИР, формирующаяся на этапах МС без НУО на уровне печени приводит к повышенному перекисному окислению липидов, а также к усилению окисления СЖК, что закономерно ведет к отложению триглицеридов в печени *de novo* [393, 554], что может иметь важное клиническое значение: печень служит центральным местом ИР, где основной патологический феномен – увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе, препятствует связыванию инсулина с гепатоцитом, что, с одной стороны, усиливает гиперинсулинемию, формирует гипргликемию и потенцирует инсулинорезистентность [406]. С другой, формируется каскад реакций, ведущих к интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеинови, прежде всего, холетсерина липопротеинов низкой плотности [44].

ИР и ХСН являются реципрокными состояниями. С одной стороны, показано, что уже имеющаяся ИР сопровождается формированием структурно – функциональных нарушений со стороны сердца [167, 173, 338], с другой, при ХСН наблюдается статистически значимое (на 58%) снижение чувствительности тканей к инсулину, которая ухудшается параллельно прогрессированию ХСН. Отмеченные особенности могут быть опосредованы тем, что нарастающая резистентность к инсулину в группе пациентов с ХСН и МС способствует увеличению активности симпатической нервной системы. Проведенный анализ взаимосвязей «Инсулинорезистентность» - Кардио» продемонстрировал следующие наборы канонических функций (таб. 3.7.13; рис.3.7.28). Размер эффекта для первого набора функций (R^2) был равен 0,43.

Таблица 3.7.13 - Статистическая значимость и структура функций «Инсулинорезистентность» и «Кардиальные» в исследуемых группах.

| | | R^2 | | χ^2 | | СС | | p | |
|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------|--------|--------|--|
| Набор 1 | | 0,340 | | 179,4230 | | 18 | | <0,001 | |
| Набор 2 | | 0,196 | | 67,5864 | | 10 | | <0,001 | |
| Структура функций набора 1 | | | | Структура функций набора 2 | | | | | |
| «Инсулинорезистентность» | | «Кардио» | | «Инсулинорезистентность» | | «Кардио» | | | |
| Индекс НОМА | -0,980 | SIл | -0,491 | Индекс НОМА | -0,198 | SIл | 0,537 | | |
| СЖК | -0,209 | SIс | -0,268 | СЖК | 0,978 | SIс | 0,035 | | |
| | | TPл | 0,789 | | | TPл | 0,256 | | |
| | | TPс | 0,671 | | | TPс | -0,108 | | |
| | | HFл | 0,701 | | | HFл | 0,173 | | |
| | | HFс | 0,548 | | | HFс | 0,142 | | |
| | | LFл | 0,033 | | | LFл | 0,036 | | |
| | | LFс | -0,016 | | | LFс | 0,126 | | |
| | | ICл | -0,399 | | | ICл | -0,087 | | |
| | | ICс | 0,079 | | | ICс | 0,0336 | | |

Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность», её сдвиг в сторону низких значений обусловлен низкими значениями индекса НОМА и СЖК.

Согласно структуре функции «Кардио», её сдвиг в сторону высоких значений обусловлен высокими значениями TPс и TPл, HF л и HFс и (или) низким уровнем SIс и в ходе АОП (SIл), а также ICл.

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио» (рис. 3.7.29) показывает, что снижение медиальных значений функции «Инсулинорезистентность» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Кардио».

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нарастание медиальных значений показателя индекса НОМА в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается нарастанием стресс индекса, формированием преобладания центральной регуляции над автономной, снижением общей мощности спектра и высокочастотной составляющей

его как лежа, так и в ходе АОП – нарастании симпатикотонии при сочетании ХСН с МС и нарушениями углеводного обмена.

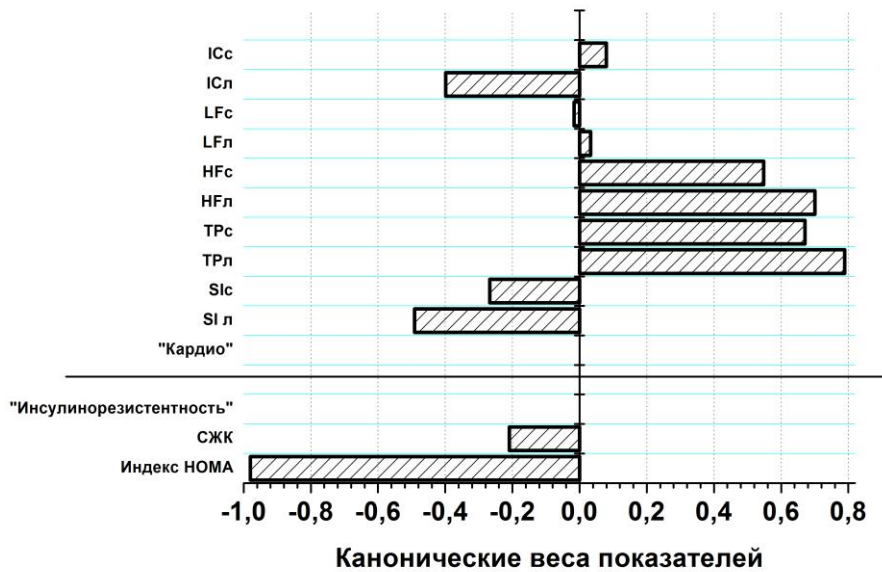


Рис.3.7.28. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома инсулинорезистентности и кардиальной симпатической дисрегуляции у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций.

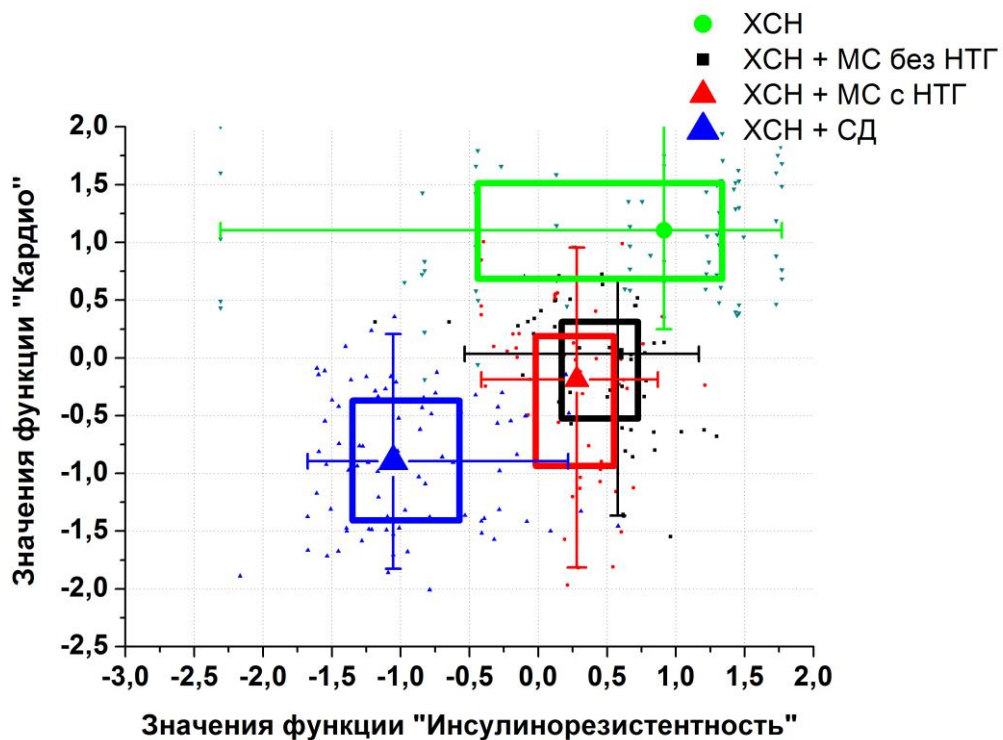


Рис.3.7.29. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих взаимоотношения «Инсулинорезистентность - Кардио».

Формирование отмеченных взаимосвязей может быть опосредовано тем, что повышение концентрации инсулина может приводить к увеличению передачи нервных импульсов по симпатическим нервам [475]. Действительно, в нашем исследовании в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа выявлены статистически более значимое повышение средних показателей инсулинемии ($18,5 \pm 3,6$ ед/мл) и индекса НОМА ($5,6 \pm 0,97$ у.е.), которые коррелировали с выраженностью вегетативной дисфункции.

Таким образом, проведенный дискриминантный и канонический анализ позволил выделить патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и поражения органов – мишеней при ее сочетании с МС и нарушениями углеводного обмена, которые определяются присутствием у этой категории пациентов синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, особенностями проявлений синдрома окислительного стресса и кардиальной симпатической дисрегуляции.

ГЛАВА 4**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ
БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО -
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ПОЧЕК ПЕЧЕНИ,
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМОВ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЛИПО – И
ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА,
ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СИМПАТИЧЕСКОЙ
ДИСРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Сочетание хронической сердечной недостаточности и метаболического синдрома или сахарного диабета 2 типа значительно ухудшает прогноз пациентов, что связано с большей частотой и выраженностью традиционных кардиоваскулярных факторов у лиц с МС/СД 2 типа, суммацией неблагоприятных факторов, определяющий прогноз этих пациентов, особенностями поражения сердца у этой категории пациентов, что проявляется электрической нестабильностью миокарда ЛЖ, изменениями вариабельности сердечного ритма, ишемическими и структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ, а, по мере увеличения числа компонентов МС, наличием АКН, формированием кардиоренальных, гепатокардиальных и гепаторенальных взаимоотношений, увеличением тяжести этих нарушений. Применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, используемых в качестве базисной терапии ХСН [82], обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде, и его доставкой, не обеспечивает достаточного удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно - дезадаптационных процес-

сов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также коморбидностью клинической ситуации.

Понимание того, что ИБС (на биохимическом уровне) представляет собой несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования АТФ) объему его доставки коронарным кровотоком, а также нарушением β - окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях кардиомиоцитов с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов – ацилкарнитина и ацилкоэнзима А – ацетил–КоА, а также сущности изменений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формированием новых представлений о патогенезе ишемической болезни сердца, описание новых адаптационных ишемических синдромов («оглушенность, гибернация и прекодиционирование миокарда»), «метаболического ремоделирования», открыло возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард – миокардиальную цитопroteкцию (МЦ).

В качестве перспективного направления в лечении ХСН в сочетании с МС в настоящее время может быть рассмотрена кардиоцитопroteкторная терапия, направленная на повышение эффективности работы миокарда за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата в митохондрии кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. Поэтому, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление СЖК — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors). Препараты этой группы эффективно используются для лечения ХСН в составе комбинированной терапии [23, 482]. Парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот (мельдоний, ранолазин, триметазидин) способны обеспечить замедление скорости β -окисления жирных кислот в митохондриях и ограничить транспорт жирных кислот через клеточные мембраны. Данные препараты улучшают процессы окислительного фосфорилирования, что обуславливает снижение продукции митохондриями свободных радикалов, нивелирует патогенные эффекты, свойственные ишемии и реперфузионному повреждению миокарда [27]. Это сопровождается эффективным повышением потребления

кислорода кардиомиоцитами и улучшением переносимости физической нагрузки больными с ХСН [482]. Кроме того, для них описаны дополнительные «плейотропные» свойства: антиоксидантный [26], положительное влияние на дисфункцию эндотелия [49, 50, 138], в эксперименте – степень выраженности инсулинорезистентности и дислипидемии [52], что может быть полезным при использовании р-FOX-ингибиторов в лечении пациентов ХСН при сочетании с МС/СД. Однако комплексное влияние препарата на структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, симпатической дисрегуляции, кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения, качество жизни в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ХСН и МС или СД 2 типа до настоящего времени не было изучено.

В связи с выше изложенным цель 2 этапа исследования состояла в оценке клинической эффективности применения миокардиального цитопротектора из группы р-FOX-ингибиторов – мельдония при его использовании в составе базисной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа.

4.1. Сравнительное изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом

Мельдоний - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат (КАРДИОНАТ, ООО «ШТАДА Маркетинг», МИЛДРОНАТ «Фармстандарт, Россия) уменьшает ин-

тенсивность бета - окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [212].

Проведен ряд исследований, доказывающих эффективность и безопасность применения мельдония при лечении ХСН [56,135].

Однако до настоящего времени не было изучено влияние препарата на структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, симпатической дисрегуляции, кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения и качество жизни в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ХСН и МС или СД 2 типа.

В связи с вышеизложенным цель 2 этапа исследования состояла в оценке клинической эффективности применения миокардиального цитопротектора из группы р-FOX-ингибиторов – мельдония - в составе базисной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.

Для достижения поставленной цели было обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с ХСН I-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все пациенты имели клинико – лабораторные проявления метаболического синдрома [38]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-ой основной группы (30 человек) получали базисную терапию ХСН (энналаприл, бисопролол, аспирин, симвастатин, при необходимости пролонгированные нитраты и мочегонные). В дополнение к базисной терапии пациентам 1-ой группы назначался мельдоний (кардионат) в дозе 1,0 г/сутки перорально. Пациенты 2-й контрольной группы (30 человек) получали только базисную терапию ХСН. Продолжительность исследования составила 16 недель. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клиниче-

ским и гемодинамическим параметрам, а также используемым дозам стандартной терапии ХСН. Исходная характеристика групп представлена в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Характеристика групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | 1 группа | 2 группа |
|---|-------------|------------|
| Количество больных | 30 | 30 |
| Возраст больных, лет | 57,5± 4,38 | 55,0±4,93 |
| Мужчины, абс. числа (%) | 20 | 21 |
| Женщины, абс. числа (%) | 10 | 9 |
| ИМ с з. Q человек (%) | 14 | 13 |
| ИМ без з. Q, человек (%) | 17 | 16 |
| ФК ХСН | 2,81±0,55 | 2,78±0,49 |
| САД, мм рт.ст. | 131,6 ±2,74 | 132,2 ±3,8 |
| ДАД, мм рт.ст. | 78,7±4,38 | 80,3±2,74 |
| ЧСС, мин ⁻¹ | 62,2±2,74 | 62,7±1,64 |
| Средняя доза бета-блокаторов, мг/сутки (бисопролол) | 6,8±2,74 | 6,5±2,74 |
| Средняя доза иАПФ (эналаприл), мг/сутки | 17,7±2,0 | 17,8±1,8 |
| Средняя доза статинов (симва-статин), мг/сутки | 24,7±10,9 | 24,3±10,9 |
| Средняя доза антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота), мг/сутки | 125±0,0 | 125±0,0 |
| Средняя доза нитратов (изосорбит мононитрат), мг/сут | 52,0±10,9 | 48,0±10,9 |
| Пациенты, получающие нитраты, количество человек (%) | 5 (16,7) | 5 (16,7) |
| Антагонисты альдостерона (альдактон), мг/сутки | 37,5±13,7 | 35,7±13,2 |
| Пациенты, получающие альдактон, количество человек (%) | 6 (20) | 7 (23,3) |

За время наблюдения среди пациентов обеих групп летальных исход и побочных эффектов терапии зарегистрировано не было.

Добавление мельдония к базисной терапии пациентов ХСН и МС привело к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению клинического состояния (табл. 4.1.2), что, прежде всего, сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке.

По данным результата ТШХ в 1-й группе пройденная дистанция существенно увеличилась (на 22,3% по сравнению с 7,2 % в контрольной группе). Прием мельдония способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. В 1-й группе через 16 недель лечения количество больных с ХСН II ФК увеличилось на 25,1% при одновременном снижении количества больных с ХСН III ФК на 28,7%. В контрольной группе доля больных с ХСН II ФК увеличилась только на 13,4%, а количество больных с ХСН III ФК уменьшилось на 13,4%. Достоверных различий между группами не выявлено. У всех обследованных пациентов исходно качество жизни было умеренное снижено, на что указывали результаты Миннесотского опросника: $74,2 \pm 2,7$ и $74,6 \pm 2,5$ балла в 1-й и 2-й группе соответственно. Через 16 недель комбинированной терапии с включением мельдония, по данным Миннесотского опросника, проявления сердечной недостаточности достоверно уменьшились в 1-й группе на 14,8% и на 4,4% – во 2-й ($p < 0,05$). По результатам Сизтловского опросника количество приступов стенокардии исходно составило $4,7 \pm 0,9$ и $4,6 \pm 0,7$ в неделю в 1-й и 2-й группе соответственно, а количество принятых за неделю таблеток нитроглицерина – $3,8 \pm 1,1$ и $3,7 \pm 1,0$. В конце исследования отмечено статистически значимое урежение частоты приступов стенокардии в неделю в 1-й группе на 31,9% и на 17,4% – во 2-й. Соответственно, в основной группе значительно уменьшилась потребность в нитроглицерине (до $2,2 \pm 0,8$ таблетки в неделю vs $3,3 \pm 0,7$ таблетки в группе контроля; $p < 0,05$). Повышение КЖ среди больных ХСН и МС было тесно связано с улучшением функциональных параметров сердца и почек. Установлены корреляционные связи между ФВ ЛЖ и результатами Миннесотского ($r = -0,32$, $p < 0,05$) и Сизтлского ($r = 0,57$, $p < 0,05$) опросников по окончании 16 ти недельной терапии мельдонием. Отмечена достоверная зависимость КЖ и по-

вышения СКФ по результатам Миннесотского ($r=-0,32$, $p<0,05$) и Сиэтлского ($r=0,57$, $p<0,05$) опросников.

Таблица 4.1.2 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Показатель | Основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|-------------------------------------|---|--------------------|--------------|--|--------------------|--------------|
| | исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ |
| Кол-во приступов стенокардии в нед. | 4,7±0,9 | 4,6±0,2 | -31,9 | 4,6±0,7 | 3,2±0,4 | -17,4 * |
| Кол-во таб. N _i в нед. | 3,8±1,1 | 2,2±0,8 | -19,9 | 3,7±1,0 | 3,3±0,7 | -5,1* |
| ФК ХСН | 2,77±0,55 | 2,43±0,71 | -12,3 | 2,78±0,49 | 2,56±0,49 | -7,9 |
| ШОКС, баллы | 5,1±1,3 | 3,5±1,0 | -31,4 | 5,0±1,1 | 4,3±1,1 | -14* |
| ТШХ, м | 339,0±39,8 | 414,7±46,4 | 22,3 | 323,7±39,4 | 347,1±38,0 | 7,2* |
| Фракция выброса, % | 53,9±6,9 | 55,9±4,4 | 3,7 | 53,4±6,3 | 55,1±4,5 | 3,2 |
| КДР ЛЖ, мм | 56,1±3,7 | 55,0±3,0 | -2,0 | 55,3±5,2 | 54,1±4,9 | -2,2 |
| КСР ЛЖ, мм | 39,1±4,7 | 38,1±4,2 | - 2,6 | 39,0±5,07 | 38,07±4,7 | -2,4 |

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

При анализе структурно-функциональных параметров сердца в обеих группах по завершении исследования значимых изменений КСР и КДР ЛЖ не выявлено (табл. 4.1.2).

Терапия ХСН у больных с МС в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ: на 3,7% в I группе и на 3,2% в группе базисной терапии. Достоверных различий между группами по динамике данного показателя не получено.

В проведенном исследовании среди больных ХСН с сопутствующим МС исходно были обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ (рис. 4.1.1, 4.1.2).

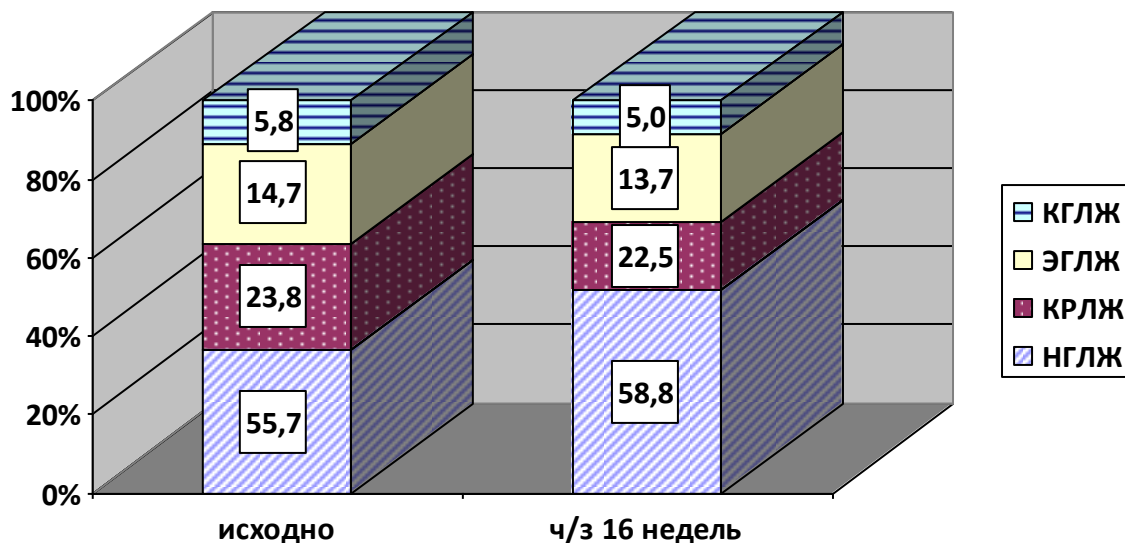


Рис. 4.1.1 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии у больных с ХСН и МС. Примечание: НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ. По оси ординат отложен процент выявления НГЛЖ, КРЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ.

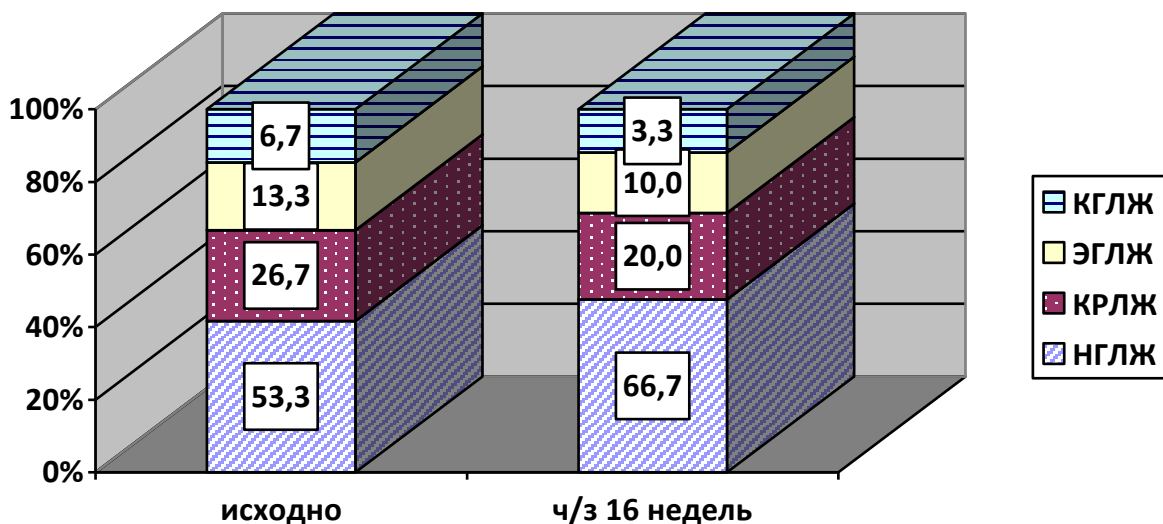


Рис. 4.1.2 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии с включением кардионата у больных с ХСН и МС

Нормальная геометрия левого желудочка диагностировалась в 55,7% случаев у пациентов контрольной группы и 53,3% больных в основной группе. Наиболее неблагоприятные типы ремоделирования - эксцентрическая и концентрическая гипертрофии ЛЖ встречались в 1-й группе у 13,3 и 6,7% больных, а во 2-й группе - у 14,7 и 5,8% больных соответственно. В конце 16-ти недельной комбинированной терапии ХСН с включением мельдония отмечено увеличение количества больных с нормальной геометрией левого желудочка (Δ ,% 25,1). В группе базисной терапии количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось на 5,6% (различия между Δ ,% статистически достоверны). На фоне дополнительного назначения мельдония произошло уменьшение количества больных с КГЛЖ с 6,7% до 3,3% (-25,1%) и ЭГЛЖ с 13,3% до 10% (-24,8%). В группе базисной терапии отмечено снижение частоты выявления КГЛЖ с 5,8% до 5,0% (-13,8%) и ЭГЛЖ с 14,7 до 13,7% (-6,8%) ($p > 0,05$).

У всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка диастолической функции, поскольку ее оценка является существенной в выборе тактики лечения и отдаленном прогнозе у больных с ХСН. Доказано, что расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам, качеством жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных с ХСН [82]. В 1-й группе исходно, как и в группе контроля, при первичном обследовании наиболее часто определялась ДД I стадии (замедленного расслабления): в 63,3 и 60% случаев (рис. 4.1.3). Диастолическая дисфункция II стадии (псевдонормальная) регистрировалась у 33,4 и 40% больных в 1-й и 2-й группе соответственно. По окончании 16 – ти недельного наблюдения в группе больных, дополнительно принимавших мельдоний, отмечено увеличение доли I стадии диастолической дисфункции за счет снижения количества больных со II и III стадиями. Частота выявления ДД II стадии у больных ХСН и МС в 1-й группе снизилась на 20,1% vs 8,3% в группе контроля ($p > 0,05$). ДД III стадии (рестриктивный тип), определяемая при первичном обследовании у 3,3% больных основной группы, по окон-

чании 16-ти недельной терапии не выявлялась. Последняя, как известно, имеет наихудший прогноз и ассоциируется с высоким риском смерти у больных с сердечно - сосудистой патологией [147].

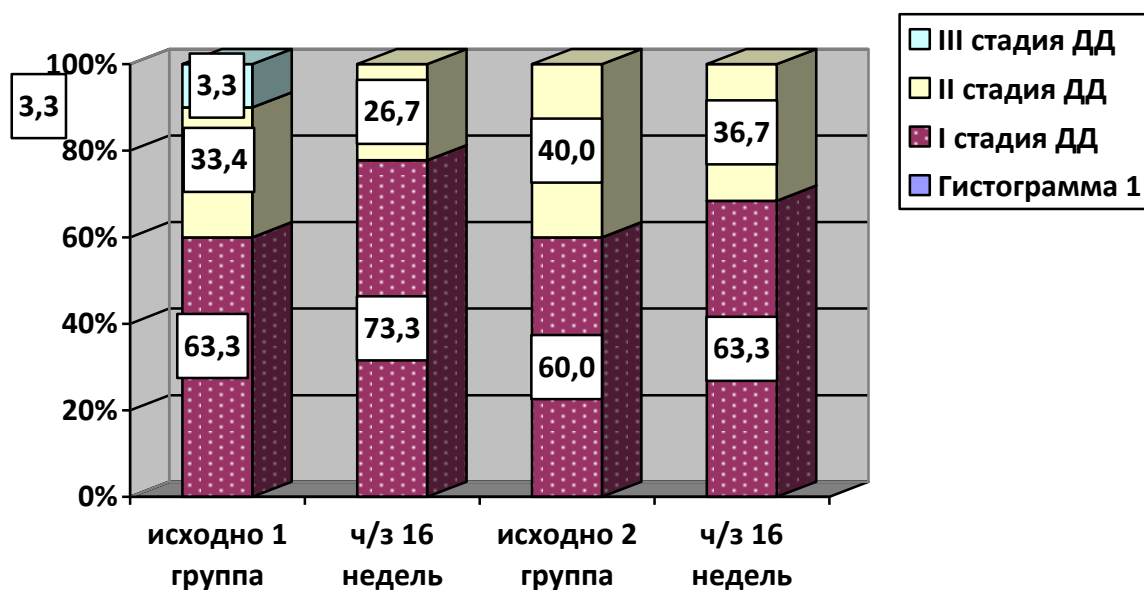


Рис. 4.1.3. Влияние базисной терапии с включением мельдония на диастолическую функцию левого желудочка у больных ХСН и МС.

Медикаментозная коррекция ХСН у больных с МС при включении мельдония в состав комбинированной терапии сопровождалась положительным влиянием на функциональное состояние почек (табл. 4.1.3). По завершении 16-ти недельной терапии произошел статистически значимый рост СКФ в основной группе на 19,3% vs 3,6%. Процент больных с клинически значимым снижением СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) значительно уменьшился в 1-й группе: на 30% vs 9,9%. Различия между группами статистически значимы. Уровень креатинина крови практически не изменился как в основной, так и в контрольной группе, однако, следует отметить, что терапия ХСН с включением мельдония сопровождалась снижением процента больных с повышенным уровнем сывороточного креатинина (различия по Δ,% между группами при p<0,05). К концу 16 -ти недельного периода использования мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС уменьшилось количество больных с истощенным ФПР: в основной группе на 54,5%, в группе базисной терапии на 19,8% (p<0,05).

В обеих группах по окончании курса терапии отмечалось снижение средних значений альбуминурии. Однако использование мельдония в составе комбинированной терапии сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение средней величины МАУ составило -22,3% vs -8,5% в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,1$).

Таблица 4.1.3 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + кардионат (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|--|---|--------------------|--------------|---|--------------------|--------------|
| | Исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 106,2±10,0 | 101,5±9,0 | -4,4 | 105,4±8,4 | 101,4±6,9 | -3,8 |
| % больных с повышенным уровнем креа- тина крови | 23,3 | 13,3 | -43 | 20 | 16,7 | - 16,5** |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 68,5±4,8 | 81,7±3,6* | 19,3 | 67,2±3,8 | 69,6±3,5 | 3,6** |
| % больных со сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м ²) | 33,3 | 23,3 | -30,0 | 33,3 | 30 | -9,9** |
| % больных с истощенным ФПР | 36,7 | 16,7* | -54,5 | 33,3 | 26,7 | - 19,8** |
| МАУ, мг/сут | 162,6±43,9 | 126,3±58,0 | -22,3 | 156,5±53,1 | 143,2±50,8 | -8,5# |

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); ** - достоверность различий между группами ($p < 0,05$); # - достоверность различий между группами ($p < 0,1$).

По данным экспериментальных исследований применение мельдония может сопровождать появлением стеатоза печени, что, по мнению авторов исследования, опосредуется снижением печеночного пула карнитина, приводящим к нарушению метаболизма жирных кислот в печени и развитию стеатоза у крыс, получающих препарат. Накопление в цитозоле длинноцепочечной ацил-КоА сопровождается повышением концентраций триглицеридов и фосфолипидов в составе ЛОНП плазмы, а также пролиферацией пероксисом [407]. Поэтому в ходе проведенного исследования проводилась оценка влияния мельдония на показатели функционального статуса печени, а также расчетный индекс стеатоза печени. Полученные результаты представлены в таблице 4.1.4.

Содержание общего билирубина в ходе 16 – ти недельного исследования практически не изменилось как в первой, так и второй группе ($\Delta, \%$ -5,6% в основной и -3,5% в контрольной, $p > 0,05$).

Активность ферментов цитолиза ГГТП и ЩФ уменьшилась в группе пациентов, принимающих мельдоний, снизилась на 6,5% и 6,55% соответственно, в группе сравнения на 3,4% и 1,8%. Разница по этим показателям между группами статистически не значима.

Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значение (но не выше $3N$) отмечалось в 6,7% случаев в основной и в 3,3% - в контрольной группе. Через 16 недель терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа процент больных с гиперферментемией сохранился как в основной группе, тогда как в контрольной группе в 3,3% случаев. Изменение активности АСТ и АЛТ в группах пациентов ($\Delta, \%$ 8,3 и $\Delta, \%$ 5,6 соответственно vs $\Delta, \%$ 7,7 и $\Delta, \%$ -0,3 в контрольной группе) носило статистически незначимый характер.

Лабораторные показатели синдрома печеночно – клеточной недостаточности (содержание общего белка и альбумина в крови), а также синдрома мезенхимального воспаления (тимоловая проба) в ходе 16 ти недельного исследования статистически значимых изменений не претерпели как в основной, так и в контрольной группе.

Таблица 4.1.4 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на показатели функционального состояния печени у больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---------------------------|---|-----------|-------|--|-----------|------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 14,2±3,18 | 13,4±4,5 | -5,6 | 13,9±5,8 | 13,4±4,9 | -1,3 |
| Активность ГГТП, ед/л | 16,8±8,4 | 15,7±6,9 | -6,5 | 17,6±7,4 | 16,8±9,1 | -3,4 |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,9±0,52 | 2,71±0,46 | -6,55 | 2,8±0,4 | 2,75±0,8 | -1,8 |
| АЛТ, ед/л | 31,05±5,3 | 32,8±8,3 | 5,6 | 32,5±8,5 | 32,41±8,2 | -0,3 |
| АСТ, ед/л | 19,1±11,9 | 20,7±4,9 | 8,3 | 20,9±8,4 | 22,5±6,3 | 7,7 |
| Тимоловая проба, ед | 1,71±0,74 | 1,73±0,54 | 1,17 | 1,72±0,32 | 1,75±0,5 | 1,74 |
| Общий белок, г/л | 70,2±6,4 | 70,6±7,1 | 0,56 | 69,93±6,5 | 71,3±6,1 | 1,95 |
| Альбумин, г/л | 43,2±7,1 | 45,6±8,2 | 5,56 | 44,8±5,6 | 45,3±7,8 | 1,12 |
| ПТИ, % | 85,0±9,1 | 87,3±8,3 | 2,71 | 83,3±10,8 | 84,26±8,9 | 1,15 |
| Индекс стеатоза, ед. | 37,4±7,95 | 41,9±7,7 | 12 | 38,6±6,7 | 41,8±8,4 | 8,3 |

Индекс стеатоза печени в группе пациентов ХСН и МС, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии увеличился на 12,0%, в группе контроля увеличился на 8,3% при неизменном в ходе исследования ИМТ как в основной, так и в контрольной группе ($p>0,05$).

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют об отсутствии влияния мельдония на функциональное состояние печени при его использовании в течение 16 – ти недельной терапии у пациентов с ХСН и МС.

Оценка влияния 16- ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС на показатели синдрома вегетативной дисфункции выявили следующие закономерности. Отмечено положительное влияние мельдония в составе 16 – ти недельной комбинированной терапии ХСН

у больных с МС на показатели вегетативной регуляции сердца, что, прежде всего, проявилось в увеличении исходно сниженного SDNN на 19,1% в положении «лежа» и 41,4% при проведении АОП в этой группе пациентов, в то время как в контрольной группе повышение значений SDNN произошло на 5,0% ($p < 0,05$) и 18,6% соответственно (таблица 4.1.5). Кроме того, у основной группы уменьшился процент больных с $SDNN < 50$ мс в положении «лежа» по сравнению с контрольной группой к концу исследования (-14,6% vs -4,9%).

При выполнении активной ортостатической пробы отмечено уменьшение процента больных с $SDNN < 50$ мс на 9,2% по сравнению с исходными данными у пациентов, принимающих мельдоний vs 7,0% в группе контроля ($p > 0,05$). У всех пациентов, включенных в исследование, исходно было отмечено повышение индекса напряжения регуляторных систем (SI) как в покое, так и при проведении активной ортопробы. Что, по – видимому, было опосредовано перенесенным ИМ. Через 16 недель наблюдения у больных обеих групп наметилась тенденция к снижению SI индекса (на 7,13% и 6,4% в положении «лежа» и на 7,0% и 3,4% при выполнении ортостатической пробы (АОП) в 1-й и 2-й группе соответственно).

У всех пациентов с ХСН и МС, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации (IC), свидетельствующее о преобладании центральной регуляции над автономной. В группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН в динамике 16-ти недельного лечения отмечалось снижение IC в положении «лежа» до значений $5,4 \pm 1,7$ у.е ($\Delta\% = -36,5$), во второй группе – до $7,8 \pm 1,7$ у.е ($\Delta\% = -9,3$) ($p < 0,05$), кроме того, при проведении АОП в основной группе больных произошло более выраженное достоверное снижение IC индекса в сравнении с контрольной группой.

В ходе проведения 16 ти недельной терапии отмечено, что оба режима терапии сопровождались увеличением общей мощности спектра (TP). Прирост показателя TP в 1-й группе через 16 недель терапии составил 25,4% в положении «лежа» и 22,2% при выполнении ортостатической пробы vs на 8,7% и на 5,7% при проведении АОП в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 4.1.5 - Влияние базисной терапии с включением мелдония на показатели вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + мелдоний (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|-----------------------------------|--|--------------|-------------|---|--------------|-------------|
| | Исходно | 16 недель | Δ ,% | исходно | 16 недель | Δ ,% |
| SDNN, мс | | | | | | |
| лежа | 41,3±7,3 | 49,2±5,8 | 19,1 | 42,4±5,8 | 44,5±5,0 | 5,0** |
| стоя | 32,5±6,5 | 46,1±7,7* | 41,4 | 32,9±5,9 | 40,4±5,8 | 18,6 |
| % боль- ных с SDNN<50 мс | | | | | | |
| лежа | 82 | 70 | -14,6 | 81 | 77 | -4,9 |
| стоя | 87 | 79 | -9,2 | 86 | 80 | -7,0 |
| SI, у.е. | | | | | | |
| лежа | 393,7±26,5 | 365,6±32,4 | -7,13 | 397,2±24,7 | 371,8±27,8 | -6,4 |
| стоя | 417,3±16,3 | 388,2±17,5 | -7,0 | 408,7±20,7 | 394,6±22,7 | -3,4 |
| TP, мс ² | | | | | | |
| лежа | 3276,3±633,5 | 4108,2±784,6 | 25,4 | 3412,7±642,3 | 3710,8±728,3 | 8,7** |
| стоя | 2698,7±745,3 | 3298,5±633,2 | 22,2 | 2711,5±746,8 | 2866,4±609,3 | 5,7** |
| HF,% | | | | | | |
| лежа | 14,4±3,6 | 20,2±3,8 | 40,3* | 14,2±2,6 | 16,3±3,7 | 14,8** |
| стоя | 12,0±2,2 | 18,7±4,5 | 55,8* | 12,8±3,4 | 15,4±2,6 | 20,3** |
| LF,% | | | | | | |
| лежа | 33,4±5,7 | 31,6±5,0 | -5,1 | 33,7±4,3 | 34,2±5,2 | 1,5 |
| стоя | 39,2±5,5 | 36,3±4,8 | -7,4 | 41,6±4,9 | 39,7±5,5 | -4,8 |
| LF/ HF | | | | | | |
| лежа | 5,5±0,7 | 4,4±0,5 | -20,0 | 4,8±0,7 | 4,5±0,6 | -6,3** |
| стоя | 5,8±0,6 | 4,8±0,6 | -17,2 | 5,2±0,4 | 4,8±0,7 | -7,7 |
| IC, у.е. | | | | | | |
| лежа | 8,5±1,8 | 5,4±1,7* | -36,5 | 8,6±1,5 | 7,8±1,7 | -9,3** |
| стоя | 9,2±2,2 | 6,7±2,3 | -27,2 | 9,3±2,4 | 8,5±1,5 | -8,6** |

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p<0,1$); ** - достоверность различий между группами.

Как в основной, так и в контрольной группе исходно было отмечено изменение соотношения высокочастотного компонента HF (парасимпатическое влияние) и низкочастотного компонента LF (симпатическая регуляция), что проявилось в виде снижения доли LF компонента спектра и повышения HF компонента, что свидетельствует о повышении активности симпатического отдела ВНС [1]. В первой группе процентное содержание HF в положении «лежа» составило $14,4 \pm 3,6\%$, во второй группе $-14,2 \pm 2,6\%$. Отмечено, что показатель HF в конце 16-й недели возрос на 40,3% и на 14,8% в положении «лежа» соответственно для основной и контрольной группы ($p < 0,05$). При проведении активной ортостатической пробы отмечены аналогичные изменения. Различия между группами достигли критерия статистической достоверности. В конце 16-ти недельной терапии с включением мельдония произошло уменьшение спектрального компонента LF, отражающего симпатическую активность на 5,1% vs 1,5% лежа и -7,4% vs -4,8% стоя, оба $p > 0,05$), что свидетельствует об улучшении автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической составляющей у больных, получающих в составе комбинированной терапии миокардиальный цитопротектор мельдоний.

По данным проведенного корреляционного анализа было отмечено, что нормализация показателей variability ритма сердца на фоне дополнительного назначения мельдония у больных ХСН и МС способствовала улучшению функционального состояния почек, что проявилось средней силы корреляцией между SDNN и СКФ ($r=0,37$; $p < 0,05$), а также обратной корреляционной зависимостью между SDNN и МАУ ($r=-0,54$, $p < 0,05$). Снижение общей мощности спектра (TP) коррелировало со снижением уровня микроальбуминурии ($r = -0,34$; $p < 0,05$) и увеличением СКФ ($r=0,42$, $p < 0,05$). Рост СКФ и снижение уровня МАУ происходили коррелировали с уменьшением доли маркера симпатического механизма регуляции - LF-составляющей спектра: выявлена умеренной силы взаимосвязь между LF и МАУ ($r=0,56$, $p < 0,05$), а также средней силы обратная корреляция ($r=-0,52$, $p < 0,05$) между LF и СКФ.

Результаты пробы на вегетативную реактивность, проведенной как в основной, так и в контрольной группе показал, что исходно у всех больных преобладал гиперсимпатикотонический тип реакции (70 и 66,7% в основной и контрольной группе соответственно). Нормальный тип вегетативной реактивности присутствовал в 23,3% в 1-й – основной группе и 26,6% во 2-й группе (рис. 4.1.4, 4.1.5). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность была представлена у равного количества больных в обеих группах. Через 16 недель терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС нормальная вегетативная реактивность регистрировалась у 36,7% пациентов, гиперсимпатикотоническая – у 53,3% (- 23,9% за счет роста количества пациентов с нормотонией) и у 10% - асимпатикотоническая. В контрольной группе к концу исследования произошло снижение доли больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью на 15,0% ($p>0,05$).

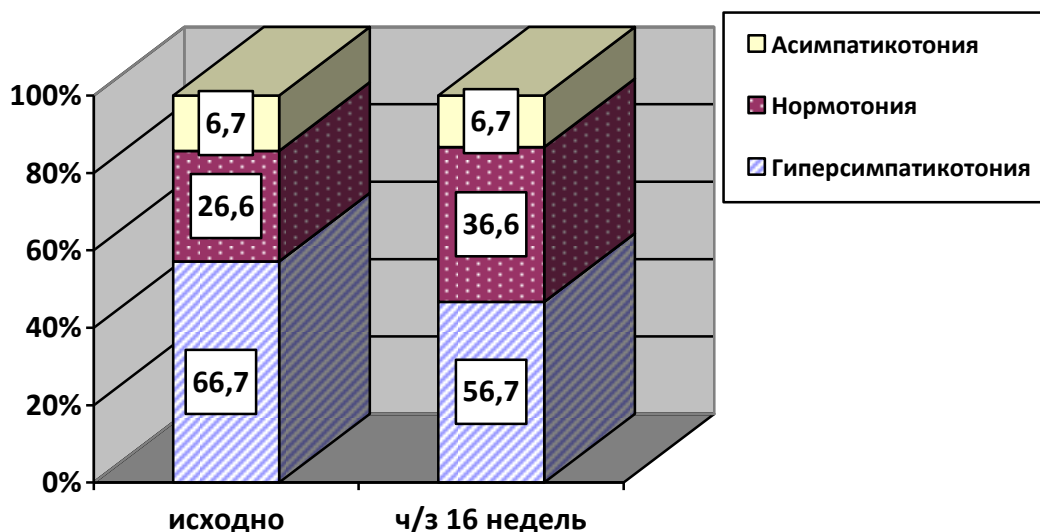


Рис. 4.1.4 Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии у больных ХСН и МС

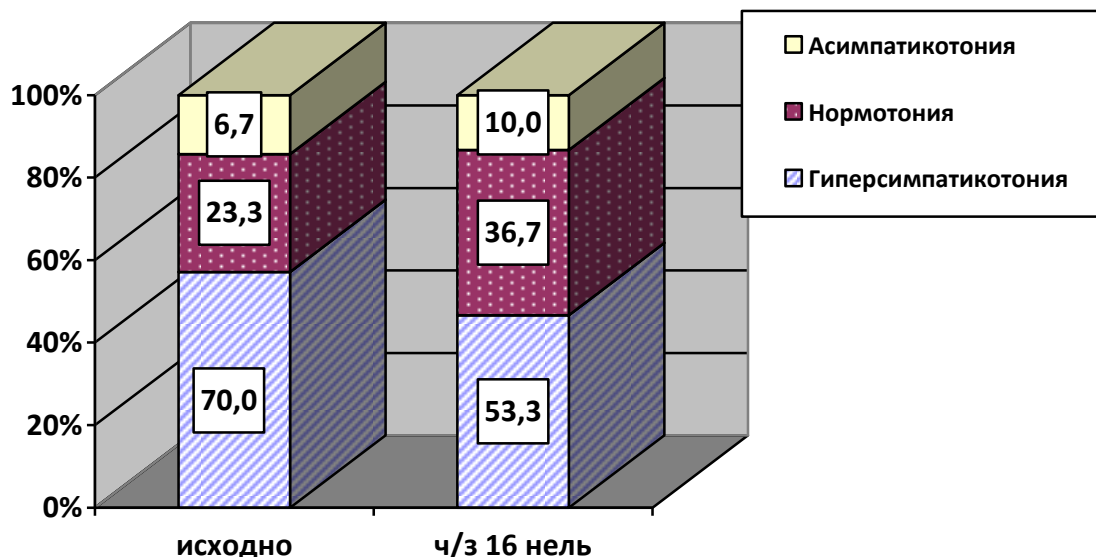


Рис. 4.1.5 Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии с включением мельдония у больных ХСН и МС

В ходе 16-ти недельного исследования проводилась оценка влияния приема мельдония в составе комбинированного лечения больных с ХСН и МС на показатели синдромов ИР, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления (таб. 4.1.6).

У пациентов ХСН и МС в 1-й группе базальный уровень инсулина снизился на 11,7% vs 0,7% в контрольной группе, $p < 0,05$). Отмечено, что в основной группе отмечалось достоверно более значимое снижение степени выраженности инсулинорезистентности: индекс Нома в группе пациентов, дополнительно принимавших мельдоний в составе комбинированной терапии, снизился на 12,7% vs 1,7% в контрольной группе ($p < 0,05$).

В конце 16-ти недельного исследования на фоне проводимой терапии в группе пациентов, дополнительно получавших мельдоний, уровень глюкозы крови натощак снизился на 5,7% vs 0,9% в контрольной группе (табл. 4.1.6). По данным глюкозотолерантного теста уровень глюкозы крови через 2 часа после приема 75 г глюкозы снизился на 1,5% по сравнению с исходными показателями в основной группе vs 0,4% в контрольной ($p > 0,05$).

Таблица 4.1.6 - Динамика биохимических показателей синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, хронического системного воспаления на фоне базисной терапии с включением мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|-----------|---------|--|-----------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 5,48±0,5 | 5,17±0,3 | -5,7 | 5,37±0,4 | 5,32±0,3 | -0,9 |
| Глюкоза крови ч\з 2 часа после приема 75 гр. Glu, ммоль/л | 7,47±0,7 | 7,36±0,4 | -1,5 | 7,46±0,9 | 7,43±0,6 | -0,4 |
| Базальный уровень инсулина, мкЕД/мл | 14,5±2,1 | 12,8±3,0 | -11,7 | 14,7±3,2 | 14,6±2,1 | -0,7* |
| Индекс Нома | 3,61±0,5 | 3,15±0,9 | - 12,7 | 3,55±0,6 | 3,49±0,6 | -1,7* |
| Холестерин, ммоль/л | 5,4±0,8 | 5,0±0,7 | - 7,4 | 5,3±0,8 | 5,0±0,7 | -5,7 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,7±0,5 | 1,43±0,4 | - 15,9* | 1,6±0,4 | 1,5±0,3 | -6,3 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,04±0,6 | 2,8±0,9 | - 7,9 | 3,07±0,9 | 2,9±0,8 | -5,5 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,0±0,2 | 1,08±0,1 | 8,0* | 1,04±0,2 | 1,1±0,2 | 5,8 |
| ИА, ед | 4,3±1,0 | 3,3±0,8 | -23,3 | 4,3±1,1 | 3,5±0,6 | -18,6 |
| СРБ, мг/л | 20,7±1,3 | 10,3±0,8* | -50,2* | 20,4±0,5 | 16,0±0,7 | -21,6 |

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

В обеих группах по окончании 16-ти недельного курса терапии наблюдалась положительная динамика показателей липидного обмена, что, прежде всего, связано с проводимой статинотерапией (табл. 4.1.6). Отмечено снижение уровня общего ОХС - на 7,4% vs 5,7% и индекса атерогенности - на 23,3% vs 18,6% в 1-й и 2-й группе соответственно (p>0,05). Однако, обращает на себя внимание, что

дополнительное использование мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и МС ассоциировалось с выраженным снижением уровня триглицеридов: 15,9% vs 6,3% в контрольной группе ($p>0,05$) и ХС ЛПНП: 7,9% vs 5,5% ($p>0,05$), что имеет принципиальное значение в связи с их патогенетической ролью в развитии прогрессирования ХСН и сердечно – сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Снижение содержания общего холестерина крови сопровождалось улучшением функционального состояния почек, увеличением СКФ ($r=-0,3$, $p<0,05$) и снижением выраженности МАУ ($r=0,32$, $p<0,05$). Кроме того, выявлена достоверная прямая связь между уровнем ТГ крови после проведенного 16-ти недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония и МАУ ($r=0,43$, $p<0,05$), а также умеренная обратная связь уровня ТГ и СКФ ($r=-0,44$, $p<0,05$). При анализе взаимосвязи показателей липидного обмена и структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН и МС после 16-ти недельной терапии мельдонием отмечено появление достоверной сильной корреляции между снижением уровня триглицеридов крови и ИММЛЖ ($r=0,72$, $p<0,05$), а также обратная зависимость между уровнем ТГ и ФВ ЛЖ ($r=-0,22$, $p<0,05$).

В исследовании была проведена оценка влияния миокардиального цитопротектора мельдония в составе базисной терапии ХСН у больных с МС на степень выраженности системного воспаления по уровню С-реактивного белка крови (СРБ). В основной группе средние значения СРБ составляли $20,7\pm 1,3$ мг/л, что значимо превышало норму (таб. 4.1.6). Через 16 недель в основной группе произошло снижение уровня СРБ на 50,2% до значений $10,3\pm 0,8$ мг/л ($p<0,05$). В группе контроля исходно значения уровень СРБ составил $20,4\pm 0,5$ мг/л. По окончании курса терапии уровень С - реактивного белка крови снизился на 21,6%. Различия между группами по конечному результату статистически достоверны (рис.4.1.6). Таким образом, включение мельдония в терапию ХСН у больных с МС сопровождалось более выраженным влиянием на проявление системного воспаления.

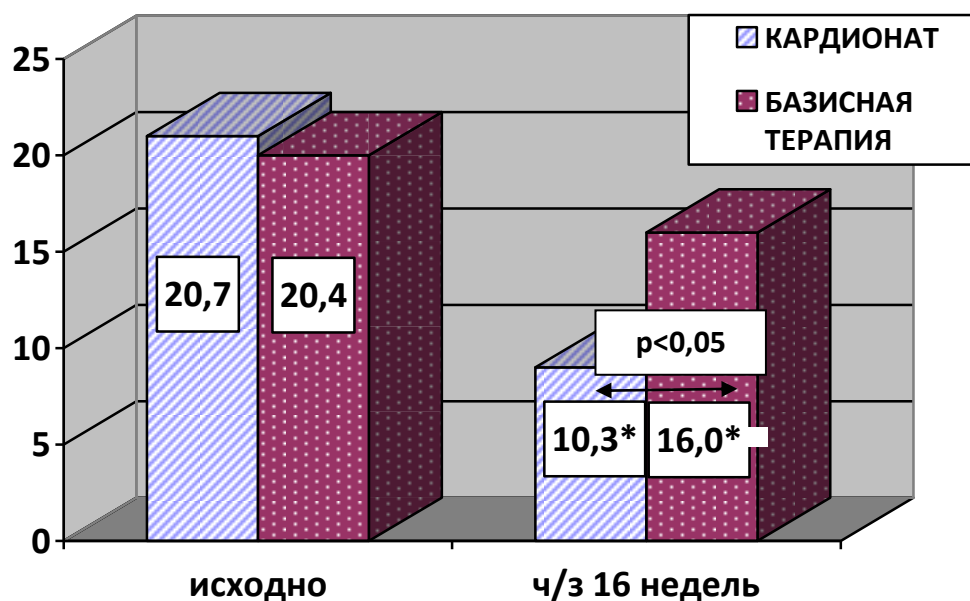


Рис. 4.1.6. Влияние базисной терапии с включением мельдония на уровень СРБ у больных ХСН и МС. Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$)

По мере уменьшения выраженности системного воспаления отмечалось улучшение функционального состояния почек, что проявилось достоверной корреляционной связью СРБ и СКФ ($r=0,37$), СРБ и МАУ ($r=0,53$). Кроме того, установлена корреляционная связь уровня СРБ и SDNN ($r=-0,48$, $p < 0,05$), СРБ и ФВ ЛЖ ($r=-0,37$, $p < 0,05$) по окончании 16 – ти недельной терапии мельдонием при его включение в состав базисной терапии ХСН.

Синдром окислительного стресса играет важную роль в формировании поражений органов – мишеней у пациентов с ХСН и МС, поэтому в рамках проведенного исследования проводилась оценка антиоксидантного эффекта мельдония у этой категории пациентов в ходе 16- ти недельной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимого влияния мельдония на показатели, отражающие состояние АОС (таб. 4.1.7).

Активность каталазы эритроцитов в основной группе увеличилась на 9,7%, ($p < 0,05$), а СОД эритроцитов на 6,1%, ($p < 0,01$) vs 2,77% и 1,8% соответственно в контрольной группе ($p < 0,05$). Но, несмотря на положительную динамику, нор-

мализации показателей, отражающих состояние системы антиоксидантной защиты, ни в основной, ни в контрольной группах, достигнуто не было.

По результатам проведенного 16 - ти недельного исследования отмечалось положительное влияние мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и МС на динамику показателей ДК и МДА. Количество ДК в основной группе уменьшилось на 16,2% ($p < 0,05$), а в контрольной на 5,7% ($p > 0,05$). Различие между группами статистически значимо. Содержание МДА достоверно снизилось в основной группе пациентов в ходе проводимой терапии мельдонием с $6,04 \pm 0,3$ мкмоль/мл до $4,6 \pm 0,21$ мкмоль/мл ($\Delta, \% -23,8\%$), тогда как в контрольной группе содержание МДА практически не изменилось ($\Delta, \% -3,4\%$).

Таблица 4.1.7 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|--|---|--------------------|--------------------|--|------------------|--------------|
| | Исходно | 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | 16 недель | $\Delta, \%$ |
| ДК, 233 нм, ед.А/мл | $0,37 \pm 0,27$ | $0,31 \pm 0,16^*$ | -16,2 | $0,35 \pm 0,16$ | $0,33 \pm 0,1$ | -5,7 |
| МДА, 452 нм, мкмоль/мл | $6,04 \pm 1,6$ | $4,6 \pm 1,15^*$ | -23,8 [#] | $5,9 \pm 1,7$ | $5,7 \pm 1,6$ | -3,4 |
| Каталаза Ег, мкмоль H ₂ O ₂ /мл мин | $605,7 \pm 46,6$ | $664,5 \pm 35,6^*$ | 9,7 | $583,9 \pm 44,3$ | $600,1 \pm 40,5$ | 2,77 |
| СОД эритроцитов, у.е./мкл | $16,31 \pm 2,3$ | $17,3 \pm 2,58^*$ | 6,1 [#] | $16,4 \pm 4,21$ | $16,7 \pm 4,49$ | 1,8 |

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,05$; # - по сравнению с контрольной группой, где $p < 0,05$;

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что мельдоний в составе комбинированной терапии больных ХСН и МС способствует улучшению клинического состояния пациентов: достоверно повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает ФК ХСН, сопровождается антиангинальным эффектом.

Мельдоний при совместном 16 - ти недельном назначении с препаратами базисной терапии ХСН у пациентов с метаболическим синдромом оказывает положительное воздействие на структурно-функциональные параметры сердца, что проявляется статистически значимым увеличением числа пациентов с нормальной геометрией левого желудочка (25,1% vs 5,6%), улучшением диастолической функции ЛЖ и исчезновением пациентов с рестриктивным типом ДД.

Использование мельдония в составе 16 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с метаболическим синдромом оказывает дополнительное, статистически значимое положительное влияние на показатели синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции, увеличением значений SDNN на 19,1% vs 5% в контрольной группе, снижением выраженности симпатических влияний: доля больных с гиперсимпатикотоническим типом реакции снизилась на 23,9% vs 15% в группе контроля ($p > 0,05$).

Установлено, что дополнительный прием мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и МС способствует снижению уровня базальной инсулинемии и степени выраженности синдрома инсулинорезистентности, что проявляется статистически значимым снижением индекса Нома на 12,7% vs 1,7% в контрольной группе, ($p < 0,05$). 16 – ти недельный прием мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС способствует снижению уровня липидов и, прежде всего, уровня триглицеридов и ХС ЛПНП. Отмечена возможность положительного влияния препарата на уровень глюкозы крови, достоверное снижение уровня СРБ (на 50,2% vs 21,6% в группе контроля, $p < 0,05$).

Применение в составе комбинированной терапии мельдония сопровождается достоверным улучшением функционального состояния почек. По заверше-

нии 16-ти недельной терапии отмечен достоверный рост СКФ на 19,3% vs 3,6%, статистически значимое уменьшение числа пациентов с истощенным ФПР в основной группе на 54,5% vs 19,8% в контрольной, снижение выраженности альбуминурии (на 22,3% vs 8,5%, $p < 0,1$).

Использование мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и МС не оказывает отрицательного влияния на функциональные показатели печени, индекс стеатоза при его использовании в течение 16 недель терапии.

Таким образом, использование мельдония в лечении пациентов с ХСН и МС может рассматриваться как патогенетически обоснованное и безопасное дополнение к базисной терапии этой категории больных. Применение мельдония отмечается хорошей переносимостью и безопасностью.

4.2. Сравнительное изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа

Для оценки эффективности мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа было обследовано 60 больных обоего пола в возрасте от 45 до 70 лет на 15 - 30-е сутки после перенесенного ИМ, которые были рандомизированы на 2 группы: основная (1-я) группа (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН- бисопролол («Конкор», Nусоmed, Норвегия) в средней дозе $6,4 \pm 1,6$ мг/сут, эналаприл в средней дозе $16,3 \pm 2,7$ мг/сут, аспирин 125 мг/сут, симвастатин $23,2 \pm 3,4$ мг/сут, при необходимости диуретики и

продолжительные нитраты, получала мельдоний (Милдронат, Фармстандарт, Россия) 1,0 г/сутки. Первые 10 дней терапии милдронат вводился внутривенно болюсно (медленно) 10 мл, далее назначался перорально по 500 мг 2 раза в сутки (утром и днем); контрольная (2-я) группа (30 человек) получала только базисную терапию - бисопролол («Конкор», Nyscomed, Норвегия) в средней дозе $6,8 \pm 2,1$ мг/сут, эналаприл в средней дозе $15,8 \pm 2,4$ мг/сут, аспирин 125 мг/сут, симвастатин $22,9 \pm 3,2$ мг/сут, а также при необходимости продолжительные нитраты и мочегонные.

Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрами, дозировкам препаратов базисной терапии. Характеристика исходных групп представлена в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 - Характеристика групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

| Параметр | Основная группа базисная терапия + мельдоний | Контрольная группа Базисная терапия |
|--|---|--|
| Количество больных | 30 | 30 |
| Возраст больных, лет | $62,9 \pm 9,1$ | $62,8 \pm 7,8$ |
| Мужчины/женщины | 15/15 | 13/17 |
| Инфаркт миокарда с зубцом Q / без зубца Q | 8/22 | 10/20 |
| Пациенты с ГБ /без ГБ | 27/3 | 28/2 |
| ФК ХСН по NYHA | $2,77 \pm 0,5$ | $2,71 \pm 0,5$ |
| САД, мм рт.ст. | $124,7 \pm 13,5$ | $121,3 \pm 15,8$ |
| ДАД, мм рт.ст. | $77,2 \pm 6,5$ | $76,4 \pm 7,3$ |
| ЧСС, мин -1 | $66,7 \pm 11,4$ | $67,3 \pm 10,7$ |
| Средняя доза бисопролола, мг/сут | $6,4 \pm 1,6$ | $6,8 \pm 2,1$ |

| Продолжение таблицы 4.2.1. | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Средняя доза эналаприла, мг/сут | 16,3±2,7 | 15,8±2,4 |
| Средняя доза симвастатина, мг/сут | 23,2±3,4 | 22,9±3,2 |
| Средняя доза гликлазида, мг/сут | 51±12,3 | 50±13,5 |
| Средняя доза метформина, мг/сут | 682,5±153,1 | 689,7±147,8 |

За время наблюдения среди больных 1-й и 2-й групп летальных исходов и побочных эффектов препарата не было.

По окончанию лечения в обеих группах обследуемых больных было выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния (таб. 4.2.2). К концу 16-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа отмечено статистически значимое снижение ФК ХСН, более выраженное в 1-й группе (-19% vs -14% в контрольной). Толерантность к физическим нагрузкам по результатам проведенного ТШХ в этой группе пациентов увеличилась на 26,5% vs 18,0% в контрольной группе ($p < 0,05$). По данным ШОКС, отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности в основной группе на 16,6% vs 11,0% в группе базисной терапии (различия между группами при $p < 0,05$).

По окончанию 16-ти недельной терапии у пациентов обеих групп было отмечено уменьшение тяжести симптомов сердечной недостаточности и, как следствие, улучшение КЖ. Однако, дополнительное назначение мельдония привело к более выраженным изменениям КЖ. На что указывает достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 20% по сравнению с исходными показателями vs 10% в группе базисной терапии. Улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни. По данным Сиетлского опросника в двух группах наблюдалось достоверное уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине, более выраженный антиангинальный эффект терапии был отмечен в группе пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии. Средний балл согласно Сиетлскому опроснику по завершении исследования

увеличился на 8,6% в 1-й группе, составив 79,4 балла, и на 5,3% во 2-й группе, составив 73,8 балла. Обращает на себя внимание факт появления достоверной корреляционной взаимосвязи между КЖ по данным Миннесотского опросника и значением SDNN ($r = -0,65$; $p < 0,05$) в группе больных, принимавших дополнительно к базисной терапии ХСН мельдоний.

Оценка влияния проводимой сочетанной с мельдонием базисной терапии на показатели структурно – функционального состояния сердца представлены в таблице 4.2.2.

В обеих группах по окончании курса терапии отмечался статстически значимый рост ФВ ЛЖ. Лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, дополнительно принимавших мельдоний. Через 16 недель ФВ ЛЖ в этой группе увеличилась на 13% vs 7% в контрольной группе. Разница между группами не достигла критерия достоверности.

Уменьшение полостных размеров сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) в двух группах пациентов носило недостоверный характер.

В обеих группах в 100 % случаев была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, что согласуется с литературными данными, свидетельствующими о ее высокой частоте встречаемости у пациентов с СД 2 типа даже в отсутствии артериальной гипертензии и ИБС. При этом нарушения релаксации были отмечены у 50 % больных 1 группы и 53,3 % больных 2 группы, псевдонормальный тип ДД ЛЖ у 46,7% и 43,3% соответственно. Рестриктивный тип ДД ЛЖ встречался в обеих группах пациентов по 3,3 % (рис.4.2.1).

Включение мельдония в базисную терапию ХСН у больных с сахарным диабетом 2 типа оказывало позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции. К концу 16 – ти недельной терапии мельдонием отмечено увеличение процента больных с I и II типом ДД до 60% и 40% соответственно. В контрольной группе по окончании исследования I тип ДД был отмечен в 53,3%; II- в 46,7% случаев. Разница между гуппами не достигла критерия достоверности.

В двух группах в ходе проводимого лечения отмечалось недостоверное снижение ИММЛЖ (-2, 65% в основной и -0,75% в контрольной группе) (таб.4.2.2).

Таблица 4.2.2 - Влияние сочетанной с мельдонием базисной терапии хронической сердечной недостаточности на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца у больных сахарным диабетом 2 типа.

| Показатель | Основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа – базисная терапия (n=30) | | |
|----------------------------|---|--------------------|-------|--|--------------------|-------|
| | исходно | через 16 недель | Δ,% | исходно | через 16 недель | Δ,% |
| ФК | 2,77±0,48 | 2,24±0,48* | -19 | 2,71±0,5 | 2,33±0,49* | -14 |
| ТШХ, м | 283±10,7 | 358±12,5* | 26,5 | 297±14,3 | 353±11,5* | 18 |
| ШОКС, балл | 4,29±1,12 | 3,58±0,87* | -16,6 | 4,1±1,09 | 3,65±0,9* | -11 |
| САД, мм рт.ст. | 124,7±13,5 | 126,5±12,3 | 1,4 | 121,3±15,8 | 122,9±14,6 | 1,3 |
| ДАД, мм рт.ст | 77,2±6,5 | 79,3±7,2 | 2,7 | 76,4±7,3 | 77,3±8,1 | 1,2 |
| ЧСС, уд/мин | 66,7±11,4 | 67,5±10,8 | 1,2 | 67,3±10,7 | 69,5±9,3 | 3,3 |
| ФВ,% | 48,5±7,6 | 54,5±6,5 | 13 | 49,3±6,6 | 53,2±11,3 | 7 |
| КДР ЛЖ, мм | 55,3±7,1 | 52,5±5,94 | -3,7 | 54,8±9,28 | 54,1±7,1 | -1 |
| КСР ЛЖ, мм | 37,9±1,26 | 37,1±0,92 | -2,1 | 37,5±2,47 | 37,4±2,58 | -0,27 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 147,1±7,25 | 143,2±6,84 | 2,65 | 145,8±6,23 | 144,7±6,41 | -0,75 |

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходными значениями * - p<0,05.

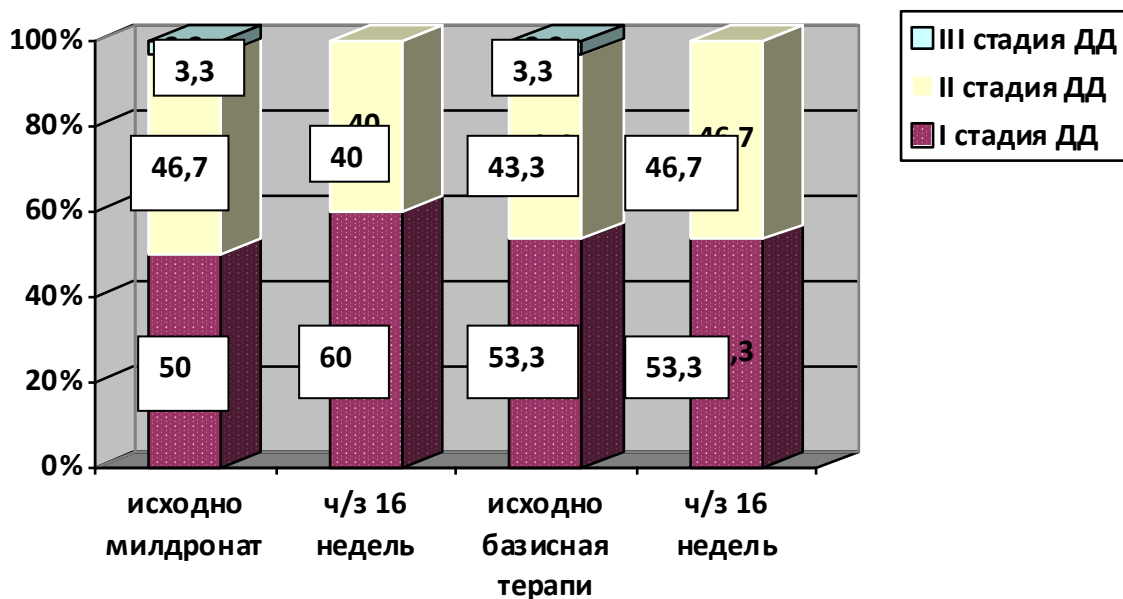


Рис. 4.2.1. Влияние терапии мельдонием на выраженность диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

В проведенном исследовании среди больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа исходно были обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ (рис. 4.2.2, 4.2.3).

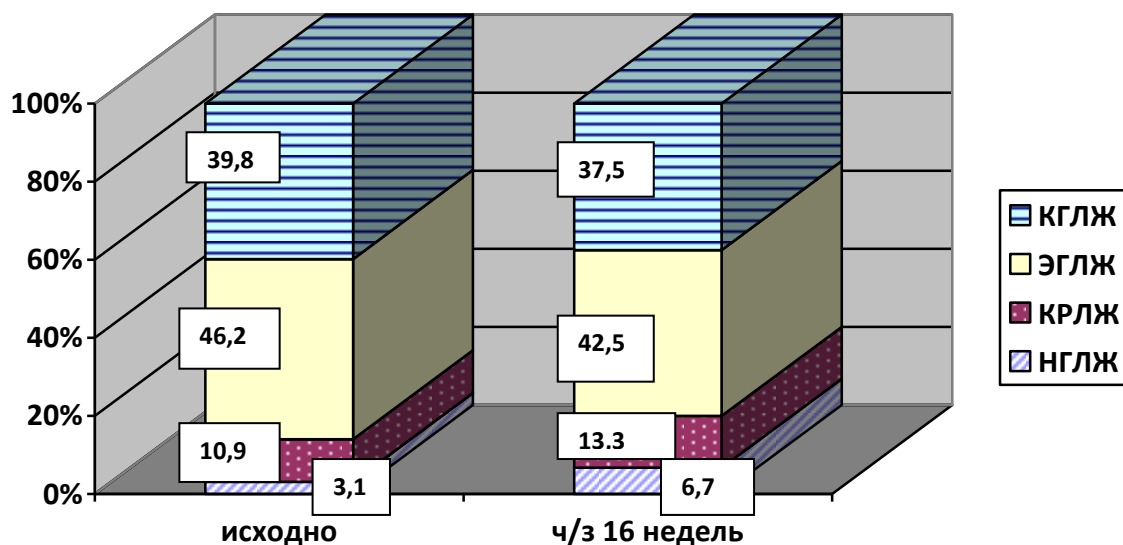


Рис. 4.2.2 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа.

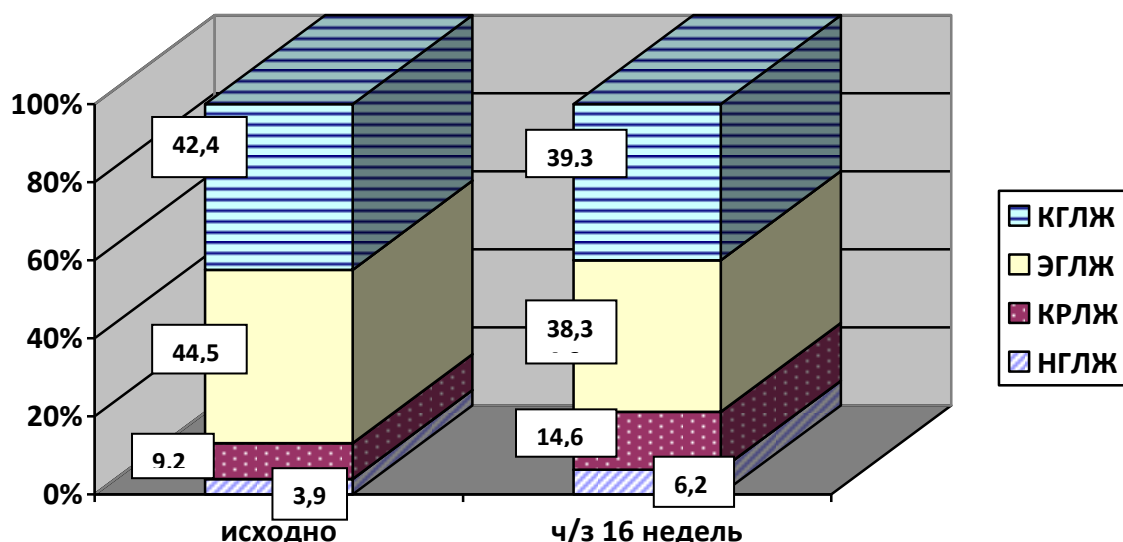


Рис. 4.2.3 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии с включением мельдония у больных с ХСН и СД 2 типа.

Примечание: НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ. По оси ординат отложен процент выявления НГЛЖ, КРЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ.

Нормальная геометрия левого желудочка диагностировалась в 3,1% случаев у пациентов контрольной группы и 3,9% больных в основной группе. Наиболее неблагоприятные типы ремоделирования - эксцентрическая и концентрическая гипертрофии - ЭГЛЖ и КГЛЖ встречались в 1-й группе у 44,5 и 42,4% больных, а во 2-й группе - у 46,2 и 39,8% больных соответственно. Дополнительный прием мельдония в составе базисной терапии ХСН через 16 недель наблюдения привел к уменьшению суммарного количества больных с наиболее неблагоприятным типом ремоделирования КГ и ЭГ на 10,7% у пациентов 1-й группы ($p < 0,1$) (рис. 4.2.3). Достоверно увеличилось количество больных с НГ ЛЖ с 3,1 до 6,2% ($p < 0,05$) через 16 недель терапии и наметилась тенденция к увеличению числа пациентов с КР ЛЖ ($p < 0,1$) в сравнении с исходными данными. Различие по конечным результатам с группой сравнения не достигло статистической значимости.

Добавление мельдония к базисной терапии ХСН у больных сахарным диабетом ассоциировалось с улучшением функционального состояния почек (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | основная группа базисная терапия +мельдоний (n=30) | | | контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---|--|-------------------------|-------|--|--------------------|-----------|
| | Исходно | через 16 недель | Δ,% | исходно | через 16 недель | Δ,% |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 123,7±4,7 | 115,8±3,8 | - 6 | 122,5±3,2 | 120,4±3,9 | -1,7 |
| % больных с повышен- ным креати- нином крови | 30,8 | 27,1 | -12,0 | 32,4 | 32,2 | -0,6 |
| СКФ, мл/мин /1,73 м ² | 68,8±6,2 | 81,6±7,21 ^{*#} | 18,6 | 68,3±4,9 | 69,5±3,5 | 1,8 |
| % больных со сниженной СКФ | 43,2 | 31,4 ^{*#} | 27,3 | 41,7 | 41,8 | 0,2 |
| % больных с истощенным ФПР | 45 | 29 ^{*#} | -36 | 43 | 35 | - 18,6 |
| МАУ, мг/сут | 268,8±15,8 | 205,5±14,3 [*] | -24 | 224,1±13, 6 | 202,02±12, 5 | -10 |

Примечание. * - $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ достоверность различий между группами к 16-й неделе наблюдения.

В основной группе пациентов снизилось количество больных с повышенным уровнем сывороточного креатинина на 12%, тогда как в контрольной груп-

пе этот показатель практически не изменился ($p > 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН увеличилась на 18,6% vs 1,8% в группе контроля ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением процента больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) на 27,3%.

К концу 16 недель наблюдения в обеих группах больных отмечалось снижение средних значений МАУ. Однако в основной группе пациентов антипротеинурический эффект был статистически значимо выше (-24% vs -10% в контрольной группе, $p < 0,05$).

К концу периода наблюдения количество больных с истощенным ФПР достоверно уменьшилось в группе больных, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии - на 36% vs 18,6% в группе базисной терапии ХСН ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что улучшение функции почек и кардиогемодинамики имели параллельный характер. Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость между улучшением систолической функцией ЛЖ и СКФ ($r = 0,46$, $p < 0,05$), IVRT и ФПР ($r = 0,32$; $p < 0,05$) в группе больных, получавших мельдоний в составе базисной терапии.

В ходе 16 - ти недельного исследования проводилась оценка влияния мельдония в составе комбинированного лечения ХСН у больных сахарным диабетом 2 тип на показатели функционального состояния печени (табл. 4.2.4).

Следует отметить, что использование мельдония в группе пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2 типа был также безопасен, как и в группе пациентов с метаболически синдромом. Содержание общего билирубина в ходе 16 - недельного исследования недостоверно увеличилось как в первой, так и второй группе (Δ , % 13,8% в основной и 13,7% в контрольной, $p > 0,05$).

Активность ферментов цитолиза ГГТП и ЩФ в группе пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, снизилась на 6,49% и 0,68% соответственно, а в группе сравнения на 6,94% и 0,34%. Разница по этим показателям между группами статистически не значима.

Таблица 4.2.4 -Влияние базисной терапии с включением кардионата на показатели функционального состояния печени у больных ХСН и СД 2 типа

| Параметр | основная группа базисная терапия + мельдоний (n=30) | | | контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---------------------------|--|-----------|-------|---|------------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,8±4,1 | 15,7±4,5 | 13,8 | 13,58±5,39 | 15,44±4,9 | 13,7 |
| Активность ГГТП, ед/л | 29,3±11,1 | 27,4±9,05 | -6,49 | 28,6±11,4 | 26,8±9,12 | -6,94 |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,94±0,64 | 2,92±0,58 | -0,68 | 2,9±0,7 | 2,89±0,63 | -0,34 |
| АЛТ, ед/л | 21,6±11,6 | 21,8±7,6 | 0,93 | 27,54±11,5 | 26,41±18,9 | -4,1 |
| АСТ, ед/л | 21,1±11,7 | 20,8±6,4 | 1,42 | 20,94±8,4 | 20,45±6,3 | 0,98 |
| Тимоловая проба, ед | 1,8±1,3 | 1,9±1,03 | 5,56 | 1,72±0,35 | 1,91±0,5 | 11,04 |
| Общий белок, г/л | 67,6±5,9 | 66,8±7,27 | -1,32 | 66,93±4,54 | 65,33±5,12 | -2,39 |
| Альбумин, г/л | 38,4±5,7 | 39,2±7,06 | 2,08 | 34,8±5,96 | 35,13±4,88 | 0,95 |
| ПТИ,% | 82,6±8,7 | 83,3±6,8 | 1,34 | 83,1±10,8 | 82,26±9,92 | -1,04 |
| Индекс стеатоза, ед. | 42,6±8,95 | 42,9±6,5 | 0,7 | 40,61±5,1 | 41,28±5,5 | 2,46 |

Изменение активности АСТ в обследуемых группах (Δ,% 1,42 vs Δ,% 0,98 в контрольной группе) носило статистически незначимый характер. Активность АЛТ повысилась с 21,6±11,6 ед/л до 21,8±7,6 ед/л (Δ, % 0,93, p>0,05). Увеличилось количество больных с гиперферментемией с 6,7% до 13,3%. Различия по Δ,% на уровне тенденции (p<0,1).

Содержание общего белка и альбумина крови, протромбинового индекса как в основной, так и в контрольной группе статистически значимо не изменилось.

Индекс стеатоза печени в группе пациентов ХСН и СД 2 типа, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии увеличился на 0,7%, в

группе контроля увеличился на 2,46%, при неизменном в ходе исследования ИМТ, как в основной, так и в контрольной группе.

Включение мельдония в состав 16 – ти недельной базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождался более выраженными позитивными изменениями показателей синдрома симпатической дисрегуляции по данным оценки ВРС (табл. 4.2.5).

В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мсек и повышение индекса централизации SI. В 1-й группе на фоне проведения базисной терапии с включением мельдония у больных ХСН и СД 2 типа через 16 недель наблюдения отмечалось увеличение среднего квадратического отклонения (SDNN) на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс; $p < 0,05$) и уменьшение индекса напряжения (SI) регуляторных систем на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 20%, а SI уменьшился на 12% по сравнению с исходными значениями. Различия между группами достоверны. Однако уровень вегетативного равновесия не был достигнут как в основной, так и в контрольной группе. Включение цитопротектора мельдония в схему лечения ХСН у больных СД 2 типа сопровождалось более выраженным снижением процента больных с $SDNN < 50$ мс (таб.4.2.6) по завершении исследования: -9,8% в положении «лежа» и -5,6% при выполнении ортопробы по сравнению с исходными показателями vs -4,76 и -3,85% соответственно в группе базисной терапии.

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа, включенных в исследование выявлено более высокое значение индекса централизации ($6,34 \pm 1,12$ vs $5,12 \pm 1,4$), что свидетельствует о преобладании активности центрального контура регуляции над автономным. В первой группе пациентов в динамике лечения было отмечено снижение IC до $4,57 \pm 0,92$ ($\Delta\% = -29$), во второй группе – до $3,88 \pm 1,2$ ($\Delta\% = -24$), различие между группами не достигло достоверности.

Таблица 4.2.5 - Влияние терапии мельдонием на показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Основная группа– Базисная терапия +милдронат (n=30) | | | Контрольная группа– Базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|------------------------------|-----------------|---|---------------------------|----------------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| SDNN, мс лежа стоя | 28,3±3,17 30,1±3,05 | 41,2±3,02*# 38,6±4,1 | 46 28 | 32,6±2,15 31,3±3,22 | 39,8±3,28 34,6±3,71 | 20 10,5 |
| % боль- ных с SDNN<50 мс лежа стоя | 82 72 | 74 68 | -9,8 -5,6 | 84 78 | 80 75 | -4,76 -3,85 |
| SI, у.е. лежа стоя | 395,4±26,8 401,8±19,3 | 284,8±22,4*# 275,3±21,4*# | -28 -31,4 | 393,2±23,1 398,7±20,4 | 347,2±24,8 338,6±22,7* | -12 -15 |
| IC лежа стоя | 6,34±1,12 9,1±2,41 | 4,46±0,92 6,51±2,05 | -29% -28% | 5,12±1,4 8,78±2,6 | 3,88±1,2 7,1±2,1 | -24% -19% |
| HF,% лежа стоя | 27,8±3,79 22,6±2,47 | 31,6±4,2 27,4±2,29 | 13,7% 21,2% | 27,3±3,61 22,9±2,6 | 29,1±5,1 24,7±2,23 | 6,6% 7,8% |
| LF,% лежа стоя | 32,2±3,41 29,5±3,27 | 36,8±2,98 38,7±2,57* | 14,2% 31,2% | 33,12±3,62 30,2±3,56 | 35,72±3,12 32,4±3,43 | 7,8% 7,2% |
| VLF,% лежа стоя | 45,9±4,1 47,3±4,4 | 39,5±4,2 41,9±3,8 | -13,9# -11,4 | 46,2±3,8 48,3±4,2 | 45,8±3,4 43,6±4,1 | -0,9 -9,7 |
| TP, мс ² лежа стоя | 675±215 725±240 | 815±232 845±220 | 20,7# 16,6 | 665±250 670±250 | 725±230 740±290 | 9,0 10,4 |

Примечание: 1) достоверность различий по сравнению с исходными значениями

* - p<0,05; 2) достоверность различий между группами # - p<0,05;

Оба режима терапии (базисная терапия ХСН и с включением мельдония) сопровождались ростом показателя общей мощности спектра ТР в динамике наблюдения за счет увеличения НФ - составляющей спектра. Более выраженные изменения ВРС отмечались в группе больных, принимавших мельдоний в составе базисной терапии ХСН: увеличение ТР на 20,7% по сравнению с исходными значениями в положении «лежа» и на 16,6% при выполнении АОП vs 9 и 10,4% соответственно в группе базисной терапии. Различия между группами достоверны. Установлена отрицательная взаимосвязь между ростом уровня ТР и значениями МАУ ($r=-0,34$; $p<0,05$) по окончании 16 ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) НФ, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. В первой группе процентное содержание LF составило $32,2\pm 3,41\%$, во второй группе – $33,12\pm 3,62\%$. Показатель LF в конце 16 недели терапии возрос на 31,2% в положении стоя ($p < 0,05$) и 7,2 % соответственно для 1-й и 2-й группы. Разница между группами достоверна.

Исходно в обеих группах больных ХСН и СД 2 типа преобладали пациенты с нормальной и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. Через 16 недель терапии в основной группе пациентов у 35,1% регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 24,3% - асимпатикотоническая и у 40,6% - гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. В группе базисной терапии к концу исследования в 50,7% был зарегистрирован гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности, доля пациентов с нормальным типом снизилась на 3,7%, а с асимпатическим – увеличилась на 7%, что свидетельствует о сохраняющихся расстройствах вегетативного тонуса у пациентов контрольной группы нарастании в этой группе пациентов симпатического влияния (рис.4.2.4).

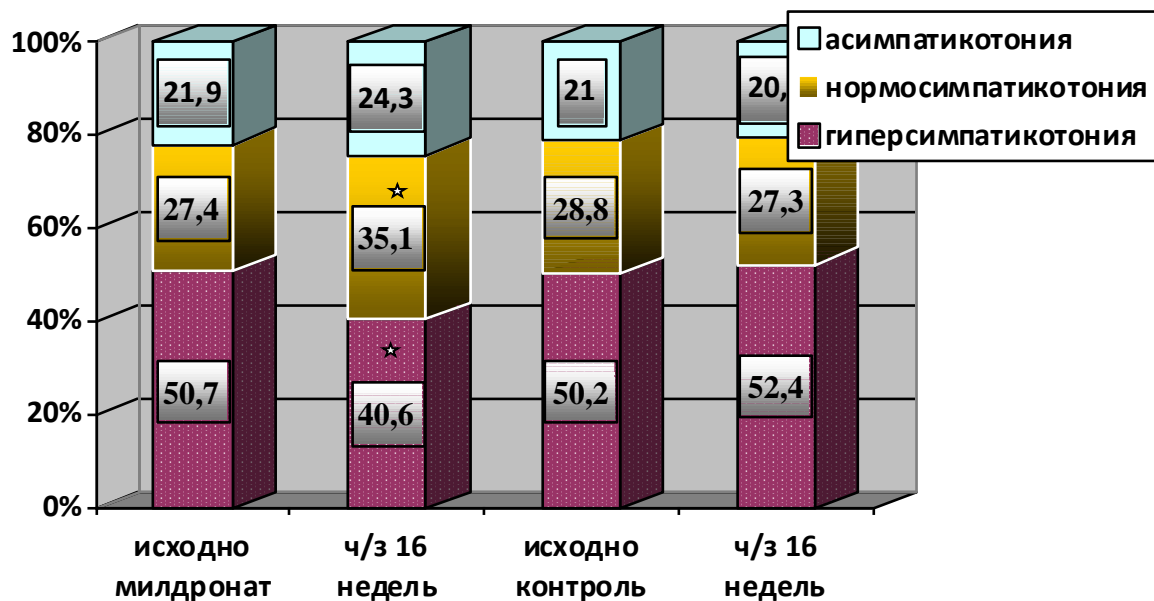


Рис. 4.2.4. Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии ХСН с включением мельдония у больных с сахарным диабетом 2 типа. * - $p < 0,05$

В ходе 16 – ти недельного исследования проводилась оценка влияния мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 типа на показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, хронического системного воспаления (таб.4.2.6).

Выявлено благоприятное влияние мельдония на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен. К 16-й неделе исследования уровень гликированного гемоглобина у пациентов, получающих мельдоний снизился на 12,1 %, ($p < 0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 2,8%, $p > 0,1$). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$). Уровень базального инсулина уменьшился на 11,2% vs 6,6% в группе базисной терапии ($p > 0,05$), а индекс НОМА на 2,5% vs 11,6% в контрольной группе ($p > 0,05$).

Отмечено положительное влияние мельдония в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД на липидный профиль, что, прежде всего, выразилось в снижении уровня ТГ и ХС ЛПОНП. Отмечено достоверное уменьшение уровня триглицеридов крови у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии на 26,9% ($p < 0,05$) и ХС ЛПОНП на 27,1% ($p < 0,05$). В контрольной группе эти показатели снизились на 7,7% и 8,3% соответственно.

Таблица 4.2.6 - Динамика биохимических показателей синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, хронического системного воспаления на фоне базисной терапии с включением мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

| Параметр | Основная группа – Базисная терапия+мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа – базисная терапия (n=30) | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------|-------|--|----------------------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Глюкоза, моль/л | 6,2±0,4 | 5,9±0,3 | -4,8 | 6,0±0,2 | 5,8±0,1 | -3,3 |
| HbA1c,% | 7,4±1,7 | 6,5±1,4 ^{**#} | -12,1 | 7,1±1,4 | 6,9±1,5 | -2,8 |
| Баз. уровень инсулина, мкЕД/мл | 18,07±3,12 | 16,05±1,52 [*] | -11,2 | 18,2±3,74 | 17,0±3,19 | -6,6 |
| Индекс Нома | 5,5±0,96 | 5,36±1,4 | -2,54 | 4,89± 1,6 | 4,32 ±1,0 | -11,6 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,0±0,34 | 5,5±0,37 | -8,3 | 6,2±0,21 | 5,9±0,19 | -4,8 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,6±0,21 | 1,9±0,28 [#] | -26,9 | 2,6±0,16 | 2,4±0,22 | -7,7 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,87±0,24 | 3,55±0,35 | -8,3 | 3,99±0,17 | 3,69±0,5 | -7,5 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 0,95±0,25 | 1,09±0,16 | 14,7 | 0,94±0,12 | 1,03±0,16 | 9,6 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 1,18±0,09 | 0,86±0,14 ^{**#} | -27,1 | 1,2±0,3 | 1,1±0,2 | -8,3 |
| ИА | 5,3±0,2 | 4,0±0,5 [*] | -24,5 | 5,35±0,3 | 4,3±0,4 [*] | -19,6 |
| СРБ, мг/л | 21,4 ± 4,5 | 12,7 ± 6,3 [*] | -40,7 | 21,8 ± 6,9 | 17,4 ± 8,5 | -20,2 |
| ИЛ - 1β, пг/мл | 17,8±4,7 | 8,9±5,5 ^{**#} | -50 | 15,28±5,8 | 13,3±4,3 | -12,9 |
| ИЛ – 6, пг/мл | 14,8±9,7 | 11,1±6,9 ^{**} | -25 | 12,59±4,99 | 10,1±3,52 | -19,7 |
| ФНО-α, пг/мл | 21,9±12,7 | 15,2±6,8 ^{**#} | -30,5 | 20,29±9,1 | 18,03±5,1 | -11,1 |

Примечание: * различия достоверны (p < 0,05); ** - r<0,1; Δ % - изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; # достоверность различий между группами (p<0,05)

Индекс атерогенности претерпел достоверное снижение в обеих группах, что, по - видимому, определяется проводимым приемом статинов. Изменение других показателей липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП) было статистически незначимым как в основной, так и в контрольной группе.

Обращает на себя внимание, что уменьшение степени выраженности дислипидемия сопровождалось улучшением функционального состояния почек. Снижение содержания уровня ТГ крови после проведенного 16- ти недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония коррелировало со снижением степени выраженности МАУ ($r=0,32$, $p<0,05$), а также креатининемии ($r=0,41$, $p<0,05$). Анализ взаимосвязи показателей липидного обмена и структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН и СД 2 типа после 16- ти недельной терапии мельдонием установил появление достоверной сильной корреляционной взаимосвязи между снижением уровня холестерина крови и толщиной МЖП ($r=0,30$, $p<0,05$).

Анализ взаимосвязи показателей липидного обмена и показателей синдрома симпатической дисрегуляции по данным ВСР после использования мельдония в составе комбинированного лечения, выявил достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем соотношением LF/HF и уровнем ТГ ($r=-0,46$, $p<0,05$), а также низкочастотной составляющей LF и содержанием общего холестерина ($r=0,4$, $p<0,05$), холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,32$, $p<0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r=0,38$, $p<0,05$), триглицеридов ($r=0,33$, $p<0,05$), индексом атерогенности ($r=0,45$, $p<0,05$).

По окончании 16 – ти недельного лечения мельдонием в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2 типа отмечено достоверное снижение степени выраженности гиперинсулинемии в этой группе больных с $18,07\pm 3,12$ мкЕД/мл до $16,05\pm 1,52$ ($p<0,05$). Индекс Нома уменьшился с $5,5\pm 0,96$ до $5,36\pm 1,4$ ($p>0,05$), коррелируя с повышением SDNN, сек ($r=0,26$, $p<0,05$), изменением LF,% ($r=0,58$, $p<0,05$).

Оценка влияния мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и СД 2 типа на показатели синдрома хронического системного воспаления

выявили следующие результаты. Через 16 недель в основной группе произошло снижение уровня СРБ на 40,7% до значений $12,7 \pm 6,3$ мг/л ($p < 0,05$). В группе контроля исходно значения уровень СРБ составил $21,8 \pm 6,9$ мг/л. По окончании курса терапии уровень С - реактивного белка крови снизился на 20,2% ($p > 0,05$). Различия между группами по конечному результату статистически достоверны.

Уровень ИЛ – β статистически значимо снизился с $17,8 \pm 4,7$ пг/мл до $8,9 \pm 5,5$ пг/мл ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля, отмеченное снижение уровня этого показателя носило статистически незначимый характер. Разница между группами статистически значима. Отмечено снижение ИЛ – 6 в основной группе, который уменьшился на 25% vs 19,7% в контрольной ($p > 0,05$). В конце 16 – ти недельного приема мельдония в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа ФНО – α достоверно уменьшился 30,5% vs 11,1% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, включение мельдония в терапию ХСН у больных с СД 2 типа сопровождалось более выраженным влиянием на проявление системного воспаления.

По мере уменьшения выраженности системного воспаления отмечалось улучшение функционального состояния почек, что проявилось появлением достоверной корреляционной связью СРБ и СКФ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), СРБ и МАУ ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Кроме того, снижение уровня ФНО - α в ходе 16 недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии коррелировало со снижением ИММЛЖ ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

По результатам проведенного исследования у больных с ХСН и СД 2 типа как в основной, так и контрольной групп исходно отмечались достоверные изменения показателей, отражающих состояние процессов ПОЛ (ДК, МДА) и антиоксидантной защиты (активность СОД и Кат). Через 16 недель терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии отмечалось достоверное позитивное влияние препарата на активность антиоксидантных ферментов (таб.4.2.7). Активность каталазы эритроцитов, исходно сниженной в группе с ХСН и СД 2 типа, увеличилась на 18,5% ($p < 0,05$) в группе больных, принимаю-

щих мельдоний, в то время, как в контрольной группе было значимо меньшим ($\Delta, \%$ 9,1%; $p < 0,05$). Повышение активности каталазы коррелировало с улучшением показателей вариабельности ритма сердца – индексом централизации IC, у.е ($r = -0,41$ лежа и $r = -0,55$ стоя; $p < 0,05$), стресс индексом SI, у.е. ($r = -0,36$ лежа и $r = -0,34$ стоя; $p < 0,05$), высокочастотной и низкочастотной компонентами HF% и LF% и их соотношением ($r = 0,7$ и $r = -0,45$; $r = 0,46$; все $p < 0,05$). Кроме того, повышение активности каталазы сопровождалось появлением достоверной отрицательной корреляционной связи между ИММЛЖ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), степенью выраженности креатининемии ($r = -0,63$, $p < 0,05$) и увеличением СКФ ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Активность ключевого фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы в основной группе больных увеличилась на 20,3% ($p < 0,05$), коррелируя с показателями функционального состояния почек: снижением уровня креатинина крови ($r = -0,44$, $p < 0,05$) и МАУ ($r = -0,34$, $p < 0,05$), тогда как в группе контроля активность СОД практически не изменилась. Динамика показателей активности ферментов антиоксидантной защиты представлена в таблице 4.2.7.

По окончании 16-ти недельного приема мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа отмечено благоприятное его влияние на динамику показателей, отражающих уровень накопления продуктов перекисного окисления липидов – ДК и МДА в плазме крови (таб. 4.2.7.). Количество ДК в основной группе уменьшилось на 41,3% ($p > 0,05$), а в контрольной на 20,3% ($p > 0,05$). После проведенного 16 – ти недельного лечения в основной группе больных отмечалось существенное достоверное снижение содержания МДА на 20,7% vs 8,7% в контрольной группе; $p < 0,05$). Следует отметить, что снижение содержания уровня МДА в крови после проведенного 16-ти недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония сопровождалось улучшением функционального состояния почек, и появлением корреляционных взаимосвязей между МДА и МАУ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а также МДА и уровнем креатининемии ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Таблица 4.2.7 - Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной системы крови на фоне включения мельдония в состав комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Основная группа– Базисная терапия +мельдоний (n=30) | | | Контрольная группа– Базисная терапия (n=30) | | |
|--|---|-------------|--------|---|-------------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Каталаза Ег, мкмоль Н ₂ О ₂ /мл мин | 498,2±13,4 | 590,2±18,1* | 18,5 | 546,5±11,6 | 596,4±8,37* | 9,14 |
| СОД эритроци- тов, у.е./мкл эритроци- тов | 14,84±0,59 | 17,85±0,69* | 20,3 | 16,7±0,84 | 16,07±0,82 | -3,52 |
| ДК, ед.А/мл | 0,664±0,13 | 0,39±0,05 | -41,3 | 0,59±0,068 | 0,47±0,052 | -20,3 |
| МДА, мкмоль/мл | 5,8±0,18 | 4,6±0,21** | -20,7# | 6,9±0,31 | 6,3±0,30 | -8,7 |

Примечание: * различия достоверны ($p < 0,05$); ** - $p < 0,1$; Δ % - изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; # достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

Заключение

Таким образом, включение цитопротектора мельдония в состав комбинированной терапии у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа улучшает клиническое состояние пациентов, что проявляется уменьшением ФК ХСН, статистически значимым повышением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ. Включение мельдония в состав базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождается позитивным влиянием на выраженность диастолической дисфункции и увеличением процента больных с I и II типом ДД. Кроме того, отмечено, что к концу 16 – ти недельной терапии мельдонием уменьшилось суммарное количество пациентов с наиболее неблаго-

приятными типами ремоделирования ЛЖ – КГ и ЭГ, достоверно увеличилось число больных с нормальной геометрией сердца с 3,1 до 6,2% ($p < 0,05$)

Использование мельдония в составе комбинированной терапии ХСН ишемического генеза у больных с сахарным диабетом способствует более выраженному улучшению функционального состояния почек. СКФ в основной группе пациентов статистически значимо возросла на 18,6% vs 1,8% в группе контроля ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением процента больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) на 27,3%. Отмеченное снижение выраженности альбуминурии в ходе 16 ти недельной терапии был достоверно выше в группе пациентов, принимающих мельдоний в течение 16 недель в составе комбинированной терапии ХСН (-24% vs -10% в контрольной группе, $p < 0,05$). К концу периода наблюдения достоверно уменьшилось число больных с истощенным ФПР. Улучшение функционального состояния почек и структурно – функционального состояния сердца носили параллельный характер.

Включение мельдония в состав 16 – ти недельной базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождался более выраженными позитивными изменениями показателей синдрома симпатической дисрегуляции по данным оценки ВРС: достоверно увеличился показатель SDNN и уменьшился индекс напряжения регуляторных систем. Через 16 недель терапии в основной группе пациентов, принимающих мельдоний, увеличился процент больных с нормальной вегетативной реактивностью (35,1%, $p < 0,05$).

Отмечено положительное влияние включения мельдония в состав комбинированной терапии пациентов с ХН и сахарным диабетом 2 типа на ряд метаболических показателей, что может иметь патогенетически важное значение для этой категории пациентов. Уровень гликированного гемоглобина в основной группе больных уменьшился на 12,1% ($p < 0,1$). Кроме того, положительное влияние мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа на показатели липидного спектра выразилось, прежде всего, в статистически значимом снижении уровня наиболее атерогенных липидов ТГ на 26,9% ($p < 0,05$) и ХС ЛПОНП на 27,1% ($p < 0,05$).

Включение мелдония в состав 16 ти недельной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождалось достоверным снижением СРБ на 40,7%, ИЛ – 1 β на 50%. Мелдоний в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа проявляет статистически значимый антиоксидантный потенциал, повышая активность ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы на 18,5% и 20,3% соответственно, что сопровождается достоверным снижением активности процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня МДА на 20,7% vs 8,7% в контрольной группе.

Обращает на себя внимание, что положительное влияние мелдония в составе комбинированной терапии ХСН и Сд 2 типа ассоциируется с улучшением показателей структурно – функционального состояния сердца, функционального состояния почек, выраженности синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции.

ГЛАВА 5.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В СОСТАВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЛИПО – И ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СИМПАТИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.

При гипоксии, независимо от причин, в митохондриях происходят нарушения функции электрон-транспортной цепи в митохондриях и ингибируется связанный с нею процесс окислительного фосфорилирования и образования АТФ. В этих условиях активизируется альтернативный путь работы дыхательной цепи митохондрий, осуществляемый при участии эндогенной янтарной кислоты, образующейся из γ - аминomásляной и γ - оксимаóляной кислоты через промежуточную стадию янтарного альдегида (цикл Робертса). Образование эндогенной янтарной кислоты может поддерживать энергообразование в митохондриях и способствовать выживанию клеток и тканей в условиях умеренной гипоксии, но при тяжелых ее формах или при длительной гипоксии вследствие недостатка эндогенной янтарной кислоты этот этап не может восполнить необходимое для жизни количество энергии в виде АТФ. Поэтому введение экзогенной янтарной кислоты (субстрат энергетического метаболизма или «субстратный антигипоксикант» [65]) является обоснованной мерой для поддержания системы энергопродукции клетки в условиях длительной и тяжелой гипоксии. К числу таких препара-

ратов относится 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – мексикор (ООО ЭкоФармИнвест, Россия), продемонстрировавший эффективность и безопасность при лечении хронической сердечной недостаточности в клинических испытаниях [78]. Кроме того, отмечена гиполипидемическая и гипогликемическая активность мексикора [61], что может быть дополнительно успешно использовано при его применении у пациентов при сочетании ХСН с МС или СД 2 типа. По данным литературы этот препарат может влиять на вариабельность сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией [18]. В химическом отношении мексикор представляет собой соль, образованную янтарной кислотой и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином. Сукцинат обеспечивает антигипоксический эффект данного препарата за счет усиления ресинтеза АТФ в митохондриях. В то же время, входящее в состав мексикора производное гидроксипиридина обладает выраженным антиоксидантным действием и уменьшает проявления свободно – радикальных повреждений в условиях ишемии / реперфузии. Наличие в составе мексикора митохондриального субстрата – янтарной кислоты (сукцинат) перспективно не только с позиции дополнительного влияния на течение ишемических процессов в кардиомиоците, так и гепатоците. Интерес к выбору этого препарата в качестве «энергокорректора» гепатоцита не случаен: в эксперименте продемонстрировано, что внутривенное введение мексикора в суточной дозировке 10 мг/кг обладает выраженной антиоксидантной и антигипоксической активностью в условиях длительной ишемии печени и временного экстракорпорального портокавального шунтирования при коррекции ишемического повреждения печени, уменьшает степень структурно-функциональных изменений в органе [20]. Поэтому большой интерес представляет комплексная оценка влияния мексикора на структурно-функциональные параметры сердца и почек, печени, синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, состояние вегетативной нервной системы, липидный и углеводный обмен, инсулинорезистентность, проявления хронического системного воспаления и ка-

чество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа.

5.1. Сравнительное изучение влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

Цель исследования состояла в оценке клинической эффективности применения миокардиального цитопротектора из группы производных 3-оксипиридина – (Мексикор, ООО ЭкоФармИнвест, Россия) в составе базисной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. В исследование было включено 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с ХСН I-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все пациенты имели клинико – лабораторные проявления метаболического синдрома. Пациенты были рандомизированы на две группы: основная (1-я группа, 40 человек) получали базисную терапию ХСН (эналаприл, бисопролол, аспирин, симвастатин, при необходимости назначались пролонгированные нитраты, диуретики, антагонисты альдостерона). В дополнение к базисной терапии пациентам 1-ой группы назначался ЭМОПС (Мексикор, ЭкоФармИнвест, Россия) в дозе 0,4 г/сутки перорально. Пациенты контрольной группы (2-я группа, 30 человек) получали только базисную терапию ХСН. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клиническим и гемодинамическим параметрам, а также используемым дозам стандартной терапии ХСН. Ис-

ходная характеристика групп представлена в таблице 5.1.1. Продолжительность исследования составила 16 недель.

Таблица 5.1.1 - Характеристика групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью метаболическим синдромом в раннем постинфарктном периоде в зависимости от проводимой терапии

| Параметр | 1 группа базисная терапия+ЭМОПС | 2 группа базисная терапия |
|---|---------------------------------------|------------------------------|
| Количество больных | 40 | 30 |
| Возраст больных, лет | 55,0±4,9 | 56,4±5,1 |
| Мужчины, абс.числа (%) | 31 | 31 |
| Женщины, абс.числа (%) | 9 | 9 |
| ИМ с з. Q человек (%) | 13 | 16 |
| ИМ без з. Q, человек (%) | 16 | 24 |
| ФК ХСН | 2,78±0,38 | 2,83±0,57 |
| САД, мм рт.ст. | 132,2 ±3,84 | 130,1± 5,06 |
| ДАД, мм рт.ст. | 80,3±2,74 | 79,4±4,4 |
| ЧСС, мин ⁻¹ | 62,7±1,64 | 63,2±3,79 |
| Средняя доза бисопролола, мг/сутки | 6,5±2,74 | 6,6±3,16 |
| Средняя доза эналаприла, мг/сутки | 17,8±9,6 | 16,1±10,1 |
| Средняя доза симвастатина, мг/сутки | 24,3±4,9 | 24,5±5,7 |
| Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сутки | 125±0,0 | 125±0,0 |
| Средняя доза нитратов (пектрол), мг/сутки | 48,0±10,96 | 51,4±12,6 |
| Пациенты, получающие нитраты, кол-во человек (%) | 5 (16,7) | 7 (17,5) |
| Антагонисты альдостерона (верошпирон), мг/сутки | 35,7±2,4 | 36,1±2,4 |
| Пациенты, получающие верошпирон, кол-во человек (%) | 7 (23,3) | 9 (22,5) |

Прием ЭМОПС в течение 16 недель не сопровождался развитием неблагоприятных побочных явлений. За 16 недель наблюдения летальные исходы среди пациентов обследуемых групп зарегистрированы не были.

Результаты 16 – ти недельного применения ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН и МС свидетельствуют о положительном влиянии препарата на клиническое состояние больных, что проявилось повышением толерантности к физической нагрузке и уменьшением частоты стенокардитических приступов, снижением потребности в нитроглицерине (табл.5.1.2). Различия между группами к 16-неделе лечения было статистически значимым.

Таблица 5.1.2 - Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Показатель | основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|-------------------------------------|---|--------------------|-------|--|--------------------|-------|
| | исходно | через 16 недель | Δ,% | исходно | через 16 недель | Δ,% |
| Кол-во приступов стенокардии в нед. | 3,5±1,9 | 2,74±3,2 | -21,7 | 3,4±2,1 | 3,2±2,1 | -5,9* |
| Кол-во таб. N _i в нед. | 3,5±2,53 | 2,65±1,9 | -24,3 | 3,32±1,6 | 3,15±2,1 | -5,1* |
| ФК ХСН | 2,83±0,57 | 2,37±0,57 | -16,3 | 2,78±0,5 | 2,56±0,5 | -7,9 |
| ШОКС, баллы | 5,2±1,2 | 3,3±1,1 | -36,5 | 5,0±1,1 | 4,3±1,1 | -14* |
| ТШХ, м | 319,3±35,6 | 383,3±26,3 | 20 | 323,7±39,4 | 347,1±38,0 | 7,2* |
| Фракция выброса по Simpson, % | 54,3±5,6 | 57,0±4,7 | 5 | 53,4±6,3 | 55,1±4,5 | 3,2 |
| КДР ЛЖ, мм | 55,6±5,3 | 53,96±3,8 | -2,9 | 55,3±5,2 | 54,1±4,9 | -2,2 |
| КСР ЛЖ, мм | 39,17±4,3 | 38,03±3,8 | -2,9 | 39,0±5,07 | 38,07±4,7 | -2,4 |

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

Количество стенокардитических приступов в 1-й группе пациентов уменьшилось на 21,7%, тогда как во второй – на 5,9% ($p < 0,05$), что сопровождалось достоверным снижением потребности в нитроглицерине в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 24,3% vs 5,1% в группе базисной терапии (различия между группами при $p < 0,05$).

По данным шкалы оценки клинического состояния ШОКС отмечено статистически значимое уменьшение выраженности сердечной недостаточности в группе пациентов, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 36,5% vs 14% в группе базисной терапии (различия между группами при $p < 0,05$). Результаты теста 6-ти минутной ходьбы в группе пациентов, дополнительно получавших ЭМОС, улучшились на 20% vs 7,2% в контрольной группе ($p < 0,05$). Улучшение клинического состояния пациентов сопровождалось уменьшением среднего балла по результатам Миннесотского опросника по оценке качества жизни с ХСН на 32,5% по сравнению с показателями до лечения vs 14% в группе базисной терапии. По данным Сиетлского опросника (КЖ больных со стенокардией) дополнительный прием ЭМОПС ассоциировался с более значимым увеличением среднего балла - на 29,2% в 1-й группе, что составило 62,4 балла, и на 14,4% во 2-й группе, составив 56,5 балла. Различия между группами на уровне тенденции ($p < 0,1$).

Анализ структурно-функциональных параметров сердца в обеих группах на 16 неделе продемонстрировал статистически незначимое уменьшение КСР и КДР ЛЖ по 2,9% в основной группе, а также увеличение ФВ ЛЖ на 5% vs 3,2% в группе контроля ($p > 0,05$) (табл. 5.1.2).

Анализ показателей геометрии ЛЖ выявил, что у пациентов как основной, так и контрольной группы исходно присутствовали все четыре варианта геометрии левого желудочка (рис. 5.1.1, 5.1.2). В конце 16-ти недельной терапии ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС частота встречаемости нормальной геометрии левого желудочка увеличилась на 7,4% vs 5,6% в группе базисной терапии ($p > 0,05$). Частота выявления КГ ЛЖ в основной

группе снизилась на 15,0 vs 13,8% контрольной; ЭГЛЖ - на 7,8 vs 6,8% - в 1-й и 2-й группе соответственно (все $p > 0,05$).

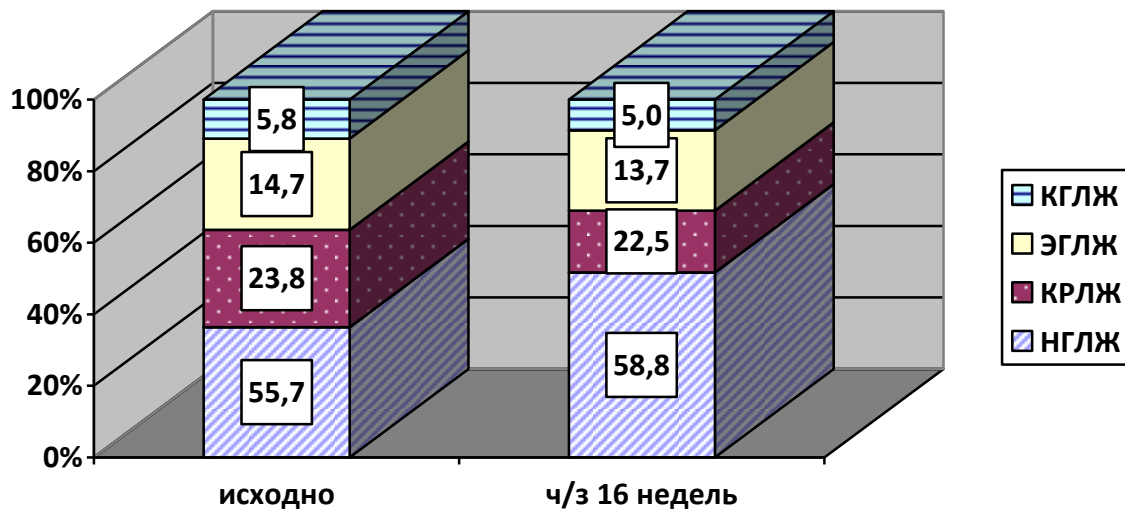


Рис. 5.1.1 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии у больных с ХСН и МС. Примечание: НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ. По оси ординат отложен процент выявления НГЛЖ, КРЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ.

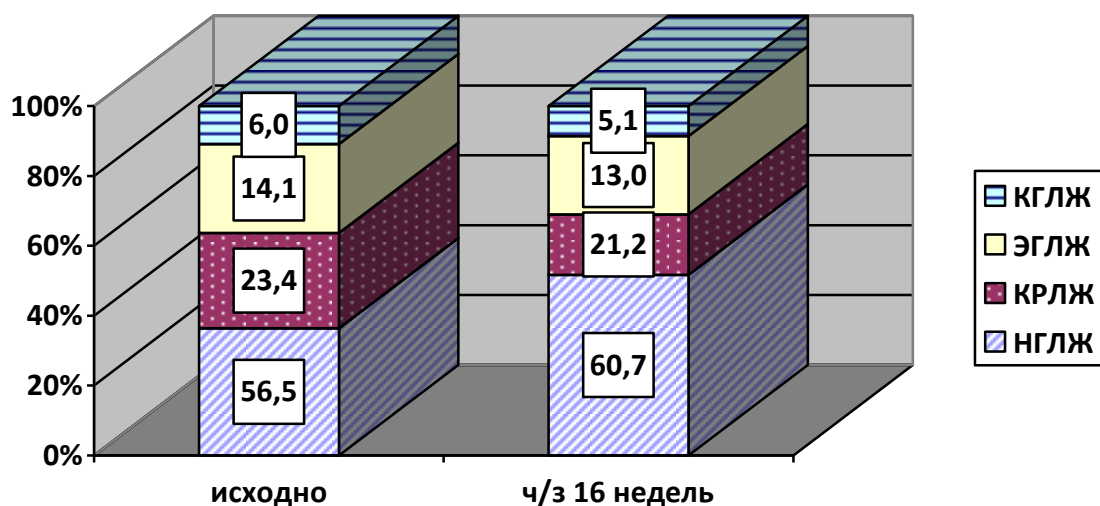


Рис. 5.1.2 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии ХСН с включением ЭМОПС у больных ХСН и МС.

Все пациенты, включенный в исследование имели признаки ДД, среди которой, как в основной, так и в контрольной группе преобладала I стадия диастолической дисфункции (рис.5.1.3). По окончании 16 - ти недельной терапии в обеих группах отмечено увеличение процента больных с I стадией ДД за счет снижения доли больных с ДД II-й стадии: на 19,8% в основной группе vs 8,3% в контрольной ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание то, что у 3,3% больных, дополнительно получавших ЭМОПС, к концу 16- ти недельного приема препарата восстановилась нормальная диастолическая функция, в то время как среди больных в группе контроля случаев восстановления нормальной диастолической функции зарегистрировано не было ($p < 0,05$).

Включение ЭМОПС в схему лечения у больных ХСН и МС улучшило функциональное состояние почек (табл. 5.1.3).

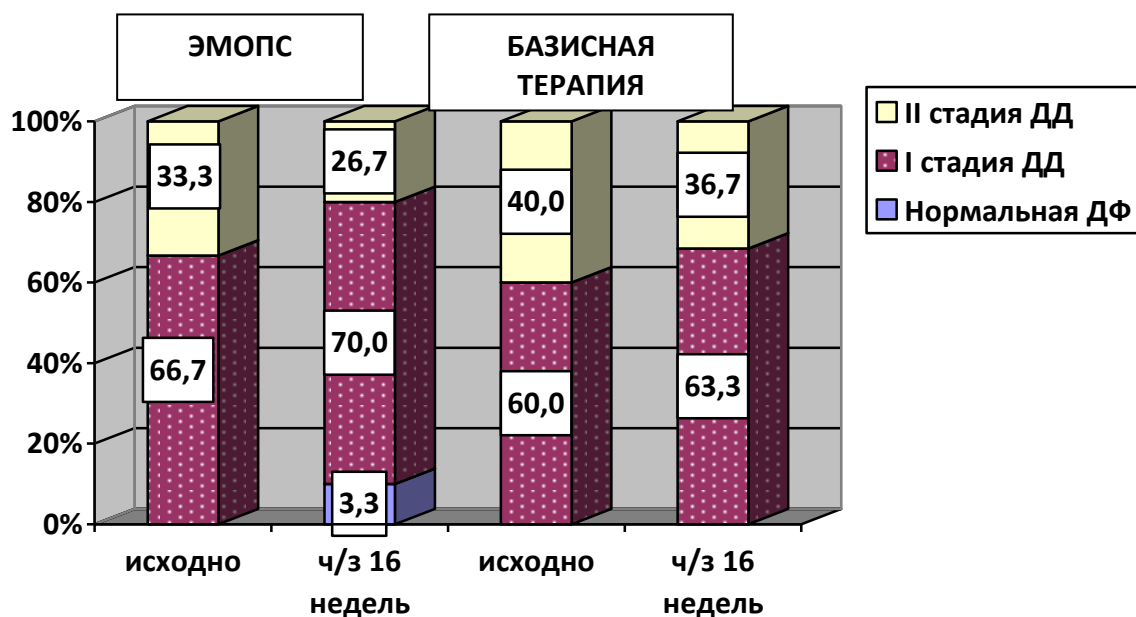


Рис. 5.1.3 Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на диастолическую функцию левого желудочка у больных ХСН и МС.

Таблица 5.1.3 - Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|--------------------|--------------------------|--|--------------------|---------------------------|
| | Исходно | через 16 недель | Δ ,% | исходно | через 16 недель | Δ ,% |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 104,97±8,7 | 98,9±9,3 | -5,8 | 105,4±8,4 | 101,4±6,9 | -3,8 |
| % больных Т | 22,5 | 15 | $\bar{\text{—}}$ 33,3 | 20 | 16,7 | $\bar{\text{—}}$ 16,5# |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 66,5±3,2 | 78,3±2,7* | 17,7 | 67,2±3,8 | 69,6±3,5 | 3,6** |
| % больных со снижен- ной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м ²) | 35 | 25 | $\bar{\text{—}}$ 28,6 | 33,3 | 30 | $\bar{\text{—}}$ 9,9** |
| % больных с истощенным ФПР | 30 | 23 | $\bar{\text{—}}$ 23,3 | 33,3 | 26,7 | -19,8 |
| МАУ, мг/сут | 155,4±54,8 | 127,5±44,7 | $\bar{\text{—}}$ 18,0 | 156,5±53,1 | 143,2±50,8 | -8,5 |

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); ** - достоверность различий между группами ($p < 0,05$); #- достоверность различий между группами ($p < 0,1$)

Использование ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС оказало более благоприятное влияние на функциональное состояние почек. В основной группе уровень сывороточного креатинина снизился на 5,8% vs 3,8% в контрольной ($p > 0,05$), а процент больных с повышенным уровнем креатинина к 16-й неделе терапии уменьшился на 33,3% в группе пациентов, при-

нимавших ЭМОПС vs 16,5% базисной терапии ($p < 0,1$). СКФ по окончании 16 – ти недельной терапии ЭМОПС достоверно увеличилась на 17,7% по сравнению с исходными значениями, тогда как в группе контроля – на 3,6% (различие по $\Delta\%$ в двух сравниваемых группах статистически значимо), коррелируя с улучшением кардиогемодинамических показателей: повышением сократительной функции ЛЖ, определяемой по фракции выброса ЛЖ ($r = 0,54$; $p < 0,05$),

Отмечено уменьшение процента больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии, на 28,6% vs 9,9% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Оценка показателей ФПР продемонстрировала уменьшением количества больных с истощенным ФПР в основной группе на 23,3%, по сравнению с группой базисной терапии – на 19,8% ($p > 0,05$).

В обеих обследуемых группах в конце 16- ти недельной терапии отмечено снижение степени выраженности МАУ: на 18% в основной группе vs 8,5% в контрольной группе ($p > 0,05$).

Полученные результаты по оценке влияния ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС на показатели функционального состояния печени свидетельствуют о благоприятной динамике показателей, отражающих, прежде всего, синдромы цитолиза и холестаза (таб. 5.1.4.).

Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значение (но не выше 3N) отмечалось в 12,5% случаев в основной и в 13,3% - в контрольной группе. Через 16 недель терапии ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН и МС отмечено исчезновение больных с гиперферментемией, тогда как в контрольной группе сохранилось повышение уровня их активности в 13,3% случаев. Разница между группами статистически значима. Отмечено достоверное снижение активности как АСТ, так и АЛТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС ($\Delta, \% -16,8$ и $\Delta, \% -14,1$ соответственно vs $\Delta, \% 1,56$ и $\Delta, \% 20,1$ в контрольной группе, $p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ выявил наличие корреляционной взаимосвязи между активностью АЛТ и АСТ и

ИММЛЖ ($r = -0,42$; $p < 0,05$ и $r = -0,40$; $p < 0,05$ соответственно) по окончании 16 – ти недельной терапии ЭМОПС.

Таблица 5.1.4 - Влияние комбинированной терапии с включением ЭМОПС на функциональное состояние печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Показатель | Основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---------------------------------|---|-------------------------|--------------|--|--------------------|--------------|
| | исходно | Через 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | Через 16 недель | $\Delta, \%$ |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,8±4,2 | 12,7±4,7 | -7,97 | 14,3±3,8 | 14,6±4,5 | 2,1 |
| Активность ГГТП, ед/л | 31,3±12,4 | 19,97±9,1* [#] | -36,1 | 29,6±11,4 | 27,8±9,12 | -6,08 |
| АЛТ, ед/л | 32,5±6,3 | 27,9±7,3* [#] | -14,1 | 30,4±8,6 | 36,5±8,9 | 20,1 |
| АСТ, ед/л | 29,8±10,9 | 24,8±6,8 [#] | -16,8 | 31,9±8,4 | 32,4±7,3 | 1,56 |
| Индекс стеатоза, ед | 38,26±4,2 | 36,3±3,8* | -5,2 | 39,6±5,1 | 40,3±5,4 | 1,8 |

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

По окончании исследования отмечено статистически значимое снижение активности ГГТП в группе больных ХСН и МС, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии. Активность ГГТП снизилась на 36,1% vs 6,08 в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии достоверно уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП (с 15% до 0%), тогда как в контрольной группе повышение ГГТП выше 54 ед/л у мужчин и более 35 ед /л у женщин сохранилось у 10% пациентов. Отмеченный эффект можно расценить как прогностически благоприятный для больных с ХСН и МС, так как высокая активность ГГТП рассматривается в настоящее время как предиктор высокого кардиоваскулярного риска [276].

Индекс стеатоза печени в основной группе пациентов статистически значительно снизился с $38,26 \pm 4,2$ ед. до $36,3 \pm 3,8$ ед. ($p < 0,05$) на 5,2%, тогда как в группе контроля увеличился на 1,8% ($p < 0,1$).

Как МС, так и ХСН являются состояниями, ассоциированными с синдромом симпатической дисфункции. Поэтому оценка влияния дополнительного приема ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС актуально. Включение его в базисную терапию ХСН оказало положительное влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности (табл. 5.1.5).

В основной группе больных по окончании терапии отмечалось увеличение изначально сниженного менее 50 мсек SDNN на 12,5% ($p > 0,05$) в положении «лежа» и на 29,9% ($p < 0,1$) при выполнении ортостатической пробы в сравнении с группой контроля, где повышение значения SDNN произошло на 5% и на 28,8% соответственно ($p > 0,05$). В то же время процент больных с $SDNN < 50$ мс по сравнению с исходными показателями снизился на 8,8% в положении «лежа» и 9,5% при выполнении ортопробы vs 4,9% и 7% в группе базисной терапии. В обеих группах к 16 -ой неделе наблюдения отмечено достоверное снижение SI, более выраженное на фоне дополнительного приема ЭМОПС. В основной группе SI снизился в покое на 13,4% ($p < 0,05$), при выполнении АОП на 16,4% ($p < 0,05$) vs 12,3 и 15,1% соответственно в группе базисной терапии. Различия по изучаемым параметрам между группами не достигло критерия достоверности.

Оба режима терапии сопровождались ростом показателя общей мощности спектра TP за счет увеличения высокочастотного компонента спектра HF, характеризующего парасимпатические влияния на синусовый узел. Более выраженное увеличение TP отмечалось в группе больных, дополнительно принимавших ЭМОПС: на 29,1% в положении «лежа» и на 26,2% при выполнении АОП vs 8,7% и 5,7% соответственно в группе базисной терапии. Различия между группами достоверны.

Таблица 5.1.5 - Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на показатели вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|------------------------------|----------------|--|------------------------------|------------------|
| | Исходно | 12 недель | $\Delta, \%$ | исходно | 12 недель | $\Delta, \%$ |
| SDNN, мс, лежа стоя | 40,1±6,4 33,1±5,0 | 45,1±6,1 43,0±6,9* | 12,5 29,9 | 42,4±5,8 32,9±5,9 | 44,5±5,0 40,4±5,8 | 5,01 8,6 |
| % боль- ных с SDNN<50 мс, лежа стоя | 80 84 | 73 76 | -8,8 -9,5 | 81 86 | 77 80 | -4,9 -7,0 |
| SI, у.е. лежа стоя | 401,3±24,4 413,2±20,5 | 379,4±26,7* 398,8±29,3 | -10,4 -5,9 | 397,2±24,7 408,7±20,7 | 371,8±27,8 394,6±22,7 | -6,4 -3,4 |
| TP, мс ² лежа стоя | 3304,8±745,4 2709,3±644,6 | 4267,3±847,1 3418,5±736,7 | 29,1 26,2 | 3412,7±642,3 2711,5±746,8 | 3710,8±728,3 2866,4±609,3 | 8,7** 5,7** |
| HF, % лежа стоя | 13,8±2,8 12,4±3,5 | 19,7±2,4* 17,3±3,2* | 42,8 39,5 | 14,2±2,6 12,8±3,4 | 16,3±3,7 15,4±2,6 | 14,8** 20,3** |
| LF, % лежа стоя | 34,2±5,1 40,9±5,3 | 33,6±4,2 37,1±5,8 | -1,8 -9,3 | 33,7±4,3 41,6±4,9 | 34,2±5,2 39,7±5,5 | 1,5 -4,8 |
| VLF, % лежа стоя | 38,1±3,4 41,8±4,0 | 34,2±4,3 38,3±3,6 | -10,2 -8,4 | 37,8±3,9 42,4±4,2 | 36,5±3,4 40,3±3,8 | -3,4 -5,0 |
| LF/ HF лежа стоя | 5,3±0,5 5,5±0,8 | 4,6±0,7 4,9±0,5 | -13,2- 10,9 | 4,8±0,7 5,2±0,4 | 4,5±0,6 4,8±0,7 | -6,3 -7,7 |
| IC, у.е. лежа стоя | 8,4±2,2 9,6±1,8 | 6,3±1,6 7,9±1,7 | -25 -17,7 | 8,6±1,5 9,3±2,4 | 7,8±1,7 8,5±1,5 | -9,3** -8,6 |
| SI, у.е. лежа стоя | 492,3±24,7 510,6±21,5 | 413,7±14,3* 427,6±17,2* | -13,4 -16,4 | 487,5±16,8 508,4±19,3 | 419,6±16,9* 429,3±17,1* | -12,3 -15,1 |

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

Прием ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС к концу 16-ти недельного периода наблюдения сопровождался статистически значимым увеличением HF составляющей спектра по сравнению с группой контроля. В основной группе этот показатель увеличился на 42,8% в покое и на 39,5% при проведении АОП vs 14,8% и 20,3% в контрольной группе, что свидетельствует об усилении парасимпатических воздействий на синусовый узел в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии. Различия между группами достигли критерия достоверности.

Отмечено положительное влияние приема ЭМОПС в составе комбинированной терапии по окончании 16-ти недельной терапии на показатель активности симпатической нервной системы – низкочастотную составляющую спектра LF. В основной группе отмечалось снижение удельного веса низкочастотного компонента на 1,8%, тогда как в контрольной группе этот показатель увеличился на 1,5%, что демонстрирует сохраняющуюся активацию симпатической нервной системы. При проведении АОП у больных основной группы произошло снижение уровня LF на 9,3%, в то время как в группе базисной терапии удельный вес волн LF, характеризующих симпатикотонию, уменьшился на 4,8% ($p > 0,05$).

К концу исследования у всех пациентов отмечалось снижение индекса централизации IC, что свидетельствует о нормализации вегетативной регуляции сердечной деятельности, однако более значимое достоверное снижение этого показателя было выявлено в основной группе (Δ , % -25% vs Δ , % -9,3% в покое).

Проведенный корреляционный анализ выявил, что улучшение показателей variability ритма сердца в основной группе оказало положительно положительное воздействие на функциональное состояние почек и печени у больных ХСН и МС. Установлена отрицательная взаимосвязь между IC и СКФ ($r = -0,33$; $p < 0,05$), а также IC и МАУ ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена корреляционная зависимость между TP и ФПР ($r = -0,28$; $p < 0,05$), TP и СКФ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), HF и МАУ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), LF и МАУ ($r = -0,37$; $p < 0,05$), а также соотношением LF/HF и МАУ ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

Выявлена корреляционная зависимость между TP и ФПР ($r=-0,28$; $p<0,05$), TP и СКФ ($r=-0,31$; $p<0,05$), HF и МАУ ($r=0,49$; $p<0,05$), LF и МАУ ($r=-0,37$; $p<0,05$), а также соотношением LF/HF и МАУ ($r=-0,32$; $p<0,05$).

Кроме того, установлена взаимосвязь между SDNN и АЛТ ($r=0,53$; $p<0,05$) и АСТ ($r=0,41$; $p<0,05$), а также SDNN и индексом стеатоза печени ($r=0,29$; $p<0,05$)

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность выявил, что исходно у пациентов как основной, так и контрольной группы преобладали гиперсимпатикотонический и нормальный тип вегетативной реактивности (рис. 5.1.4, 5.1.5). В основной группе у 22,5% больных регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 7,5% - асимпатикотоническая и у 70% - гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. В группе контроля нормальная вегетативная реактивность была отмечена 26,6% пациентов, асимпатикотоническая - у 6,7%, а гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности встречался у 66,7% обследуемых. Через 16 недель терапии с включением ЭМОПС в состав комбинированной терапии в основной группе частота встречаемости больных с гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности достоверно снизилась на 28,6%, а количество больных с нормальным и асимпатикотоническим типом значительно увеличилось до 40% и 10% соответственно.

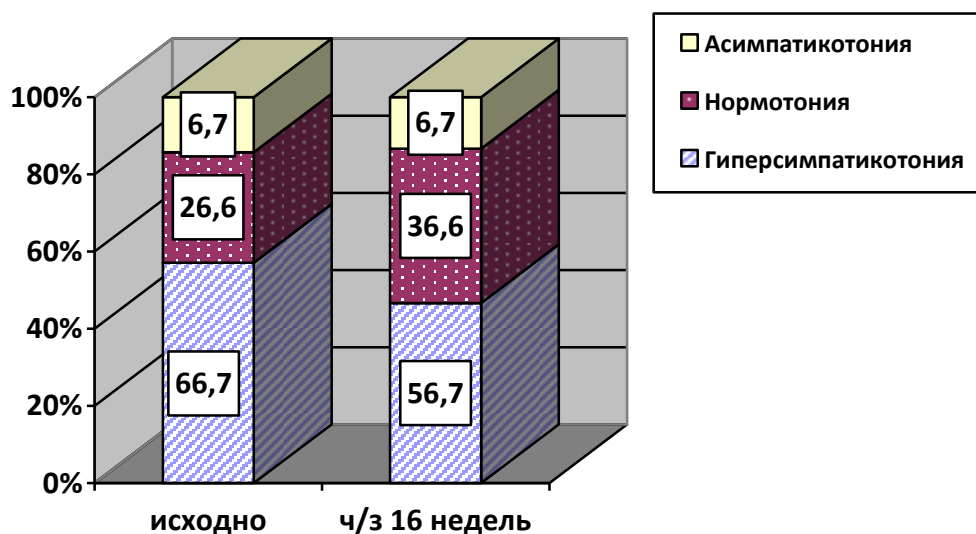


Рис. 5.1.4. Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии у больных ХСН и МС

В группе контроля к концу исследования процент больных с гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности снизился до 56,7% ($p>0,05$) за счет увеличения доли пациентов с нормотоническим типом вегетативной реактивности. Разница с исходными показателями не достигла критериев достоверности.

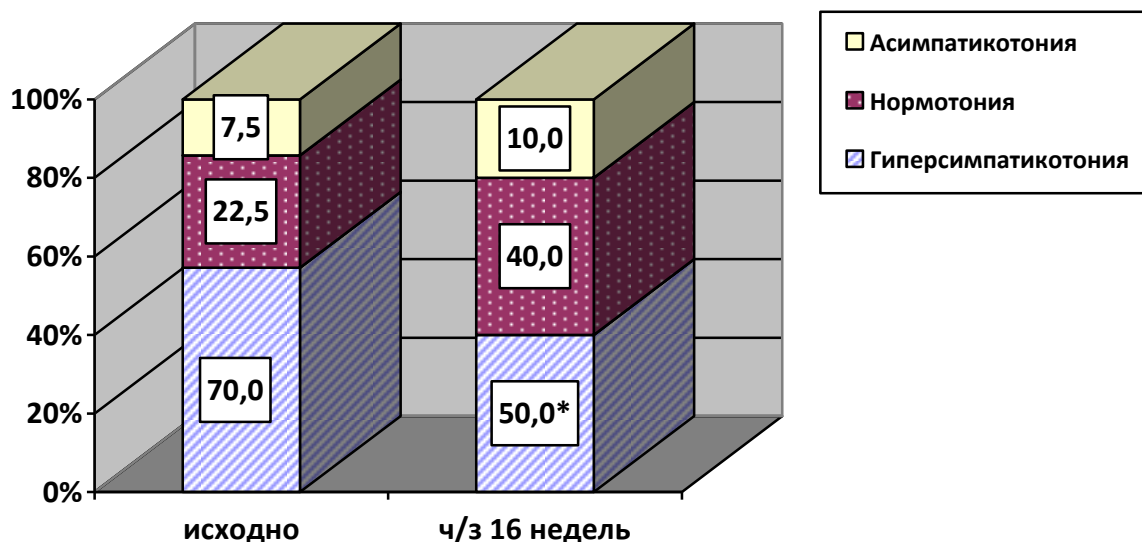


Рис. 5.1.5. Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии с включением ЭМОПС у больных ХСН и МС. Примечание: *- достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p<0,05$)

Выявлено благоприятное влияние ЭМОПС при его включении в состав комбинированной 16-ти недельной терапии ХСН у пациентов с МС на показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, и глюкозотоксичности, хронического системного воспаления (таб. 5.1.6).

К 16-й неделе исследования уровень глюкозы крови натощак у пациентов основной группы снизился на 4,9% vs 0,9% в контрольной группе ($p>0,05$).

Отмечено статистически значимое снижение базального уровня инсулина и уменьшение степени инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА среди больных, дополнительно принимавших ЭМОПС.

Таблица 5.1.6 - Динамика биохимических показателей крови на фоне базисной терапии с включением ЭМОПС у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

| Параметр | Основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|-----------|--------|--|-----------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 5,36±2,5 | 5,10±1,9 | -4,9 | 5,37±0,4 | 5,32±0,3 | -0,9 |
| Глюкоза крови ч\з 2 часа после приема 75 гр. Glu, ммоль/л | 7,45±0,6 | 7,31±0,7 | -1,9 | 7,46±0,9 | 7,43±0,6 | -0,4 |
| Базальный уровень инсулина, мкЕД/мл | 14,8±2,9 | 13,6±3,2 | -8,1* | 14,7±3,2 | 14,6±2,1 | -0,7 |
| Индекс Нома | 3,54±0,8 | 3,17±0,8 | -10,5* | 3,55±0,6 | 3,49±0,6 | -1,7 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,3±0,9 | 4,8±0,6 | -9,4 | 5,3±0,8 | 5,0±0,7 | -5,7 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,6±0,5 | 1,2±0,4 | -25* | 1,6±0,4 | 1,5±0,3 | -6,3 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,08±0,7 | 2,5±0,5 | -19* | 3,07±0,9 | 2,9±0,8 | -5,5 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,05±0,2 | 1,2±0,3 | 14,3 | 1,04±0,2 | 1,1±0,2 | 5,8 |
| ИА | 4,4±1,2 | 3,1±0,6 | -29,5 | 4,3±1,1 | 3,5±0,6 | -18,6 |
| СРБ, мг/л | 21,0±0,7 | 9,2±0,5 | -56,2* | 20,4±0,6 | 16,0±0,8 | -21,6 |

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

Уровень базального инсулина снизился на 8,1% в основной группе vs -0,7% в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс НОМА уменьшился с $3,54 \pm 0,8$ до $3,17 \pm 0,8$ ($\Delta, \% - 10,5$) в группе пациентов, принимающих ЭМОПС, тогда как в контрольной группе всего на 1,7% ($p < 0,05$).

В исследовании установлено положительное влияние ЭМОПС в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов с МС на липидный профиль, что выразалось в статистически значимом снижении уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ТГ крови на 25% и ХС ЛПНП на 19% у пациентов основной группы. В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 6,3% и 5,5% соответственно. Различия между группами по данным показателям статистически достоверны. Положительное влияние ЭМОПС на липидный спектр больных ХСН и МС выразалось также в увеличении уровня ХС ЛПВП на 14,3% vs 5,8% в группе контроля ($p > 0,05$). Индекс атерогенности достоверно снизился в обеих группах (на 29,5% в основной группе и на 18,6% в контрольной группе). Снижение ИА в группе пациентов, принимающих ЭМОПС, ассоциировалось с увеличением СКФ ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

В обеих группах исходно средние значения СРБ значимо превышали нормальные показатели: $21,0 \pm 0,7$ мг/л в основной группе и $20,4 \pm 0,6$ мг/л в группе контроля. По окончании 16-ти недельной терапии в обеих группах произошло достоверное снижение уровня СРБ до $9,2 \pm 0,5$ мг/л основной и $16,0 \pm 0,8$ мг/л в контрольной группах. Прием ЭМОПС в составе комбинированной терапии сопровождался снижением уровня СРБ на 56,2% vs 21,6% в контрольной группе ($p < 0,05$). Снижение активности СРБ в основной группе пациентов коррелировало с положительным изменением активности ГГТП ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Оценка влияния проводимой 16 ти недельной терапии на показатели активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХСН и МС выявила достоверное повышение активности каталазы эритроцитов как в основной, так и в контрольной группе на 17,3 % vs 12,3% соответственно (таб. 5.1.7). Разница между группами не достигла критерие достоверности.

Активность СОД эритроцитов в основной группе статистически значимо возросла на 20,6%, тогда как в контрольной группе практически не изменилась ($\Delta, \%$ 3,8%; $p > 0,05$). Различие между группами статистически достоверно.

Таблица 5.1.7 - Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на состояние ферментов антиоксидантной защиты и показатели перекисного окисления липидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.

| Показатель | Основная группа базисная терапия + ЭМОПС (n=40) | | | Контрольная группа базисная терапия (n=30) | | |
|--|---|--------------------|--------------------|--|--------------------|--------------|
| | исходно | Через 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | Через 16 недель | $\Delta, \%$ |
| Каталаза эритроцитов, мкмоль H_2O_2 /мл мин | 535,9±58,1 | 628,3±58,1* | 17,3 | 529,4±59,1 | 594,3±47,12* | 12,3 |
| СОД эритроцитов, у.е./мкл эритроцитов | 13,6±1,58 | 16,4±2,14* | 20,6 [#] | 13,2±2,9 | 13,7±2,3 | 3,8 |
| ДК, ед. А./мл | 0,58±0,18 | 0,41±0,13* | -29,3 [#] | 0,51±0,1 | 0,46±0,11 | 9,4 |
| МДА, мкмоль/л | 6,23±0,89 | 4,16±1,07* | -33,2 [#] | 6,15±1,15 | 5,78±1,53 | -6,0 |

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

Включение ЭМОПС в состав комбинированной терапии больных ХСН и МС сопровождалось достоверным снижением содержания изначально высоких показателей как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови. В основной группе больных отмечено уменьшение содержания первичных продуктов ПОЛ - ДК на 29, 3% ($p < 0,05$), конечных продуктов - МДА на 33, 2% ($p < 0,05$), тогда как изменения этих показателей в контрольной группе соответственно составили $\Delta, \%$ - 9,8 % и $\Delta, \%$ - 6,0 % ($p > 0,05$). Таким образом, включение ЭМОПС в комбинированную терапию больных ХСН и МС сопровождается более значимым положительным влиянием на состояние

оксидантной – антиоксидантной системы и подтверждает данные литературы, свидетельствующие, что как антиоксидант ЭМОПС способен снижать проявления оксидативного стресса и воспаления, связанных с гипоксическими состояниями и процессами свободно - радикального окисления, характерных для как для хронической сердечной недостаточности, так и метаболического синдрома.

Проведенный по окончании 16 - ти недельной терапии корреляционный анализ выявил появление зависимости между уровнем ДК и МДА и активностью АСТ ($r=-0,34$; $p<0,05$ и $r=-0,36$; $p<0,05$ соответственно), ДК и индексом стеатоза печени ($r=0,62$; $p<0,05$) в группе пациентов, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии.

Заключение

У постинфарктных больных с ХСН в сочетании с метаболическим синдромом добавление к базисной терапии цитопротектора ЭМОПС способствует достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и сопровождается выраженным антиангинальным эффектом (количество стенокардитических приступов в 1-й группе пациентов уменьшилось на 21,7%, тогда как во второй – на 5,9% ($p<0,05$), что сопровождалось достоверным снижением потребности в нитроглицерине в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 24,3% vs 5,1% в группе базисной терапии (различия между группами при $p<0,05$). По данным шкалы оценки клинического состояния ШОКС отмечено статистически значимое уменьшение выраженности ХСН в группе пациентов, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 36,5% vs 14% в группе базисной терапии, что закономерно улучшает качество жизни больных ХСН и МС.

Применение ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС оказывает положительное воздействие на структурно-функциональные параметры сердца, что проявляется более выраженным снижением процента больных с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ и повышением ФВ ЛЖ. При применении ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с

МС отмечено положительное влияние препарата на диастолическую дисфункцию. Обращает на себя внимание то, что у 3,3% больных, дополнительно получавших ЭМОПС, к концу 16-ти недельного приема препарата восстановилась нормальная диастолическая функция ($p < 0,05$).

Дополнительное назначение этого цитопротектора ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС сопровождается положительным влиянием на функциональное состояние почек. Отмечается статистически значимое снижение процента больных с повышенным уровнем креатина крови (33,3% vs 16,6%), достоверное повышение СКФ и снижение процента больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Полученные результаты по оценке влияния ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС на показатели функционального состояния печени свидетельствуют о достоверной благоприятной динамике показателей, отражающих синдромы цитолиза и холестаза.

В составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС ЭМОПС оказывает благоприятное воздействие на липидный и углеводный обмен, способствуя статистически значимому снижению уровня триглицеридов (-25% vs -6,3%) и ХС ЛПНП (-19% vs 5,5%), а также достоверно уменьшает выраженность инсулинорезистентности, определяемой по индексу Нома (-10,5% vs -1,7%), что имеет принципиально важное патогенетическое значение для этой категории пациентов.

Совместно с препаратами базисной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом ЭМОПС уменьшает выраженность синдрома хронического воспаления, окислительного стресса.

Отмеченные положительные метаболические эффекты ЭМОПС позволяют позиционировать его как эффективный препарат у пациентов с ХСН в сочетании с МС.

5.2. Сравнительное изучение влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца, почек, печени, качество жизни, показатели синдромов инсулинорезистентности, липо-, глюкозотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа

Для сравнительного изучения влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексикор, ЗАО «Экофарминвест») в составе базисной терапии на обсуждаемые параметры у больных с ХСН и СД 2 типа в исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет на 15 - 30-е сутки после перенесенного ИМ, которые были разделены на 2 группы. Пациенты основной (1-й группы) (n=30) получали базисную терапию ХСН – ИАПФ, бета-адреноблокатор, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин (липтонорм) 20 мг в сутки и ЭМОПС 400 мг в сутки перорально. При необходимости назначались нитраты и диуретики. Пациенты контрольной-2-й группы - принимали только препараты базисной терапии ХСН. Длительность исследования составила 16 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Характеристика больных представлена в таблице 5.2.1.

За время наблюдения среди пациентов обеих групп летальных исход и побочных эффектов терапии зарегистрировано не было.

По завершению 16-ти недельного приема мексикора в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа в обеих группах выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния, что, прежде всего, сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. Полученные результаты представлены в таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.1 - Исходная характеристика групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

| Параметр | Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС n=30 | Контрольная группа Базисная терапия n=30 |
|--|---|--|
| Количество больных | 30 | 30 |
| Средний возраст больных, лет | 60,9 ±6,7 | 60,3±8,3 |
| Мужчины/женщины | 12/18 | 13/17 |
| Пациенты с ГБ /без ГБ | 25/5 | 27/3 |
| ФК ХСН по NYHA | 2,87±0,07 | 2,81±0,09 |
| Инфаркт миокарда с зубцом Q / без зубца Q | 7/23 | 9/21 |
| САД, мм рт.ст. | 127,7±12,1 | 125,8±13,8 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,2±7,5 | 76,4±8,3 |
| ЧСС, мин -1 | 65,7±12,5 | 66,2±11,7 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,85±4,97 | 32,07±3,84 |
| Средняя доза бисопролола, мг/сутки | 6,4±1,6 | 6,8±2,1 |
| Средняя доза эналаприла, мг/сутки | 17,3±4,5 | 16,8±4,9 |
| Средняя доза атовастатина, мг/сутки | 20 | 20 |
| Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сутки | 75 | 75 |
| Средняя доза гликлазида, мг/сутки | 52±14,2 | 54±15,8 |
| Средняя доза метформина, мг/сутки | 684,3±172,8 | 688,5±158,3 |

По данным проведенного ТШХ в 1-й группе пройденная дистанция существенно увеличилась (на 22,3% по сравнению с 7,2 % в контрольной группе, $p>0,05$). Прием ЭМОПС способствовал замедлению прогрессирования сердеч-

ной недостаточности. В 1-й группе через 16 недель лечения количество больных с ХСН II ФК увеличилось на 23,8% при одновременном снижении количества больных с ХСН III ФК на 26,7%. В контрольной группе доля больных с ХСН II ФК увеличилась только на 15,4%, а количество больных с ХСН III ФК уменьшилось на 11,4%.

Таблица 5.2.2 - Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца у больных 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 | Δ,% | исходно | через 16 недель | Δ,% |
| Кол-во приступов стенокардии в неделю | 3,8±0,32 | 3,2±0,22* | -15,8 [#] | 3,7±0,43 | 3,5±0,27* | -5,4 |
| Кол-во таб. N _i в неделю | 3,7±0,27 | 3,0±0,16* | -18,9 [#] | 3,7±0,38 | 3,4±0,32* | -8,1 |
| ФК | 2,87±0,38 | 2,34±0,44* | -18,5 | 2,14±0,49 | 1,9±0,65* | -11,2 |
| ТШХ | 276,8±21,3 | 363,6±18,2* | -31,7 | 284,5±27,4 | 354,8±23,6* | -24,7 |
| КДР ЛЖ, мм | 55,4±3,5 | 53,1±3,7 | -4,2 | 54,8±4,7 | 53,9±3,9 | -1,6 |
| КСР ЛЖ, мм | 38,2±3,3 | 37,7±4,2 | -1,3 | 38,1±4,4 | 37,9±3,7 | -0,5 |
| ФВ, % | 47,9±7,2 | 52,3±5,7 | 9,2 | 48,4± 8,4 | 50,1± 6,5 | 3,5 |

Примечание: *- достоверность различий между исходными и конечными показателями при $p < 0,05$; [#] - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии в основной группе на 15, 8% в основной группе vs 5, 4% в контрольной. Разница

между группами статистически значима. Кроме того, в основной группе больных достоверно снизилась потребность в нитроглицерине (18,9% vs 8,1% в основной и контрольной группе соответственно, разница между группами статистически значима).

Оба варианта 16 -ти недельной терапии сопровождались уменьшением тяжести симптомов сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, и, как следствие, улучшением КЖ. Однако дополнительное назначение ЭМОПС привело к более выраженным изменениям КЖ, о чем свидетельствует достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 23,2% по сравнению с показателями до лечения vs 10% в группе базисной терапии. По данным Сиэтлского опросника (КЖ больных со стенокардией) в двух группах наблюдалось достоверное (по критерию знаков) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине. Средний балл согласно Сиэтлскому опроснику по завершении исследования увеличился на 11,9% в основной группе, составив 82,1 балла, и практически не изменился в контрольной группе, составив 76,9 балла ($p > 0,05$).

Повышение КЖ среди больных ХСН и МС основной группы было тесно связано с улучшением функциональных параметров сердца и печени. Установлены корреляционные связи между ФВ ЛЖ и результатами Миннесотского ($r = -0,32$, $p < 0,05$) и Сиэтлского ($r = 0,57$, $p < 0,05$) опросников. Установлена достоверная зависимость КЖ и активностью ГГТП по результатам Миннесотского ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и Сиэтлского ($r = 0,52$, $p < 0,05$) опросников.

В обеих группах по окончании курса терапии отмечался достоверный рост ФВ ЛЖ. Лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, дополнительно принимавших ЭМОПС в составе комбинированной терапии. Через 16 недель лечения ФВ ЛЖ в этой группе увеличилась на 9,2% vs 3, 5% в группе сравнения. Различия между группами по этому показателю не достигли критерия достоверности.

Полостные размеры сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) по завершению исследования статистически незначимо уменьшились в обеих группах ($p > 0,05$).

В проведенном исследовании среди больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа исходно были обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ (рис. 5.2.1; 5.2.2.). Нормальная геометрия левого желудочка диагностировалась в 3,9% случаев у пациентов контрольной группы и 4,1% больных в основной группе. Наиболее неблагоприятные типы ремоделирования - эксцентрическая и концентрическая гипертрофии ЛЖ встречались в 1-й группе у 46,8% и 38,8% больных, а во 2-й группе - у 46,9% и 37,4% больных соответственно.

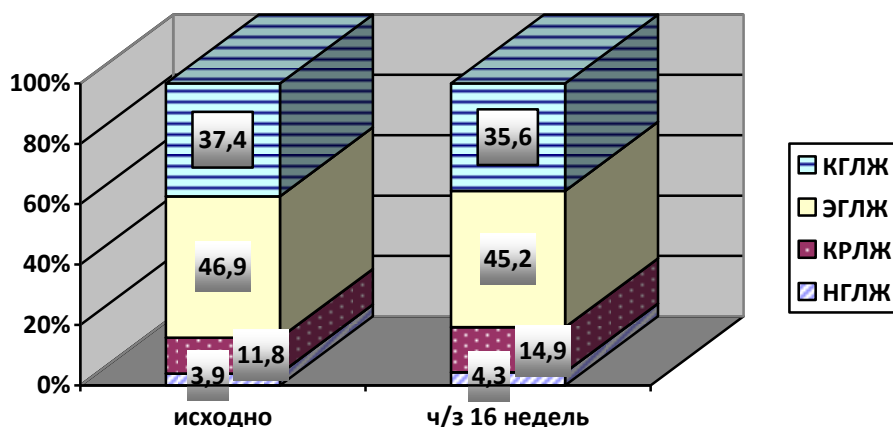


Рис. 5.2.1 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа. Примечание: НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ. По оси ординат отложен процент выявления НГЛЖ, КРЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ.

Дополнительный прием ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН через 16 недель наблюдения привел к уменьшению суммарного количества больных с наиболее неблагоприятным типом ремоделирования концентрической гипертрофией и эксцентрической гипертрофией на 8,9% ($p < 0,05$). Достоверно увеличилось количество больных с нормальной геометрией левого желудочка с 4,1% до 7,2% ($p < 0,05$) через 16 недель терапии и наметилась тенденция к увеличению числа пациентов с концентрическим ремоделированием левого желудочка ($p < 0,1$) в сравнении с исходными данными. Различие по конечным результатам с группой сравнения не достигло статистической значимости.

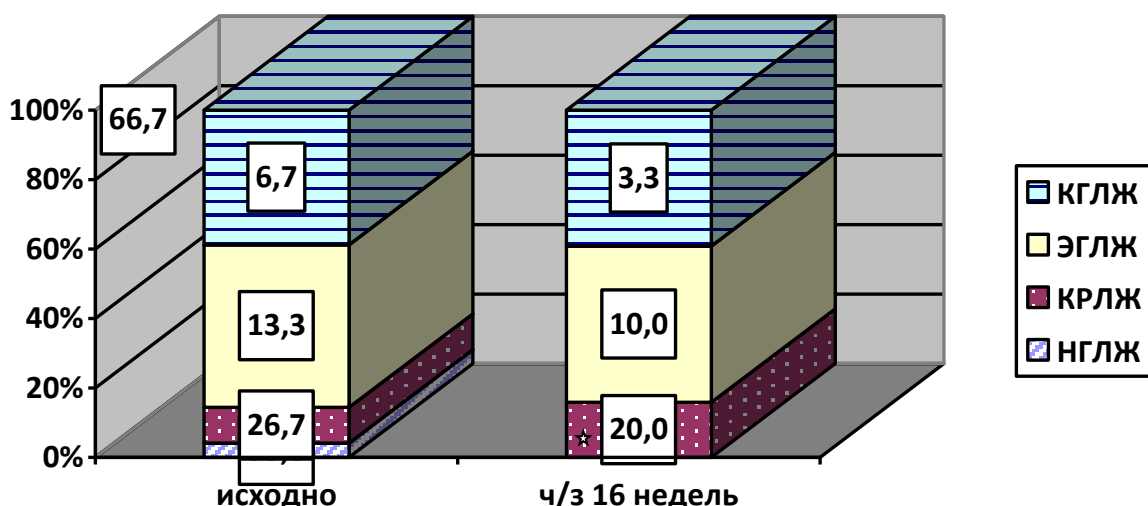


Рис. 5.2.2 Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии с включением ЭМОПС у больных с ХСН и СД 2 типа. Примечание: НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ. По оси ординат отложен процент выявления НГЛЖ, КРЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ.

У всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка диастолической функции, поскольку ее оценка является существенной в выборе тактики лечения и отдаленном прогнозе у больных с ХСН. Включение ЭМОПС в базисную терапию ХСН у больных с сахарным диабетом 2 типа оказывало позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции.

В 1-й группе исходно, как и в группе контроля, при первичном обследовании наиболее часто определялась ДД I стадии (замедленного расслабления): в 50% и 53,4% случаев (рис. 5.2.3). На втором месте по частоте встречаемости была ДД II стадии (псевдонормальная), которая регистрировалась по 23,3 в 1-й и 2-й группе соответственно. В группе больных, дополнительно принимавших ЭМОПС, отмечено увеличение доли I стадии диастолической дисфункции за счет снижения количества больных со II и III стадиями. Частота выявления ДД II стадии у больных ХСН и СД в 1-й группе снизилась на 20,1% vs

8,3% в группе контроля ($p>0,05$). ДД III стадии (рестриктивный тип), определяемая при первичном обследовании у 26,7% больных основной группы, по окончании 16-ти недельной терапии уменьшилась до 20% ($p>0,05$).

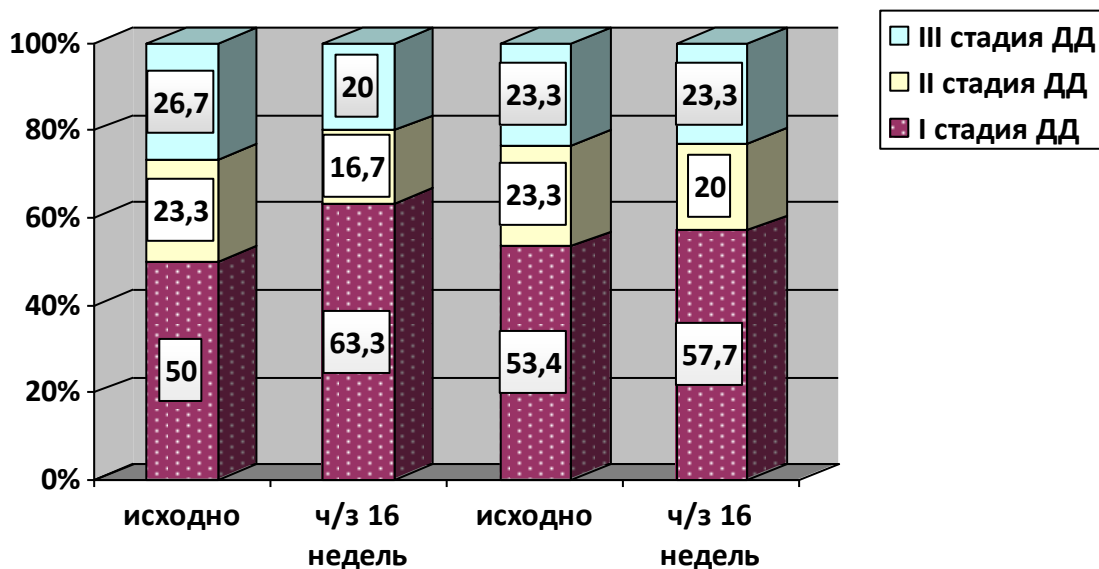


Рис. 5.2.3. Влияние базисной терапии с включением ЭМОПС на диастолическую функцию левого желудочка у больных ХСН и СД.

Включение ЭМОПС в схему лечения ХСН статистически значимо улучшило функциональное состояние почек: СКФ увеличилась на 17,4% по завершении курса лечения, в то время как в контрольной группе СКФ практически не изменилась (таб. 5.2.3). Различие между $\Delta\%$ в двух сравниваемых группах было статистически значимо. Увеличение среднего значения СКФ на фоне дополнительного приема ЭМОПС наблюдалось за счет изменения процента больных с исходно сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²), в результате чего их количество в этой группе достоверно уменьшилось на 57,4%.

Проводимая 16-ти недельная терапия ХСН с включением ЭМОПС сопровождалась положительным влиянием на состояние внутриклубочковой гемодинамики. К концу периода наблюдения в двух группах уменьшилось количество больных с истощенным ФПР, но достоверно лишь в той, где дополнительно назначался ЭМОПС – на 39,1% ($p<0,05$) по сравнению с группой базисной тера-

пии – на 16,7%. Различие между $\Delta\%$ в двух сравниваемых группах статистически значимо.

Таблица 5.2.3. - Влияние терапии с включением ЭМОПС на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС (n=30) | | | Контрольная группа Базисная терапия (n=30) | | |
|----------------------------------|---|-----------------|--------------------|--|-----------------|--------------|
| | Исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ | исходно | через 16 недель | $\Delta, \%$ |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 121,7±9,4 | 110,3±8,3 | -9,4 | 120,4±8,7 | 117,2±7,4 | -2,7 |
| СКФ, мл/мин /1,73 м ² | 67,8± 11,5 | 79,6 ±8,9 | 17,4 [#] | 67,5 ±8,5 | 68,2±10,8 | 1,04 |
| % б-х со сниженной СКФ | 54 | 23* | -57,4 [#] | 51 | 47 | -7,8 |
| % больных с истощенным ФПР | 46 | 28 | -39,1 [#] | 42 | 35 | -16,7 |
| МАУ, мг/сутки | 195,6±24,3 | 117,0±22,6* | -40,2 [#] | 187,1±27,8 | 135,2±25,1 | -27,7 |

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

К концу 16 –ти недельного периода наблюдения в обеих группах отмечалось снижение средних значений МАУ. Однако в основной группе комбинация ЭМОПС и базисного лечения сопровождалась более выраженным антипротеинурическим эффектом (-40,2% vs -27,2%), $p < 0,05$.

В проведенном исследовании 100% пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2 типа имели ультразвуковые признаки стеатоза печени: диффузную гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); усиление эхоструктуры печени по сравнению с почками; нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание (ослабление) сигнала [628], увеличение ультразвуковых размеров. По данным

ультразвуковой картины в 23,4 % случаев присутствовал IA класс, в 63,3% - I B и в 10% IC класс, в 3,3% - II класс изменений E. Yılmaz [628]. По окончании 16 недельной терапии ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа отмечено уменьшение размеров печени, как в основной, так и в контрольной группе. Данные изменения носили статистически незначимый характер как в основной, так и в контрольной группе. Однако, включение ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа сопровождалось статистически достоверным снижением процента больных с более высоким УЗ классом структурных изменений со стороны печени - IB, IC и II (76,6%), за счет увеличения процента пациентов с I A классом (73,3%). Следует отметить, что отмеченные изменения в структуре печени не коррелировали со снижением массы тела пациентов основной группы за период 16 - недельного наблюдения за больными (ИМТ $33,85 \pm 4,88$ кг/м² vs $32,54 \pm 3,5$ кг/м², $p = 0,25$). В группе контроля показатели УЗ класса по шкале E. Yılmaz практически не изменились.

Результаты 16 – ти недельного применения ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа на функциональное состояние печени свидетельствуют о благоприятной динамике этих показателей (таб.5.2.4).

Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не выше 3N) отмечалось в 20% случаев в основной и в 23,3% - в контрольной группе больных. Через 16 недель терапии ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа ознаменовались исчезновением больных с гиперферментемией. В группе больных получающих только базисную терапию в 10% случаев сохранилось повышение уровня активности АСТ. Разница между группами статистически значима. Отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС ($\Delta, \% - 39,06$ и $\Delta, \% - 26,93$ соответственно vs $\Delta, \% - 4,1$ и $\Delta, \% 0,98$ в контрольной группе).

Таблица 5.2.4 - 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 | Δ,% | исходно | Через 16 недель | Δ,% |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,78±4,21 | 12,67±4,37 | -8,05 | 13,58±5,39 | 15,44±4,9 | 13,7 |
| Активность ГГТП, ед/л | 33,83±18,4 | 19,67±8,1*# | -41,86 | 28,6±11,4 | 26,8±9,12 | -6,94 |
| Активность ЩФ, ед/л | 2,2±0,81 | 1,71±0,36*# | -22,27 | 2,9±0,7 | 2,89±0,63 | -0,34 |
| АЛТ, ед/л | 31,05±5,3 | 18,92±8,3*# | -39,06 | 27,54±11,54 | 26,41±18,87 | -4,1 |
| АСТ, ед/л | 29,66±11,9 | 21,67±4,94*# | -26,93 | 20,94±8,4 | 20,45±6,3 | 0,98 |
| АСТ/АЛТ | 1,04±0,5 | 1,26±0,38*# | 31,04 | 0,9±0,47 | 0,93±0,43 | 3,33 |
| Тимоловая проба, ед | 1,73±0,98 | 1,79±0,54 | 3,47 | 1,72±0,35 | 1,91±0,5 | 11,04 |
| Общий белок, г/л | 70,61±6,94 | 70,86±7,77 | 0,35 | 66,93±4,54 | 65,33±5,12 | -2,39 |
| Альбумин, г/л | 43,32±7,7 | 45,16±8,06 | 4,25 | 34,8±5,96 | 35,13±4,88 | 0,95 |
| ПТИ,% | 84,0±9,31 | 90,33±4,3*# | 7,54 | 83,13±10,9 | 82,26±9,92 | -1,04 |
| Индекс стеатоза, ед | 47,38±8,95 | 42,91±5,74*# | -9,43 | 40,61±5,07 | 41,28±5,44 | 2,46 |

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

Отмечено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов с ХСН и СД 2 типа, получающих комбинированную терапию ХСН с включением ЭМОПС. Активность щелочной фосфатазы снизилась на 22,27% в основной vs 0,34% в контрольной группе ($p < 0,05$), а ГГТГ на 41,86% vs 6,94% в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,05$). Разница между группами статистически значима. Кроме того, в группе пациентов, получающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии достоверно уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП (с 26,7% до 0%), тогда как в контрольной группе повышение ГГТП выше 54 ед/л у мужчин и более 35 ед /л у женщин сохранилось у 20% пациентов.

Лабораторные показатели синдрома печеночно – клеточной недостаточности (содержание общего белка и альбумина в крови), а также синдрома мезенхимального воспаления (тимоловая проба) статистически значимых изменений не претерпели.

Протромбиновый индекс может служить ранним лабораторным маркером дебюта фиброза или цирроза печени при ее хронических поражениях различной этиологии, а его снижение является прогностически неблагоприятным. В конце 16- ти недельного исследования выявлено статистически значимое увеличение ПТИ в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 7,54%, тогда как в контрольной группе ПТИ снизился на 1,04% ($p > 0,05$). Разница между группами статистически значима. В основной группе больных зарегистрировано исчезновение пациентов с исходно сниженным ПТИ (менее 75%) в 3% случаев в основной группе, при сохраняющихся показателях контрольной группы (ПТИ $< 75\%$ - 5%), что можно расценивать как дополнительное свидетельство гепатопротекторного антифибротического действия ЭМОПС.

Индекс стеатоза печени в основной группе пациентов статистически значительно уменьшился на 9,43%, тогда как в группе контроля увеличился на 2,46%, что может быть связано со снижением показателей активности АЛТ и АСТ при неизменном в ходе исследования индексе массы тела, как в основной, так и в

контрольной группе. Разница между группами достигла критериев достоверности.

Данные проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о том, что улучшение функционального состояния печени в основной группе больных сопровождалось улучшением функционального состояния почек и появлением корреляционных зависимостей между активностью ГГТП и уровнем креатинина крови ($r= 0,54, p<0,05$) и СКФ ($r= -0,49, p<0,05$), индекса стеатоза печени и СКФ ($r= 0,47, p<0,05$). Кроме того, отмечены корреляционные зависимости между показателями функции печени и структурно – функционального состояния сердца: активность ГГТП после проведенной 16- ти недельной терапии ЭМОПС коррелировала с показателями КЖ по данным Миннесотского опросника ($r= 0,39, p<0,05$), индекс стеатоза печени с IVRT ($r= 0,46, p<0,05$), показателями размеров левого предсердия ($r= 0,40, p<0,05$); уровень альбумина крови с показателями ТЗСЛЖ ($r= -0,39, p<0,05$) и ФВ ЛЖ ($r= 0,46, p<0,05$), соотношением Е/А ($r= -0,48, p<0,05$).

Включение ЭМОПС в состав базисной терапии ХСН у больных СД 2 типа сопровождался более выраженными позитивными изменениями показателей вариабельности сердечного ритма (табл. 5.2.5.). В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мсек. На фоне включения ЭМОПС в базисную терапию ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа к 16 неделе наблюдения значение SDNN достоверно увеличилось на 27,0% ($p<0,05$) в положении «лежа» и на 40,4% ($p<0,05$) при выполнении ортостатической пробы vs 21,9% и 12,0% в аналогичные сроки в группе базисной терапии. Различие по конечному результату между группами достигло критерия достоверности.

Включение в схему лечения ХСН у больных СД 2 типа ЭМОПС сопровождалось более выраженным снижением процента больных с $SDNN<50$ мс по завершении исследования: -9,4 % в положении «лежа» и -5,4 % при выполнении ортопробы по сравнению с исходными показателями vs 6,0 и 9,9 % соответственно в группе базисной терапии.

Таблица 5.2.5 - Влияние сочетанной с ЭМОПС терапии на показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС (n=30) | | | Контрольная группа Базисная терапия (n=30) | | |
|------------------------|---|-------------|--------------------|--|-------------|-------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| SDNN, мс | | | | | | |
| лежа | 35,6±4,32 | 45,2±2,15* | 27,0 | 34,2±3,24 | 41,7±3,63 | 21,9 |
| стоя | 33,7±2,14 | 47,3±3,27* | 40,4 [#] | 35,1±3,75 | 39,3±4,16 | 12,0 |
| % больных с SDNN<50 мс | | | | | | |
| лежа | 85 | 77 | -9,4 | 83 | 78 | -6,0 |
| стоя | 74 | 70 | -5,4 | 82 | 74 | -9,8 |
| SI, у.е. | | | | | | |
| лежа | 492,3±24,7 | 413,7±14,3* | -15,9 | 487,5±16,8 | 419,6±16,9* | -13,9 |
| стоя | 510,6±21,5 | 427,6±17,2* | -16,3 | 508,4±19,3 | 429,3±17,1* | -15,6 |
| IC | | | | | | |
| лежа | 7,47±3,64 | 4,37±3,71 | -41,5 [#] | 6,58±2,53 | 5,27±2,83 | -19,9 |
| стоя | 8,45±2,93 | 5,84±2,86 | -30,9 [#] | 7,69±3,14 | 6,14±2,77 | -20,2 |
| TP, мс ² | | | | | | |
| лежа | 369,4±198,2 | 431,4±175,8 | 16,8 [#] | 341,2±142,5 | 371,8±228,3 | 8,9 |
| стоя | 269,7±145,3 | 329,5±133,2 | 22,2 [#] | 271,1±246,8 | 287,4±209,3 | 6,0 |
| HF,% | | | | | | |
| лежа | 14,8±3,6 | 19,5±3,4* | 31,8 [#] | 14,5±3,6 | 15,9±4,7 | 9,6 |
| стоя | 12,0±2,2 | 18,7±4,5* | 55,8 [#] | 12,7±3,7 | 16,4±3,6 | 20,3 |
| LF,% | | | | | | |
| лежа | 34,4±6,7 | 31,2±5,7 | -9,3 | 33,9±4,3 | 35,2±6,2 | 3,8 |
| стоя | 39,8±5,4 | 36,7±5,8 | -7,7 | 42,6±4,5 | 39,7±5,1 | -6,8 |
| VLF,% | | | | | | |
| лежа | 36,6±4,2 | 35,1±3,1 | -4,1 | 37,1±3,4 | 36,1±3,9 | -2,6 |
| стоя | 42,2±3,9 | 41,7±5,4 | -1,2 | 42,1±3,8 | 40,1±4,1 | -4,8 |
| LF/ HF | | | | | | |
| лежа | 5,2±1,7 | 4,3±1,3 | -17,3 | 4,9±1,2 | 4,6±1,6 | -6,1 |
| стоя | 5,9±1,6 | 4,6±1,1 | -22,0 [#] | 5,3±1,4 | 4,8±1,2 | -9,4 |

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

В обеих группах к 16 неделе наблюдения отмечено достоверное снижение СИ, более выраженное на фоне дополнительного приема ЭМОПС – в основной группе СИ снизился в покое на 15,9% ($p < 0,05$), при выполнении ортопробы на 16,3% ($p < 0,05$) vs 13,9% и 15,6% соответственно в группе базисной терапии. Различия по изучаемым параметрам между группами не достигло критерия достоверности.

В обеих группах к концу исследования отмечалось снижение ИС. Однако, в основной группе больных отмечено более выраженное снижение ИС - в покое на 41,5% ($p < 0,05$), при выполнении ортопробы на 30,9% ($p < 0,05$) vs 19,9% и 20,2%. Различия по данному изучаемому параметру между группами достоверны.

Оба режима терапии сопровождались увеличением общей мощности спектра (TP) в динамике наблюдения. Так, прирост показателя TP в 1-й группе через 16 недель терапии составил 16,8% в положении «лежа» и 22,2% при выполнении ортостатической пробы. Во 2-й группе отмечалось менее выраженное, по сравнению с 1-й группой, увеличение мощности спектра в положении «лежа» на 8,9% и на 6,0% при проведении АОП ($p < 0,05$).

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих было отмечено изменение соотношения высокочастотного компонента HF (парасимпатическое влияние) и низкочастотного компонента LF (симпатическая регуляция) в виде снижения доли низкочастотного компонента спектра и повышения высокочастотного.

В первой группе процентное содержание HF в положении «лежа» составило $14,8 \pm 3,6\%$, во второй группе $-14,5 \pm 3,6\%$. Показатель HF в конце 16-й недельной терапии возрос на 31,8% и на 9,6% в положении «лежа» соответственно для основной и контрольной группы ($p < 0,05$). Аналогичные изменения произошли в обеих группах и при проведении активной ортостатической пробы. Различия между группами также достигли критерия статистической достоверности. В конце 16-ти недельной терапии с включением ЭМОПС произошло уменьшение спектрального компонента LF, отражающего симпатическую активность на 9,3% vs 3,8% лежа и -7,4% vs -6,8% стоя (оба $p > 0,05$), что свидетельствует об улучше-

нии автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической составляющей у больных, получающих в составе комбинированной терапии миокардиальный цитопротектор ЭМОПС.

Соотношение LF/ HF по окончании 16 – ти недельной терапии снизилось в обеих группах, однако, статистически значимое снижение было отмечено в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии (Δ , % - 22% vs -9, 4 в группе базисной терапии). Разница между группами достигла критерия достоверности.

По данным проведенного корреляционного анализа было отмечено, что нормализация показателей variability ритма сердца на фоне дополнительного назначения ЭМОПС у больных ХСН и СД способствовала улучшению функционального состояния почек, что проявилось средней силы корреляцией между SDNN и СКФ ($r=0,42$; $p<0,05$), а также обратной корреляционной зависимостью между SDNN и МАУ ($r=-0,44$, $p<0,05$). Снижение общей мощности спектра (TP) коррелировало с уровнем МАУ ($r= -0,35$; $p<0,05$) и СКФ ($r=0,43$, $p<0,05$). При этом снижение СКФ происходил при увеличении доли маркера парасимпатического механизма регуляции – HF - составляющей спектра: выявлена умеренной силы взаимосвязь между HF и МАУ ($r=0,44$, $p<0,05$).

Нормализация показателей variability ритма сердца на фоне дополнительного назначения ЭМОПС у больных ХСН и СД и повышение доли высокочастотной составляющей спектра HF коррелировало с улучшением показателей КСР и КДР ЛЖ ($r= -0,4$; $p<0,05$ и $r=-0,4$, $p<0,05$ соответственно), а индекс напряжения регуляторных систем ИС с КДР ЛЖ ($r= - 0,42$; $p<0,05$). При этом снижение СКФ происходил при увеличении доли маркера парасимпатического механизма регуляции – HF - составляющей спектра: выявлена умеренной силы взаимосвязь между HF и МАУ ($r=0,44$, $p<0,05$).

Результаты пробы на вегетативную реактивность, проведенной как в основной, так и в контрольной группе показали, что исходно у всех больных преобладал гиперсимпатикотонический тип вегетативной реакции (76,6% и 66% в основной и контрольной группе соответственно). Нормальный тип вегетативной

реактивности присутствовал в 16,6% в 1-й – основной группе и 23,3% во 2-й группе (рис. 5.2.4, 5.2.5).

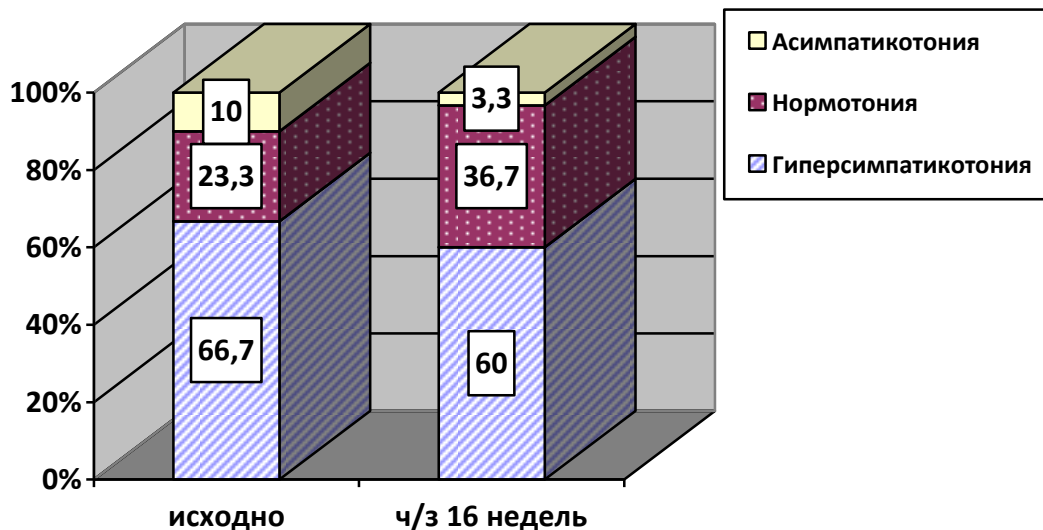


Рис. 5.2.4 Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД 2 типа.

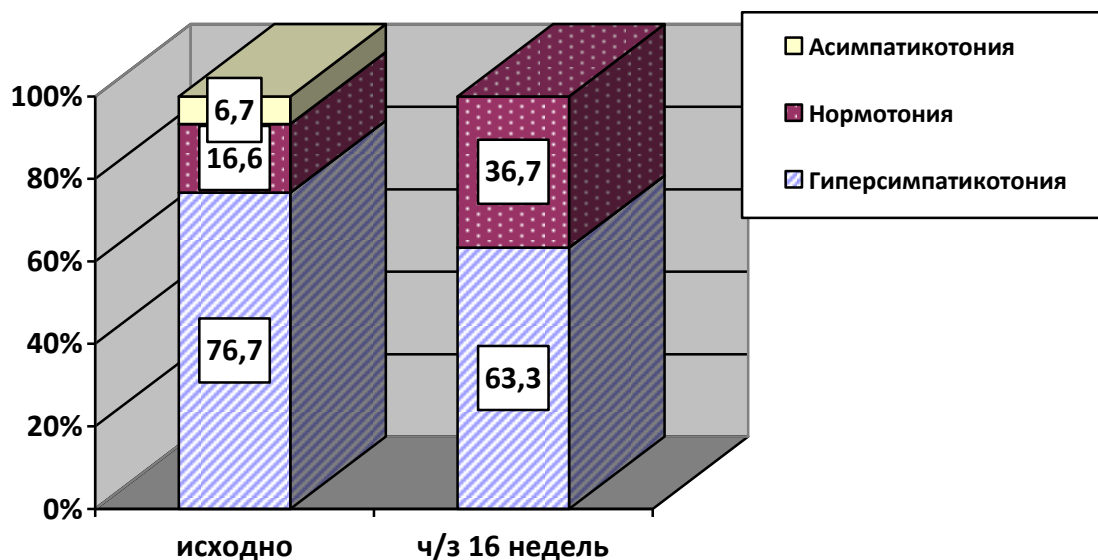


Рис. 5.2.5 Динамика вегетативной реактивности на фоне базисной терапии с включением ЭМОПС у больных ХСН и СД 2 типа

Асимпатикотоническая вегетативная реактивность была представлена у 6,6% 1-й группы и у 10% - 2-й. Через 16 недель терапии ЭМОПС нормальная вегетативная реактивность регистрировалась у 36,7% пациентов, гиперсимпатикотоническая – у 63,3% за счет роста количества пациентов с нормотонией. В контрольной группе к концу исследования произошло снижение доли больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью на 15,0% ($p>0,05$).

В ходе 16-ти недельного исследования проводилась оценка влияния приема ЭМОПС в составе комбинированного лечения больных с ХСН и МС на показатели синдромов ИР, липо-, глюкозотоксичности (таб. 5.2.6). Уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов, получающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии, снизился на 13,35% ($p<0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (7,6%, $p>0,05$), коррелируя с изменением соотношения АСТ/АЛТ ($r= -0,41$, $p<0,05$), индексом стеатоза печени ($r= 0,44$, $p<0,05$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом снижении степени выраженности инсулинорезистентности в основной группе больных, применяющих ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН. Индекс Нома снизился на 27,4 % vs 7,4% в контрольной группе ($p<0,05$). Разница между группами достигл критер достовренности. Снижение степени ИР в основной группе коррелировало с положительной динамикой активности АЛТ: уровнем базальной инсулинемии ($r= 0,71$, $p<0,05$) и индексом НОМА ($r= 0,61$, $p<0,05$). Кроме того, снижение индекса НОМА коррелировало со снижением индекса стеатоза печени ($r= 0,6$, $p<0,05$). Несмотря на то, что уровень СЖК практически не изменился как в основной, так и в контрольной группе, в исходе 16-ти недельного приема ЭМОПС была отмечена корреляция между уровнем СЖК и снижением уровня гликированного гемоглобина ($r= -0,51$, $p<0,05$), КДР ЛЖ ($r= 0,4$, $p<0,05$), ТМЖП ($r= 0,5$, $p<0,05$).

Таблица 5.2.6 - Динамика показателей углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентности на фоне включения ЭМОПС в комбинированную терапию больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Основная группа Базисная терапия+ЭМОПС (n=30) | | | Контрольная группа Базисная терапия (n=30) | | |
|--------------------------------------|---|-------------------------|--------------------|--|-----------|-------------|
| | Исходно | 16 недель | Δ ,% | исходно | 16 недель | Δ ,% |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 5,8± 0,5 | 5,59 ±0,56 | -3,62 | 5,96±0,62 | 5,91±0,51 | -0,83 |
| НbA1c,% | 7,04±1,8 | 6,1±1,43* | -13,35 | 6,77±0,64 | 6,88±0,55 | 1,62 |
| Индекс Нома | 5,26 ±0,7 | 3,82± 0,6 | -27,4 [#] | 5,13± 0,8 | 4,75 ±0,9 | -7,4 |
| СЖК | 0,47±0,2 | 0,48±0,17 | 2,12 | 0,41±0,1 | 0,42±0,06 | 2,43 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,5±1,22 | 5,24±1,05 | 0,95 | 5,33±0,9 | 5,37±0,65 | 0,75 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,24±1,06 | 1,66±0,52* [#] | -25,9 [#] | 1,54±0,3 | 1,57±0,25 | 1,94 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,08±0,75 | 2,9±0,96 | -5,84 [#] | 2,68±0,59 | 2,75±0,51 | 2,61 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 1,38±0,14 | 0,96±0,16* | -30,4 | 1,4±0,15 | 1,02±0,17 | -27,1 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,14±0,24 | 1,19±0,25 | 4,39 | 1,14±0,17 | 1,09±0,15 | -4,39 |
| ИА | 3,87±1,37 | 3,56±0,97 | -8,01 [#] | 3,7±0,61 | 3,97±0,59 | 7,29 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с исходными показателями при $p < 0,05$; [#] - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Положительное влияние ЭМОПС в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД в течение 16 недель на липидный профиль, прежде всего, выразалось в статистически значимом снижении уровня ТГ и ЛПОНП. Отмече-

но достоверное уменьшение уровня триглицеридов крови у пациентов основной группы на 25,9 % ($p < 0,05$) и ЛПОНП на 30,4% ($p < 0,05$), что коррелировало с изменениями УЗ класса по Ylmaz ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Кроме того, в основной группе пациентов отмечено уменьшение процента больных с гипертриглицеридемией более чем в 2 раза - с 56,7% до 26,7%. В контрольной группе уровень ТГ возрос на 1,94% ($p > 0,05$), что может иметь негативное значение для пациентов с ХСН и СД 2 типа не только в связи с ролью избыточного количества ТГ в формировании НАЖБП [214,554], но и стеатоза кардиомиоцитов [192], прогноза фатальных и нефатальных осложнений ИБС.

Отмечено статистически значимое снижение содержания ХС ЛПНП и ИА на 5,84% и 9,01% соответственно в группе пациентов, принимающих ЭМОПС. Тогда как в группе базисной терапии эти показатели практически не изменились. Различия между группами достигли критерия достоверности. Изменение других показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПВП) было недостоверным как в основной, так и в контрольной группе. Снижение содержания ОХС, ХС ЛПНП и повышение содержания ХС ЛПВП в основной группе коррелировало с показателями тимоловой пробы ($r = -0,49$; $p < 0,05$, $r = -0,4$; $p < 0,05$, $r = -0,53$; $p < 0,05$ соответственно). Уменьшение степени выраженности дислипидемии у больных с ХСН и СД 2 типа на фоне приема ЭМОПС сопровождалось изменениями структурно – функциональных показателей сердца, что проявилось корреляционными связями между ОХС и КДР ЛЖ ($r = -0,51$; $p < 0,05$) и КСР ЛЖ ($r = -0,46$; $p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = -0,41$; $p < 0,05$), ФВ ЛЖ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), а также ХС ЛПНП и КСР ($r = -0,43$; $p < 0,05$),.

Положительное влияние ЭМОПС на уровень ТГ сопровождалось улучшением функционального состояния почек, повышением СКФ ($r = -0,48$; $p < 0,05$), а также появлением корреляционных взаимосвязей с толщиной задней стенки ЛЖ ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Синдром хронического системного воспаления и оксидативного стресса также являются патогенетическими компонентом как ХСН, так и СД 2 типа. Поэтому в ходе 16- ти недельного исследования по оценке эффективности исполь-

зования мексикора в составе комбинированной терапии проводилась оценка влияния ЭМОПС на маркеры этих патогенетически важных синдромов. Полученные результаты представлены в таблице 5.2.7.

Таблица 5.2.7. - Динамика показателей хронического системного воспаления и окислительного стресса на фоне включения ЭМОПС в комбинированную терапию у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

| Параметр | Основная группа Базисная терапия + ЭМОПС (n=30) | | | Контрольная группа Базисная терапия (n=30) | | |
|---|---|-------------------------|---------------------|--|------------|--------|
| | Исходно | 16 недель | Δ,% | исходно | 16 недель | Δ,% |
| СРБ, мг/л | 22,4 ± 4,5 | 10,7 ± 6,3* | -52,2 [#] | 21,8 ± 6,9 | 17,4 ± 8,5 | -20,2 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 14,9±3,7 | 7,97±4,4 ^{*#} | -46,5 | 15,28±5,8 | 13,3±4,3 | -12,95 |
| ИЛ- 6, пг/мл | 11,02±7,7 | 7,1±3,86 | -35,57 | 12,59±4,9 | 10,1±3,52 | -19,7 |
| ФНО-α, пг/мл | 22,15±10,7 | 14,9±3,73 ^{*#} | -32,73 [#] | 20,29±9,1 | 18,03±5,1 | -11,14 |
| ДК, ед. А/мл | 0,58±0,03 | 0,41±0,02* | -29,3 [#] | 0,51±0,02 | 0,46±0,02 | -9,8 |
| МДА, мкмоль/л | 6,23±0,14 | 4,16±0,17* | -33,2 [#] | 6,15±0,21 | 5,78±0,28 | -6,0 |
| Каталаза, мкмоль Н ₂ О ₂ /мл мин | 535,9±9,2 | 628,3±8,4* | 17,3 | 529,4±10,8 | 594,3±8,6* | 12,3 |
| СОД, у.е./мкл Er | 13,6±0,25 | 16,4±0,34* | 20,6 [#] | 13,2±0,53 | 13,7±0,41 | 3,8 |

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

В проведенном исследовании исходно отмечено статистически значимое увеличение содержания всех определяемых провоспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α). В ходе 16- и недельного приема наиболее значимые изменения претерпели СРБ и ФНО – α , коррелируя с активностью АЛТ ($r=0,36$, $p<0,05$ $r=0,32$, $p<0,05$ соответственно). По окончании 16-недельного курса терапии в основной группе уровень СРБ достоверно снизился на 52,2% vs 20,2% – в контрольной группе. Различия между группами статистически значимы. Отмечено достоверное снижение содержания ИЛ-1 β и ФНО – α на 46,5% и 32,73% соответственно в группе пациентов, принимающих ЭМОПС vs 12,95% и 11,4 % в контрольной группе. Разница между группами достигла критериев достоверности. Содержание ИЛ – 6 в основной и контрольной группе статистически значимых изменений не претерпело. Обращает на себя внимание, что снижение содержания СРБ у больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии сопровождалось улучшением гликемии натощак ($r= 0,5$; $p<0,05$), степени выраженности ИР по данным содержания базального инсулина и индексу НОМА ($r= 0,46$; $p <0,05$ и $r= 0,54$; $p<0,05$ соответственно).

На фоне 16 недельной терапии ЭМОПС была проведена оценка динамики изменений параметров показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ХСН и СД 2 типа (таб. 5.2.7).

Исходно в обеих группах обследуемых пациентов отмечена значительная интенсификация процессов ПОЛ: увеличение содержания как первичных (ДК), так и конечных продуктов пероксидации (МДА). Включение ЭМОПС в состав комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа сопровождалось уменьшением содержания ДК на 29,3% ($p<0,05$), МДА на 33, 2% ($p<0,05$), тогда как изменения этих показателей в контрольной группе соответственно составили $\Delta, \%$ - 9,8 % и $\Delta, \%$ - 6,0 % соответственно ($p>0,05$). Разница между группами достоверна. В проведенном исследовании на фоне 16 недельной терапии ЭМОС в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа была отмечено положительное влияние препарата на показатели активности ферментов антиоксидантной защиты. Активность супероксиддисмутазы

эритроцитов в основной группе в ходе 16 недельной терапии ЭМОПС возросла на 20,6%, ($p < 0,05$), а в контрольной группе лишь на 3,8% ($p > 0,05$). Разница между группами статистически значима. Отмечено достоверное повышение активности каталазы эритроцитов как в основной, так и в контрольной группе на 17,3 % vs 12,3% соответственно. Разница между группами статистически незначима. Снижение активности процессов перекисного окисления липидов и активизация антиоксидантных ферментов сопровождались статистически значимым улучшением функционального состояния почек. Отмечено появление корреляционных взаимосвязей между снижением содержания МДА и МАУ ($r = 0,34$; $p < 0,05$) при использовании ЭМОПС в составе комбинированной терапии и повышением активности СОД и МАУ ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Повышение активности каталазы эритроцитов в ходе 16 ти недельного приема препарата коррелировало со снижением уровня СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), а снижение содержания конечного продукта пероксидации МДА с индексом стеатоза печени ($r = 0,59$, $p < 0,05$) и активностью АСТ ($r = 0,51$, $p < 0,05$) соответственно.

Заключение

У больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, добавление к базисной терапии цитопротектора ЭМОПС улучшает клиническое состояние пациентов: уменьшает ФК ХСН (количество больных с ХСН II ФК увеличилось на 23,8% при одновременном снижении количества больных с ХСН III ФК на 26,7%), повышает толерантность к физической нагрузке. Дополнительный прием ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН через 16 недель наблюдения привел к уменьшению суммарного количества больных с наиболее неблагоприятным типом ремоделирования концентрической гипертрофией и эксцентрической гипертрофией на 8,9% ($p < 0,05$), а также ведёт к нормализации диастолической функции сердца.

Использование в составе комбинированной терапии ХСН ишемического генеза у больных СД 2 типа ЭМОПС по сравнению с базисным лечением способствует более выраженному улучшению функционального состояния почек,

уменьшению на 57,4% больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²), истощенным ФПР (-39,1%, $p < 0,05$).

Включение ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа сопровождалось достоверным снижением процента больных с более высоким УЗ классом структурных изменений со стороны печени - IV, IC и II (76,6%), за счет увеличения процента пациентов с I A классом (73,3%). Результаты 16 – ти недельного применения ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа на активность ферментов цитолиза и холестаза манифестируют о гепатопротекторном эффекте препарата, что проявилось не только снижением активности АСТ, АЛТ, ГГТП, но и исчезновением больных с гиперферментемией АСТ и АЛТ, ГГТП. Индекс стеатоза печени в основной группе больных, принимающих в течение 16 недель ЭМОС статистически значительно снизился на 9,4%, тогда как в группе базисной терапии возрос на 2,46% ($p < 0,05$).

Улучшение функционального состояния почек, печени и структурно – функционального сердца в группе пациентов, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии носило взаимосвязанный характер.

Оценка влияния сочетанной с ЭМОС терапии на показатели синдрома кардиальной импатической дисрегуляции продемонстрировала уменьшение процента больных с снижением SDNN < 50 мсек, достоверно более значимому снижению IC. В конце 16- ти недельной терапии с включением ЭМОПС было отмечено улучшение автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической составляющей. По данным проведенного корреляционного анализа было отмечено, что нормализация показателей вариабельности ритма сердца на фоне дополнительного назначения ЭМОПС у больных ХСН и СД 2 типа способствовала улучшению функционального состояния почек.

Отмечено положительное влияние ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа на такие метаболически важные показатели как синдром инсулинорезистентности, липо-, и глюкозотоксичности, хронического

системного воспаления, оксидативного стресса. Продемонстрирована возможность снижения степени инсулинорезистентности при использовании ЭМОПС в течение 16 недель в составе комбинированно терапии (на 27,4 % vs 7,4% в контрольной группе, $p < 0,05$). Уровень гликированного гемоглобина в основной группе больных достоверно снизился на 13,35%. Отмечено статистически значимое дополнительное влияние ЭМОПС на уровень ТГ и ХС ЛПНП у пациентов в ходе 16 ти недельного приема препарата. Уровень ТГ снизился на 25,9% ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе увеличился на 1,94%, несмотря на то, что все пациенты, включенные в исследование по протоколу принимали статины. Аналогичная динамика была прослежена в отношении ХС ЛПНП.

Антиоксидантный потенциал ЭМОПС реализовался, прежде всего, достоверным увеличением активности СОД в основной группе на 20,6%, ($p < 0,05$) vs на 3,8% ($p > 0,05$) в контрольной группе, а также снижением содержания конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида на 33,2% ($p < 0,05$).

В проведенном исследовании исходно отмечено статистически значимое увеличение содержания всех определяемых провоспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α). В ходе 16- и недельного приема наиболее значимые изменения претерпели СРБ и ФНО – α , в основной группе уровень СРБ достоверно снизился на 52,2% vs 20,2% – в контрольной группе ($p < 0,05$), ФНО -32,73% vs 11,4% в контрольной группе.

Отмеченные метаболически положительные эффекты ЭМОПС по окончании 16 –ти недельной терапии больных с ХСН и СД 2 типа по данным корреляционного анализа ассоциировались с улучшением функционального состояния сердца, почек, печени, что позволяет позиционировать ЭМОПС как патогенетически основанный препарат у этой категории пациентов.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных задач проведено исследование, включающее 420 пациентов в возрасте 45-65 лет с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (на 3-4 неделе после перенесенного инфаркта миокарда), которые, в зависимости от присутствия метаболического синдрома [38] и нарушений углеводного обмена были разделены на четыре группы: I-ая группа больных имели признаки МС без нарушений углеводного обмена; II-я – признаки МС и нарушения углеводного обмена по данным теста толерантности к углеводам (нарушение гликемии натощак, нарушенная толерантность к углеводам); пациенты III-й группы сочетали признаки МС и сахарного диабета 2 типа. Контрольная (IV группа) была представлена больными с «изолированной» ХСН ишемического генеза.

Исследование проводилось в два этапа. На I этапе изучались клинические отличия, особенности структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек, печени в их взаимосвязи с синдромами окислительного стресса, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, липо- и глюкозотоксичности, кардиальной симпатической дисрегуляции, а также кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с МС или МС/СД. Проводилась оценка патогенетических особенностей ХСН ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена.

На II этапе проводилась оценка влияния дополнительного назначения препаратов из группы миокардиальных цитопротекторов с разным механизмом действия (мельдоний, этил-метил-гидроксипирдина сукцинат) совместно с базисной терапией ХСН у больных с сопутствующим МС или СД 2 типа с точки зрения кардио -, нефро -, гепатопротекции, а также их влияние на выраженность син-

дромов липо - и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, кардиальной симпатической дисрегуляции, что позволило выработать алгоритм их дифференцированного назначения у пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с МС или СД 2 типа.

Результаты первого этапа исследования позволили выявить следующие клинические особенности и отличия структурно – функциональных параметров сердца, почек, печени у больных с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена (МС с НУО или МС и СД 2 типа) в сравнении как с пациентами с МС без нарушений углеводного обмена, так и с «изолированной» ХСН.

Во всех группах пациентов ХСН и МС ИМТ был статистически значимо выше по сравнению с группой больных с «изолированной» ХСН, что определялось дизайном исследования, однако в группах больных с МС и нарушениями углеводного обмена ИМТ был достоверно выше по сравнению и с группой больных с ХСН и МС, но без нарушений углеводного обмена. Более высокий ИМТ во второй и третьей группе ассоциировался с женским полом ($p=0,032$). Присоединение нарушений углеводного обмена в группе пациентов с ХСН и МС сопровождалось увеличением соотношения ОТ/ОБ, статистически значимо более высокое в третьей группе пациентов, страдающих ХСН в сочетании с СД 2 типа ($p=0,0351$), что может служить самостоятельным предиктором развития и прогрессирования уже имеющей место ХСН [415].

Выявлена большая частота встречаемости ИМ с зубцом Q во всех группах больных с МС (48%, 52% и 51,4% в I-й, II-й и III-й группах соответственно vs 30,0% в контрольной группе). ИБС у пациентов с МС и нарушениями углеводного обмена протекала более агрессивно, о чем свидетельствует то, у пациентов с ХСН и МС с НУО или СД была выше частота повторных ИМ (30% и 32,4% соответственно), чем у пациентов из группы ХСН +МС и «изолированной» ХСН (14% и 16,0% в I-й и IV группе соответственно), возрастание частоты повторных ИМ в группе больных с ХСН и МС с НУО статистически значимо ассоциировалось с женским полом ($p = 0,028$).

Все пациенты, включенные в исследование, безусловно, имели клинические проявления ХСН. Однако, обращает на себя внимание, что во всех группах с МС по данным шкалы оценки клинического состояния при ХСН ШОКС (в модификации В.Ю.Мареева, 2000) средний балл был статистически значимо выше, чем в группе с «изолированной» ХСН ($6,7 \pm 0,82$ vs $6,2 \pm 0,37$ vs $4,21 \pm 1,53$ vs $3,29 \pm 1,4$ баллов в I-й, II-й, III-й и IV-й группе соответственно).

По данным Миннесотского опросника отмечено достоверное ухудшение показателей качества жизни пациентов с ХСН и МС как в сравнение с группой без метаболического синдрома, так и в связи с наличием НУО. Наибольшее статистически значимое снижение КЖ было выявлено в группе больных с ХСН + СД – как по сравнению с пациентами I и II группы, так и пациентами с «изолированной» ХСН. В группе больных с ХСН и СД отмечены самые низкие показатели Сиэтлского опросника - $65,8 \pm 1,3$ балла ($p=0,0024$).

В исследование включали пациенты с ХСН ФК I-III. Обращает на себя внимание, что ХСН ФК III чаще встречалась у пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2 типа – $44,8\%$ vs 31% в группе контроля ($p>0,05$). В то же время, доля больных с I и II ФК была выше в группе пациентов с ХСН+МС без НУО. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал зависимость между ФК ХСН и НОМА индексом у пациентов обеих групп с ХСН и МС (без НУО и с НУО) ($r_I = -0,43$, $p < 0,05$; $r_{II} = -0,62$, $p < 0,05$). В группе больных с ХСН + СД функциональный класс ХСН коррелировал с качеством жизни по данным Миннесотского опросника ($r=0,32$, $p < 0,05$), что согласуется с данными Ваşуїğit F., с соавторами (2010), которые отметили, что ИР у пациентов с ХСН и МС (в исследовании участвовали пациенты без сахарного диабета) не была ассоциирована с систолической и диастолической дисфункцией, но с тяжестью ФК ХСН [587].

Кардиоренальный континуум формируется уже на ранних стадиях ХСН, МС и СД 2 типа. Поэтому обращает на себя внимание наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ среди пациентов с ХСН и МС с НУО ($r=0,722$, $p < 0,05$) и ХСН и СД ($r=0,64$, $p < 0,05$). Также была выявлена умеренной силы корреляционная связь

между СКФ и систолической функцией сердца, которая показала, что снижение ФВ у пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН+СД со снижением СКФ ($r=0,733$, $p<0,05$ и $r=0,65$, $p<0,05$). По мере утяжеления ФК ХСН в группе больных с ХСН и СД возрастало количество больных с истощенным ФПР. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи умеренной силы между истощенным ФПР и ФК ХСН у пациентов с СД ($r=-0,317$, $p<0,05$). Так среди пациентов с ХСН и СД при II ФК у 32,1% больных, при III ФК – у 57,3% ($p<0,05$) ФПР был истощен. Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ХСН пациентов с МС и нарушениями углеводного обмена происходят более выраженные изменения в фильтрационном резерве почек с развитием интрагломерулярной гипертензии.

При анализе взаимосвязи степени тяжести ХСН с выраженностью МАУ в группах больных с ХСН и МС без НУО и с НУО, выявлен прогрессирующий рост МАУ при увеличении ФК ХСН у больных с ХСН и МС с НУО: коэффициент корреляции равен 0,514, $p<0,05$. В зависимости от ФК ХСН средние значения МАУ у больных с МС и НУО распределились следующим образом: у больных с I ФК ХСН средний уровень МАУ составил $107,3 \pm 15,5$ мг/сут, у больных со II ФК - $123,8 \pm 21,7$ мг/сутки и среди пациентов с III ФК – $140,5 \pm 18,4$ мг/сутки ($p<0,05$). При анализе влияния тяжести ХСН на степень МАУ у больных с сопутствующим МС и СД также установлена зависимость между выраженностью МАУ и увеличением ФК ХСН: у больных с I ФК ХСН средний уровень МАУ составил $218,7 \pm 14,3$ мг/сут, у больных со II ФК - $273,2 \pm 15,2$ мг/сут, а среди пациентов с III ФК - $289,0 \pm 18,2$ мг/сутки. Проведенный корреляционный анализ подтверждает наличие достоверной статистической связи умеренной силы между ФК ХСН и МАУ ($r=0,612$, $p<0,05$), а также МАУ и ТШХ ($r=-0,58$, $p<0,05$).

Анализ взаимосвязей ФК ХСН в рамках гепатокардиального континуума выявил наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между тяжестью ФК ХСН и активностью фермента гаммаглутамилтранспептидаза ($r=-0,3$; $p<0,05$) в группе пациентов с ХСН и СД, что имеет неблагоприятное прогностическое значение. По данным литературы повышенная активность ГГТП мо-

жет быть предиктором развития ХСН, ее прогрессирования и повышенного риска смерти [275, 276].

По данным эхокардиографического исследования толщина МЖП и ЗСЛЖ была статистически значимо выше в группах больных с ХСН + МС как без НУО, так и с ХСН + МС с НУО по сравнению с пациентами IV-й группы. Показатель толщины ЗСЛЖ в группе больных с нарушениями углеводного обмена (МС+НУО и ХСН+СД) была статистически значимо выше, чем в группе больных с ХСН и МС без НУО и «изолированной» ХСН, что определило то, что во всех группах больных ХСН и МС достоверно чаще встречались пациенты с гипертрофией левого желудочка: 62%, 69% и 72% vs 24% в группе контроля ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами клинических исследований, подтверждающих высокую частоту распространенности ГЛЖ в популяции больных ХСН с МС и СД 2 типа [379].

Высокая частота встречаемости ГЛЖ в группах больных с ХСН и МС и нарушениями углеводного обмена является прогностически неблагоприятным признаком. В ряде крупных популяционных исследований было продемонстрировано, что ГЛЖ является независимым предиктором развития и прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти [13,159,598].

В проведенном исследовании частота встречаемости ГЛЖ в группе больных с ХСН и МС с НУО нарастала по мере увеличения массы тела ($r=0,73$, $p=0,027$), а также, в группе пациентов с ХСН и СД коррелировала с уровнем глюкозы крови ($r=0,62$, $p=0,041$). Полученные результаты согласуются с данными Somaratne et al. (2011) [526], которые отметили, что частота встречаемости гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с СД 2 типа значимо возрастает вне зависимости от присутствия артериальной гипертензии, а во многом определяется метаболическими нарушениями в кардиомиоците, опосредованными сахарным диабетом.

Показатель ИММЛЖ был достоверно выше во всех группах пациентов с ХСН + МС vs в контрольной группе ($p < 0,05$), статистически значимо нарастая в группе пациентов с ХСН+МС с НУО vs ХСН + МС без НУО ($p=0,0478$), а также

ХСН+ СД vs ХСН + МС без НУО ($p=0,0148$), коррелируя в группе пациентов с ХСН и МС без НУО и с НУО с соотношением ОТ/ОБ ($r=0,45$ и $r=0,46$ соответственно, $p<0,05$), что созвучно данным Конради А.О. с соавторами (2002), расценивающему формирование гипертрофии левого желудочка у пациентов с МС как адаптационный механизм на повышенную гемодинамическую нагрузку, опосредованную сочетанием ожирения и артериальной гипертензии. Кроме того, ожирение (адипоцит - важный эндокринно активный орган!) у пациентов с МС как с НУО, так и без них может играть роль триггера, запускающих ряд метаболических, патогенетически неблагоприятных механизмов и, прежде всего, развитие «липотоксической кардиомиопатии» [383,386], сопровождающееся нарушением утилизации энергетических субстратов в кардиомиоците и митохондриальной дисфункцией [183,438]. Важная роль в этом каскаде принадлежит окислительному стрессу [183], миокардиальной инсулинорезистентности [341], активации хронического системного воспаления [601], нейрогормональной активации [237], способствующих формированию структурных нарушений в кардиомиоците, что нашло подтверждение в полученных результатах обсуждаемого исследования.

По данным литературы одной из причин формирования ГЛЖ у пациентов СД 2 типа может быть снижение вариабельности сердечного ритма вследствие вегетативной дисфункции и преобладания симпатических влияний, которые являются одними из ранних проявлений АКН. Действительно, среди больных с ХСН и СД с АКН ИММЛЖ был достоверно выше по сравнению с больными без АКН ($155,24 \pm 5,62$ г/м² vs $142,35 \pm 4,46$ г/м²). В ходе проведения корреляционного анализа было отмечено наличие множественных достоверных корреляционных связей между ИММЛЖ и показателями, отражающими степень нарушений вегетативной регуляции - как клиническими тестами Эвинга, так и данными оценки вариабельности ритма сердца. Полученные результаты созвучны данным литературы, свидетельствующими о том, что одной из причин формирования ГЛЖ у пациентов СД 2 типа может быть увеличение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма вследствие вегетативной дисфункции и преоблада-

ния симпатических влияний, которые являются одними из ранних проявлений АКН. Гиперсимпатикотония обуславливает (через кальциевый механизм) увеличение длины кардиомиоцитов, а также, по механизму взаимного усиления, активирует тканевые и циркулирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению толщины стенок ЛЖ [12].

Однако, в группе пациентов с ХСН и СД показатель ИММЛЖ имел множественные корреляционные связи не только с показателями, отражающими степень выраженности автономной дисфункции - ЧСС, показателями клинических тестов Эвинга, вариабельности сердечного ритма, но и лабораторными показателями, характеризующими синдромы инсулинорезистентности, липотоксичности и окислительного стресса, а также степенью выраженности МАУ.

Дополнительный негативный вклад в формирование ремоделирования ЛЖ могут вносить ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, которые оказывают стимулирующий эффект по отношению к кардиомиоцитам и при этом способствуют росту фибробластов и формированию гипертрофии ЛЖ и ремоделированию миокарда [371], что нашло подтверждение в проведенном нами исследовании, где уровень базального инсулина и индекса НОМА в группе пациентов с ХСН и СД коррелировали с показателем ИММЛЖ ($r_{1,2} = -0,26$; $p < 0,05$). По данным литературы ИР может приводить не только к развитию ремоделирования сердца, но и служить предиктором систолической [530] и диастолической [337] дисфункции. Присутствие «инсулинорезистентной кардиомиопатии» у пациентов с ХСН ишемической этиологии и НУО обмена может обуславливать ряд важных клинических условий: повышать чувствительность к гипертоническому повреждению, увеличивать риск смерти после инфаркта миокарда и после реваскуляризирующих манипуляций [258], а снижение образования энергии в миокарде при МС и СД повышает чувствительность миокарда к ишемии [206].

Активные формы кислорода (АФК), влияя на трансформирующий фактор роста и общетканевой фактор роста, модулируют пролиферацию фибробластов и синтез фибронектина и коллагена кардиальными фибробластами и миоцитами,

что играет важную роль в формировании диабетического сердца [504, 600]. Сочетание ХСН с МС и СД 2 типа может предопределять особую роль ОС в развитии структурно – функциональных нарушений сердечной мышцы. Отмечено, что классические факторы риска развития сосудистых заболеваний, присущие МС - дислипидемия, АГ, а также СД запускают процессы перекисного окисления с одной стороны, с другой, при наличии ишемического повреждения процессы окисления протекают более активно [461], что может определять клинические и структурно – функциональные особенности поражения сердца. Так, в работе González-Vilchez F., с соавторами (2005) [462] показано, что клинической особенностью ХСН у больных с СД 2 типа является формирование преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка и развитие фиброза сердечной мышцы с дальнейшей прогрессией диастолической дисфункции, что связывают с особенностями протекания процессов СРО у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Одним из возможных патогенетических механизмов, определяющих особенности формирования структурно – функциональных нарушений со стороны сердца у больных с нарушениями углеводного обмена может являться синдром «липотоксичности» (ЛТ) [610], который в настоящее время рассматривается как важный самостоятельный патогенетический механизм, способствующий утяжелению и прогрессированию ХСН ишемического генеза у пациентов с МС или СД 2 типа [302, 370].

МС и СД 2 типа являются состояниями, ассоциированными с высоким содержанием ТГ и СЖК [281, 338], что в условиях гипергликемии сопровождается избыточным поступлением липидов в кардиомициты [426].

Учитывая наличие множественных корреляционных взаимосвязей между ИММЛЖ и показателями вариабельности сердечного ритма, а также серией данных, отражающих синдром липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса у больных с ХСН и нарушениями углеводного обмена был проведен поиск наиболее важных прогностических маркеров формирования гипертрофии левого желудочка у этой категории больных.

Результаты регрессионного анализа указывают на наличие наиболее тесной взаимосвязи между развитием синдрома гипертрофии ЛЖ у пациентов с ХСН с нарушениями углеводного обмена и показателями синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции ($\text{ИММЛЖ} = 64,8804 - 0,34116 * \text{SDNNc} + 0,8412 * \text{LF}_c + 0,55227 * \text{VLF}_d + 0,56237 * \text{VLF}_c - 1,32571 * \text{LF/HF}_d$; $R^2 = 0,163455$); уровня глюкозы ($\text{ИММЛЖ} = 102,5031 + 7,6172 * \text{Глю}$; $R^2 = 0,09155$); индекса НОМА ($\text{ИММЛЖ} = 136,5560 + 2,1305 * \text{индекс НОМА}$, $R^2 = 0,0274$); уровня МДА ($\text{ИММЛЖ} = 61,73637 + 9,597072 * \text{МДА}$, $R^2 = 0,1177$); синдрома липотоксичности ($\text{ИММЛЖ} = 137,0323 + 9,247 * \text{ТГ}$, $R^2 = 0,05029$); показателя МАУ ($\text{ИММЛЖ} = 124,0966 + 0,0826 * \text{МАУ}$, $R^2 = 0,093665$); индекса стеатоза печени ($\text{ИММЛЖ} = 111,3184 + 0,7696 * \text{ИСП}$, $R^2 = 0,07663$).

Хроническая сердечная недостаточность приводит к изменению геометрии ЛЖ, а тип ремоделирования ЛЖ имеет прогностическое значение для пациента [66, 91]. Диабетическая кардиомиопатия также может быть причиной развития ремоделирования миокарда (преимущественно по типу концентрического ремоделирования [173]).

Выявление особенностей ремоделирования сердца у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена представляют несомненный интерес.

Во всех группах обследуемых пациентов в ряде случаев гипертрофия левого желудочка сопровождалась его ремоделированием. Однако, частота встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ статистически значимо возрастала в группе пациентов с МС, достигая максимума у пациентов с ХСН и СД - 78,6% vs 61% в группе контроля ($p < 0,05$). Одновременно сокращалось число пациентов с НГ ЛЖ - 5,7% vs 14% в контрольной группе ($p < 0,05$). Причинами выявленных изменений могут служить несколько патогенетических механизмов. Во - первых, по данным литературы, в этом могут участвовать нарушения механизмов вегетативной регуляции [71, 76]. В проведенном нами исследовании в группе больных с ХСН+СД и наличием признаков автономной кардиальной нейропатии пациенты с нормальной геометрией сердца отсутствовали, у пациентов с клиническими признаками АКН в 38,33% отмечена КГ ЛЖ, а в 61, 67% ЭГ

ЛЖ vs 33,3% и 66,67% соответственно у больных без АКН ($p < 0,05$). При этом, полученные данные свидетельствовали о нарастании частоты встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ по мере утяжеления вегетативных нарушений (37,5% vs 54,8% при начальной и средней тяжести АКН и тяжелой АКН ($p < 0,05$)).

В проведенном исследовании отмечены статистически значимые корреляционные связи между частотой встречаемости ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ в группе больных с ХСН+СД и АКН и КДР ЛЖ ($r = - 0,95$, $p < 0,05$).

Основные показатели, отражающие функциональное состояние почек у больных ХСН и МС и нарушениями углеводного обмена оказались взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что также свидетельствует о существовании кардиоренального континуума.

У пациентов с ХСН и МС с НУО максимально высокий уровень сывороточного креатинина был в подгруппе больных с КГ ЛЖ - $122,4 \pm 13,8$ мкмоль/л, далее этот показатель постепенно снижался до значений $117,2 \pm 10,6$ и $106,3 \pm 12,2$ мкмоль/л среди пациентов с ЭГ и КР ЛЖ соответственно, достигая уровня $92,6 \pm 7,8$ мкмоль/л при нормальной геометрии ЛЖ.

Наиболее выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации было выявлено среди больных ХСН и МС с ЭГ и КГ ЛЖ: $75,8 \pm 13,2$ и $67,3 \pm 17,8$ мл/мин/1,73 м², в отличие от группы пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, где средние значения СКФ составили $93,7 \pm 14,5$ мл/мин/1,73 м².

Проведенный анализ у больных с ХСН и СД выявил, что ЭГ и КГ ЛЖ также сопровождаются еще более выраженным ухудшением клубочковых функций нефрона. Уровень сывороточного креатинина был минимален у больных с НГ ($89,2 \pm 6,4$ мкмоль/л), несколько выше у больных с КР ($102,9 \pm 16,3$ мкмоль/л), достигая статистически значимого с КГ ($126,9 \pm 18,3$ мкмоль/л).

Показатели СКФ также различались у больных с разным типом геометрии ЛЖ. При НГ ЛЖ и КР ЛЖ средние значения СКФ находились в пределах нормы. При наличии ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ средние значения СКФ снижались до $71,7 \pm 14,6$

мл/мин/1,73 м² и 68,9±16,5 мл/мин/1,73 м² соответственно. В этих группах пациентов достоверно чаще встречались пациенты с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²).

Анализ взаимосвязи между типом ремоделирования ЛЖ и показателями ФПР в группе пациентов с ХСН и МС без НУО продемонстрировал, что среди больных с нормальной геометрией ЛЖ зарегистрирован наиболее низкий процент выявления истощенного ФПР - 25%, в то время как наибольшее количество больных с истощенным ФПР зарегистрировано среди пациентов с ЭГ и КГ ЛЖ (50% и 100% соответственно).

У пациентов с ХСН и МС с НУО наибольшее количество больных с истощенным ФПР также зарегистрировано среди пациентов с КГ и ЭГ (75% и 46,2% соответственно).

В группе больных с ХСН и СД наибольшее количество больных с истощенным ФПР аналогично зарегистрировано среди пациентов с КГ и ЭГ (49,8% и 55,3% соответственно). Количество больных с истощенным ФПР в подгруппе с КР было достоверно ниже, чем в подгруппах с ЭГ и КГ, $p < 0,05$.

Рост степени МАУ в группе больных с ХСН и МС с НУО был связан с наиболее прогностически неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ: уровень МАУ был минимален у пациентов с НГ ЛЖ (102,3±11,7 мг/сутки) и достоверно отличался от показателей МАУ в подгруппе с КГ ЛЖ (148,3±10,7 мг/сутки).

В группе больных с ХСН и СД установлена сильная взаимосвязь между уровнем выявляемой МАУ и суммарной частотой обнаружения неблагоприятных типов ремоделирования сердца (концентрическая гипертрофия + эксцентрическая гипертрофия ЛЖ) ($r=0,75$, $p<0,05$). В группе больных с ХСН и СД установлена сильная взаимосвязь между уровнем выявляемой МАУ и суммарной частотой обнаружения неблагоприятных типов ремоделирования сердца (концентрическая гипертрофия + эксцентрическая гипертрофия ЛЖ) ($r=0,75$, $p<0,05$). Уровень альбуминурии в группе пациентов с НГ сердца был статистически значимо ниже по сравнению с больными, имеющими признаки КР (173,7±16,9

мг/сутки), ЭГ ЛЖ ($214,3 \pm 17,1$ мг/сутки) и КГ ЛЖ ($228,5 \pm 15,2$ мг/сутки). Полученные в ходе проведенного исследования данные созвучны мнению Шестаковой М.В. с соавторами (2005) [55], которые отметили, что параллельно с нарастанием тяжести диабетической нефропатии у больных СД увеличивается частота гипертрофии и ремоделирования ЛЖ сердца: структурное изменение ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая форма) выявлено у 27 % больных без патологии почек, у 40 % больных с МАУ, у 53 % больных с ПУ и у 73 % больных с ХПН. При этом отмечается доминирование наиболее неблагоприятной, с точки зрения сердечно - сосудистого прогноза, концентрической форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Проведенный авторами корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между структурными значениями ЛЖ миокарда, такими функциональными показателями состояния почек как МАУ, ПУ, СКФ. Другое исследование Strong Heart Study (2003) [503], включавшее около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, у 30 % которых была ГЛЖ, показало корреляционную зависимость между массой миокарда ЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспаления (СРБ, фибриноген).

Таким образом, имеется множество доказательств, свидетельствующих об особенностях формирования кардиоренального синдрома у больных с ХСН и СД 2 типа.

Обращает на себя внимание то, что показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС оказался взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может свидетельствовать о существовании гепатокардиального континуума. Так, в группе пациентов с ХСН и МС с НУО частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ была статистически значимо выше в группах у больных с ЭК и КГ ЛЖ. У пациентов с ХСН и МС с НУО частота встречаемости повышенного уровня ГГТП бы достоверно выше в группе пациентов с КГ ЛЖ и КР ЛЖ (5,5% и 16, 6% соответственно, $p < 0,05$). Тогда как процент больных с гиперферментемией АЛТ был статистически значимо выше у

пациентов с ЭГ ЛЖ (10%) и КГ ЛЖ (11,1%). Частота встречаемости гиперферментемии АСТ также была ассоциирована с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования (5% и 5,6% при ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ соответственно). Индекс стеатоза печени был наиболее высоким в группе пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования и составил $38,4 \pm 8,6$ единиц ($p > 0,05$).

Отмечена достоверная взаимосвязь между типом ремоделирования ЛЖ и показателями функционального состояния печени у больных с ХСН и СД 2 типа. Активность фермента холестаза ГГТП наиболее высокой была в группе пациентов с ЭГ ЛЖ ($34,6 \pm 15,5$ ед/л) vs с КГ ($27,6 \pm 14,3$ ед/л) ($p > 0,05$) и КР ЛЖ ($22,5 \pm 12,4$ ед/л) ($p < 0,05$). Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП была достоверно выше в группе пациентов с ЭГ ЛЖ (49,3%) ($p < 0,05$), а также в группе с КГ ЛЖ (19,1%) по сравнению с НГ ЛЖ ($p < 0,1$).

Активность АЛТ была достоверно выше в группе пациентов с ХСН и МС/СД с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ - $32,6 \pm 21,3$ ед/л vs $22,6 \pm 6,7$ ед/л в группе концентрического ремоделирования ЛЖ. Гиперферментемия АЛТ отмечена в 50,7% при ЭГ ЛЖ и 13,8% случаев при КГ ЛЖ vs 8,3% у пациентов с нормальной геометрией сердца и концентрическим ремоделированием ЛЖ (6,06%) ($p < 0,05$).

Активность АСТ составила $26,3 \pm 20,3$ ед/л у пациентов с ЭГ ЛЖ, $27,1 \pm 14,9$ ед/л при КР ЛЖ ($p > 0,05$) и $22,3 \pm 4,9$ ед/л при КГ ЛЖ ($p > 0,05$). Однако частота встречаемости гиперферментемии АСТ была статистически значимо выше в группе пациентов с ЭГ ЛЖ (50,7%).

Индекс стеатоза печени был достоверно выше среди пациентов с такими неблагоприятными типами ремоделирования как ЭГ ЛЖ ($44,1 \pm 7,6$ ед.) и КГ ЛЖ ($46,1 \pm 9,4$ ед.) vs $38,9 \pm 3,3$ ед. при КР ЛЖ.

Полученные в ходе исследования результаты, свидетельствующие о формировании гепатокардиального континуума не случайны. Во – первых, симпатикотония и, опосредованная ею активация тканевой РААС, является одним из патогенетическим компонентом прогрессирования как структурно – функциональных нарушений со стороны сердечной мышцы, так и структурных и функцио-

нальных нарушений печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом [201, 389, 477, 589], может способствовать дальнейшему прогрессированию автономной дисфункции [490], формированию факторов дополнительного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена [199, 434, 451], а также способствовать усугублению структурно – функциональных нарушений со стороны сердца [198, 317]. Так в работе Silvestre O.M., с соавторами (2013) [317] продемонстрировано, тяжесть структурно - функциональных нарушений со стороны сердца (размер левого предсердия, конечно – диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелируют с тяжестью поражения печени по шкале MELD. Интересны результаты недавнего исследования, показавшего, что у пациентов с НАЖБП, при прочих равных условиях, значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [452], а активность гамма глутамил транспептидазы (ГГТП) является независимым предиктором сердечно – сосудистых осложнений [400, 629]. Во – вторых, присутствие НАЖБП рассматривается как фактор, усугубляющий метаболические расстройства, выступая как независимый предиктор формирования структурно – функциональных нарушений со стороны сердца [74, 451].

Гипертрофия миокарда, сопряженная с ростом интерстициального компонента на начальных этапах носит адаптивный характер, однако со временем становится патологической и приводит не только к формированию различных типов ремоделирования ЛЖ, но и к нарушению диастолической растяжимости миокарда [193, 620]. Во многих исследованиях было показано, что сахарный диабет 2 типа является несомненным фактором риска развития диастолической формы хронической сердечной недостаточности [372, 376]. Более того, в ряде исследований продемонстрировано развитие ДД у пациентов с СД без наличия ГЛЖ [376]. Обсуждаются основные патогенетические механизмы, способствующие этому: нарушение кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция, прямая глюкозотоксичность, повреждающее действие окислительного стресса и накопление липидов в миокарде и, как следствие, дисбаланс использования основных субстратов энергетического метаболизма. Доказано, что

при постепенном нарушении энергообразования расслабление изолированного сердца изменяется раньше, чем снижаются показатели систолической функции.

Нарушения диастолической функции сердца были выявлены у пациентов всех групп. По данным литературы наличие ДД и тип ДД коррелирует с числом компонентов МС [114]. В проведенном исследовании в группах больных с ХСН и МС с НУО и СД статически значимые корреляции были найдены между числом компонентов МС и типом ДД ($p < 0,0001$). Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ХСН и МС и 1 стадией ДД - 29,4% имели три компонента МС, 62,8% - 4 компонента МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена) и 17,6% - 5 компонентов МС. В группе пациентов с ХСН и МС с псевдонормальной стадией ДД - 7,7% имели три компонента МС, 38,5% - 4 компонента и 53,8% все пять признаков МС. Наконец, рестриктивный тип ДД ассоциировался с большим количеством пациентов, имеющих пять компонентов МС - 66,7%; 33,3% имели четыре компонента МС, тогда как пациентов с тремя признаками МС и 3 стадией ДД выявлено не было.

Частота встречаемости различных стадий ДД статически значимо различалась в зависимости от степени нарушений углеводного обмена, что может быть опосредовано присутствием «диабетической кардиомиопатии», самым частым осложнением СД, формирующейся даже в отсутствие поражения коронарных артерий и артериальной гипертензии [184].

В группе пациентов с ХСН и СД статически значимо чаще встречалась II стадия ДД (60%) за счет уменьшения доли пациентов с I стадией ДД (36,7% случаев vs 83,3% и 80,3% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$)). При этом частота встречаемости того или иного типа ДД ЛЖ у пациентов с ХСН + СД статически значимо зависела от наличия АКН: нарушения релаксации были отмечены у 51,7% больных vs 60% больных с ХСН + СД без АКН ($p < 0,05$), псевдонормальный тип ДД ЛЖ у 43,3% vs 36,7% соответственно ($p < 0,1$). Обращает на себя внимание то, что во всех группах больных с ХСН и МС как с нарушениями углеводного обмена, так и без них присутствовали пациенты с рестриктивным

типом диастолической дисфункции. Последний имеет наихудший прогноз у больных ХСН, являясь важнейшим предиктором сердечно - сосудистой смертности и вынужденной трансплантации сердца.

Нарушения вегетативной регуляции сердца является одним из факторов, влияющих на развитие ДД у больных СД 2 типа, даже в отсутствии сердечно – сосудистой патологии. По данным литературы АКН у больных с СД 2 типа ассоциирована с нарушением таких функциональных показателей сердечной деятельности как снижение скорости диастолического пика наполнения [376], коэффициент вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) при проведении пробы Вальсальвы коррелирует с изменением левожелудочкового скручивания, а парасимпатическая дисфункция - с диастолическим дефицитом [141]. По данным Saccage J.W. с соавторами (2010) диастолическая дисфункция у больных с СД 2 типа значимо ассоциирована как с клиническими маркерами АКН по тестам Эвинга, так и по данным оценки вариабельности сердечного ритма [158]. По данным проведенного нами исследования отмечены множественные корреляционные связи между типом ДД и изменениями показателей спектрального анализа ВСР, стресс индекса и индекса централизации как исходно, так и в ходе ортостатической пробы, что подтверждает важную роль синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции в формировании различных типов ДД.

По данным литературы развитие ДД при ожирении и диабетическом поражении сердца может быть опосредовано накоплением липидов в сердечной мышце [191, 379, 440]. МС и СД 2 типа являются состояниями, ассоциированными с высоким содержанием ТГ и СЖК [302, 370], что в условиях гипергликемии сопровождается избыточным поступлением липидов в кардиомициты. В ряде клинических исследований было продемонстрировано накопление ТГ в кардиомиоцитах у больных с ХСН и СД 2 типа, коррелирующее со степенью ожирения [192, 237]. По данным проведенных магнитного - резонансных исследований у больных СД 2 типа отмечено двукратное увеличение содержания СЖК и четырехкратное повышение ТГ в сердце [192], что коррелирует с дальнейшим развитием диастолической дисфункции [191,379, 440]. Высказано предположе-

ние, что ТГ, как относительно инертные субстраты могут негативно сказываться на мышечном сокращении [608]. В проведенном нами исследовании отмечены статистически значимые взаимосвязи показателей ДД в группе больных с ХСН и МС с НУО, ХСН и СД 2 типа с показателями липидного спектра.

В нашем исследовании в группе пациентов с ХСН и СД – показатель Е/А коррелировал с уровнем ТГ ($r=-0,64$, $p<0,05$), содержанием ХС ЛПВП ($r=0,33$, $p<0,05$) и низкой плотности ($r=-0,40$, $p<0,05$). Тип ДД в этой группе больных коррелировал с уровнем ТГ ($r=0,48$; $p=0,0076$).

По данным литературы важную роль в формировании ДД могут играть продукты перекисного окисления липидов (оказывающее повреждающее действие на кардиомиоцит), а также нарушения процессов «антиоксидации»

Проведенный в ходе нашего исследования непараметрический корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую корреляционную связь между типом ДД и уровнем МДА ($r=0,32$; $p=0,012$), активностью СОД ($r=0,35$; $p=0,0055$) и каталазы эритроцитов ($r=-0,41$; $p=0,001$) в группе больных с ХСН и СД 2 типа. Полученные результаты созвучны с данными о том, что АФК могут нарушать работу основных ферментных систем, участвующих в β - окислении жирных кислот, которое является основным источником энергии в миокарде, что наиболее ярко проявляется в условиях ишемии миокарда [460, 462].

Ожирение и нарушения микроциркуляции, характерные для больных с МС и СД 2 типа являются индуктором синтеза провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, активируют клетки эндотелия и способны оказать кардиодепрессивное действие, становясь одной из составляющих эволюции дисфункции ЛЖ [16, 46, 252, 324]. По результатам проведенного исследования отмечена корреляционная связь между Е/А и уровнем интерлейкина – 6 ($r=0,46$, $p<0,05$) в группе больных с ХСН и СД 2 типа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие диастолической дисфункции у пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена как в рамках НТГ, так и с СД 2 типа опосредовано множествен-

ными патогенетическими механизмами, включающими нарушения вегетативной регуляции, липотоксичности, окислительного стресса и хронического системного воспаления.

Почки являются органом - мишенью и при ХСН, и у пациентов с нарушениями углеводного обмена, как в рамках метаболического синдрома, так и сахарного диабета. В такой сложной коморбидной ситуации как ХСН и нарушения углеводного обмена имеет место сочетание двух типов кардиоренальных синдромов по С.Ronco et al (2008) [194]. С одной стороны, хроническое нарушение кардиальной функции характеризуется прогрессивным и потенциально перманентным нарушением почечной функции (II тип хронического кардиоренального синдрома). С другой, наличие сахарного диабета, обуславливающего вовлечение в процесс системного поражения, как сердца, так и почек, способствует формированию V типа кардиоренального синдрома, патогенез которого в настоящее время наименее изучен.

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена у больных ХСН и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности ХСН. Сочетанное поражение почек у больных с ХСН ишемического генеза и НУО могут проявляться более значимыми функциональными дисфункциями, что может ухудшать сердечно – сосудистый прогноз у этой категории пациентов.

По данным проведенного исследования, как в основных, так и в контрольной группе показатель креатинина сыворотки крови достоверно не отличался от нормальных значений, частота выявления гиперкреатининемии (креатинин крови >115 мкмоль/л для мужчин и >107 мкмоль/л для женщин) в группе пациентов с ХСН и СД составила 30,8 %, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой больных с ХСН и МС без НУО и с НУО (19% и 21% соответственно). В контрольной группе пациентов ХСН без МС гиперкреатининемия встречалась существенно реже – в 6,7% случаев ($p<0,05$).

СКФ – не только показатель, характеризующий процессы образования гломерулярного ультрафильтрата и вторичной мочи, его снижение отчетливо сопряжено с уменьшением массы действующих нефронов. СКФ была ниже в группе больных с ХСН и СД, что, безусловно, может быть связано с присутствием диабетической нефропатии у этой категории пациентов, включенных в исследование. Однако, обращает на себя внимание, что снижение СКФ отмечается и у пациентов I-й и II-й группы. Кроме того, частота выявления клинически значимого снижения СКФ (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) была статистически значимо выше в группе больных с ХСН и МС с НУО и СД (42% и 74,45% соответственно vs 24 в группе с ХСН и МС без НУО и 20% при «изолированной» ХСН). Основными патогенетическими факторами, приводящими у поражению почек при кардиоренальном синдроме II типа являются активация системы ренин – ангиотензин – альдостерон, дисбаланс между системой оксида азота и активными формами кислорода, хроническое системное воспаление, гиперактивация симпатической нервной системы, следует отметить, что все они являются тесно взаимосвязанными [127].

Отмеченные в проведенном нами исследовании особенности нарушения СКФ у пациентов с ХСН при сочетании с МС, могут быть опосредованы присутствием синдрома ИР, который, по данным литературы, является важным патогенетическим фактором, определяющим прогрессирующее течение почечной патологии наряду с артериальной гипертензией [343]. При анализе прогностической важности инсулинорезистентности в прогрессировании ХБП было констатировано, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА-IR отмечалось более медленное развитие почечной патологии [343]. В проведенном нами исследовании снижение СКФ коррелировало в группе больных с ХСН и МС без НУО с таким маркером ИР как СЖК ($r=0,47$, $p < 0,05$), и соотношение ТГ/ХС ЛПВП ($r=0,38$, $p < 0,05$), а у пациентов с ХСН и МС с НУО отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между СКФ и объемом талии ($r=-0,56$; $p < 0,05$), СЖК ($r=0,37$, $p < 0,05$). Полученные результаты созвучны данным, полученным в когортном исследовании Nerpin E., et al. (2008), в кото-

ром продемонстрировало статистически значимое снижение СКФ у пациентов с ИР независимо от возраста, данных теста толерантности к глюкозе, факторов кардиоваскулярного риска (АГ, дислипидемии, курение), образа жизни, что свидетельствует о том, что снижение чувствительности к инсулину может участвовать в формировании ранних стадий ХБП [343]. Однако, ИР не единственный патогенетический компонент, участвующий в формировании почечной дисфункции у пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена.

В группе пациентов с ХСН и СД отмечены выявлены достоверные разной силы и направленности корреляции между показателями индекса централизации и стресс индекса ВСР ($r=-0,23$, $p < 0,05$ и $r=0,22$, $p < 0,05$ соответственно), МДА ($r=0,32$, $p < 0,05$), а также активностью АСТ и коэффициентом де Ритиса ($r=-0,28$, $p < 0,05$ и $r=-0,27$, $p < 0,05$ соответственно), которые получили подтверждение при проведении регрессионного анализа, в ходе которого было выявлены следующие прогностически более важные факторы снижения СКФ в этой группе пациентов: показатели синдрома липотоксичности ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП, а также маркер инсулинорезистентности соотношение ТГ/ХС ЛПВП. Обращает на себя внимание наличие стеатоза печени как фактора неблагоприятного прогноза для снижения СКФ, что свидетельствует о существовании гепатorenального континуума у пациентов с ХСН и МС/СД. Результаты регрессионного анализа указывают на наличие наиболее тесной взаимосвязи между развитием клинически значимого снижения СКФ в группе пациентов с ХСН с нарушениями углеводного обмена и показателями оценки variability сердечного ритма ($СКФ = 95,96385 - 0,01917 * SI_{л} - 0,00528 * TPc - 1,14353 * LF/HF_c - 1,7606 * IC_{л}$, $R^2=0,25039$); уровнем глюкозы крови натощак ($СКФ=103,1887 - 7,0596 * \text{глю}$, $R^2=0,090558$); индексом НОМА ($СКФ=69,3932 - 1,3382 * \text{индексНОМА}$, $R^2=0,0176$); индексом атерогенности ($69,0409 - 2,885 * IA$, $R^2=0,06843$); показателями активности каталазы и супероксиддисмутазы ($134,9026 - 0,1159 * Кат + 0,3721 * СОД$, $R^2=0,123738$); функционального состояния печени ($887988 - 0,19369 * ГГТП - 0,40279 * ИСП$, $R^2=0,0562$).

Изучение ФПР демонстрирует, в какой степени почка в состоянии увеличить СКФ в ответ на стимуляцию. Сравнительное изучение ФПР среди больных ХСН и МС во всех группах подтверждает негативное воздействие метаболического синдрома на функциональное состояние почек. Сохранный ФПР выявлен у 36,7% пациентов контрольной группы, в то время как во всех группах пациентов с ХСН и МС сохранный ФПР диагностировали у меньшего количества больных ($p < 0,1$). Отсутствие увеличения СКФ в ответ на стимуляцию белком (т.е. сниженный ФПР) встречался у 45% больных ХСН и МС как без НУО, так и с НУО vs 33,3%, но различия между группами не достигли статистической достоверности. У 33% пациентов с ХСН и МС без НУО и 35% с НУО обнаружен истощенный ФПР, т.е. у них в ответ на белковую стимуляцию наблюдалось уменьшение СКФ. Суммарно сниженный и истощенный ФПР отмечен у 78% больных I-й группы, 80% - II-й группы vs 69,3% в контрольной ($p < 0,1$), что, по мнению большинства исследователей, является ранним клиническим маркером гиперfiltrации и характерно для пациентов с МС [8]. В популяции больных с ХСН и СД сниженный ФПР отмечен у 45% пациентов, в 47% случаев обнаружен истощенный ФПР. В группе больных с «изолированной» ХСН истощенный ФПР был выявлен у меньшего количества пациентов.

Оценка частоты встречаемости сохранного, сниженного и истощенного ФПР в зависимости от количества компонентов МС в объединенной группе больных с ХСН и МС продемонстрировала, что в случае сочетания артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии и абдоминального ожирения процент больных с сохранным ФПР был равен 76%, а в случае присоединения нарушения толерантности к глюкозе он снижался до 64,5%. Присутствие ИР снижало процент сохранного ФПР до 52% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к глюкозе у больных ХСН и МС происходят более выраженные изменения в фильтрационном резерве почек с развитием интрагломерулярной гипертензии.

В группе больных с ХСН и СД 2 типа процент больных с сохраненным ФПР был достоверно ниже по сравнению как с пациентами 1-й и 2-й группы, так

и контрольной группой «изолированной» ХСН (9% vs 22%; 20%; 36, 7% соответственно) за счет увеличения процента больных с истощенным ФПР, что свидетельствует о значимой внутриклубочковой гипертензия у этой категории пациентов и может стать дополнительным гемодинамическим фактором, наряду с «ишемическим» повреждением, прогрессирования диабетической нефропатии. Высокая частота встречаемости сниженного и истощенного ФПР как маркера гиперфилтративного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа не случайна. В его развитие вносят вклад дополнительные факторы и, в первую очередь, гипергликемия, запуская каскад метаболических нарушений в клетках клубочков и канальцев почек при СД [355, 569] и, прежде всего, за счет активации ряда изоформ протеинкиназы С в почках, ответственных за структурно-функциональные изменения в почках, характерные для СД: гипертрофию, клубочковую гиперфилтрацию, нарушения проницаемости почечного фильтра, а в дальнейшем за гломерулярный и тубулоинтерстициальный фиброз [295, 331].

Во-вторых, в связи с гипергликемией возникает избыточное неферментативное гликозилирование циркулирующих и структурных белков организма, трансформацию эпителиальных клеток канальцев в миофибробласты [151].

Выделение белка с мочой также может свидетельствовать (помимо определения ФПР) о тяжести морфологических и гемодинамических изменений в клубочках. Альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов вследствие повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий и потому определяется как маркер развития системной эндотелиальной дисфункции.

В проведенном нами исследовании альбуминурия встречалась во всех группах обследуемых пациентов. Средние показатели белка у больных ХСН и МС без НУО и с НУО оказались достаточно высокими и составили – $126,1 \pm 26,98$ и $147,7 \pm 40,9$ мг/сутки соответственно vs $289,8 \pm 16,8$ мг /сутки в группе пациентов с ХСН и МС/СД 2 типа. В группе пациентов с ХСН без МС и нарушений углеводного обмена этот показатель составил $126,1 \pm 28,2$ мг/сутки ($p_{1,2,4} > 0,05$; $p_{1,2,3}$ и $p_{3,4}$

$<0,05$). Более того, в группе больных ХСН и СД доля больных с МАУ свыше 100 мг/сутки встречалась в 100% случаев vs 53% в I-й группе больных, 57%- во – второй и 36% в группе контроля.

В группе больных с ХСН и метаболическим синдромом без НУО, одним из компонентов которого является абдоминальное ожирение, выявлена достоверная связь умеренной силы между уровнем микроальбуминурии и объемом талии. Согласно результатам нашей работы, увеличение степени выраженности абдоминального ожирения (т.е. рост ОТ) сопровождался повышением уровня МАУ ($r=0,46$ $p<0,05$). Увеличение экскреции альбумина с мочой при абдоминальном ожирении рассматривают как последствие «органотоксического» действия гормонов, продуцируемых адипоцитами, главным образом бурыми, в том числе индукции ими дисфункции эндотелиоцитов [610]. Кроме того, степень выраженности альбуминурии в этой группе коррелировала с SDNN ($r=-0,58$, $p<0,05$), HF и LF ($r=0,62$, $p<0,05$ и $r=-0,47$, $p<0,05$ соответственно), уровнем свободных жирных кислот ($r=0,60$, $p<0,05$).

В группе пациентов с ХСН и МС с НУО отмечены корреляции показателя альбуминурии с SDNN ($r=-0,45$, $p<0,05$), HF и LF ($r=0,44$, $p<0,05$ и $r=-0,38$, $p<0,05$ соответственно), уровнем свободных жирных кислот ($r=0,38$, $p<0,05$).

Обращает на себя внимание, что и в первой, и во - второй группе важную предиктивную роль играет активность вегетативной нервной системы, что не является случайным. По данным Казаковой Л.В. с соавторами (2009) наличие АКН у детей с 1 типом диабета является одним из клинико – инструментальных показателей, значение которых статистически различимы по мере утяжеления диабетической нефропатии [51]. Одним из механизмов, усиливающих почечную симпатикотонию при СД 2 типа может являться ИР. По данным проведенного нами исследования содержание СЖК, как маркера ИР, и индекса НОМА также входит в состав предикторов МАУ у пациентов с ХСН и МС с НУО. В экспериментальных работах Zang S.L, с соавторами (2002) показано, что в условиях ИР нарастает ренальная гиперсимпатикотония, что сопровождается формированием клубочковых расстройств.

В третьей группе пациентов (ХСН + СД 2 типа) выраженность МАУ коррелировала с показателями, характеризующими, не только синдром вегетативной регуляции, но и синдрома липотоксичности, оксидативного стресса.

Дислипидемия, в настоящее время признана модифицируемым фактором риска развития хронической болезни почек. Феномен липотоксичности активно участвует в патогенезе формирования дисфункции почки [610]. Особенности нарушений липидного обмена могут лежать в основе более значимых функциональных изменений в у пациентов с МС и СД 2, на основании которых в обзоре Bobulescu I.A. (2010) был сделан вывод о наличии «почечной липотоксичности» [181]. Основные механизмы ренальной ЛТ не отличаются от таковой в кардиомиоцитах и связаны с нарушениями метаболизма ТГ и СЖК, генерацией избыточного количества АФК, множественным поражением органелл подоцита, разобщением интра – клеточными сигнальных путей, активацией провоспалительных и профибротических факторов и липид – индуцированного апоптоза.

В проведенном нами исследовании проводилась оценка наиболее значимых прогностических факторов, определяющих степень МАУ у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена. Результаты регрессионного анализа указывают на наличие взаимосвязи между уровнем альбуминурии в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена и показатели оценки вариабельности сердечного ритма ($МАУ = -153,88 + 0,065 * SI_{Л} + 0,196 * Sic - 0,027 * TP_{Л} - 1,869 * HF_{Л} + 4,543 * LF_{Л} + 1,263 * LFc + 1,455 * VLF_{Л} - 1,631 * VLFc - 19,97 * LF/HF_{Л} + 15,299 IC_{Л}$, $R^2 = 0,692826$); уровнями глюкозы, индексом НОМА ($МАУ = -239,472 + 68,798 * \text{глю} + 5,955 \text{ индекс НОМА}$, $R^2 = 0,7435$), липидного профиля ($МАУ = 29,325 + 47,001 * ОХС + 59,56 * ТГ - 80,38 * ХСЛНП + 18,96 * ХСЛВП + 31,891 * ИА - 107,891 * ХС ЛПОНП$, $R^2 = 0,6578$); окислительного стресса ($МАУ = -543,133 + 84,788 * МДА + 0,331 * Кат$, $R^2 = 0,6227$), индексом стеатоза печени и активностью щелочной фосфатазы ($МАУ = -72,588 - 10,349 * ЩФ + 6,1329 * ИСП$, $R^2 = 0,3885$).

Полученные результаты коррелируют с данными литературы, которые свидетельствуют о многогранности патогенетических механизмов, определяющих формирование хронической болезни почек у пациентов с МС и СД 2 типа.

В настоящее время важную роль в формировании сердечно – сосудистых осложнений у больных с метаболическими расстройствами (МС, СД 2 типа) отводят неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ). С одной стороны, печень выступает как орган - мишень как при ХСН, так и при МС и СД 2 типа, с другой, фактором, отягощающим течение сердечно – сосудистой патологии, метаболических нарушений. По данным исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity program) [387] у большинства пациентов с ХСН отмечалось повышение активности АЛТ, снижение содержания альбумина и повышение содержания общего билирубина сыворотки крови, который был предиктором кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по – поводу декомпенсации ХСН.

В нашем исследовании при оценке показателей структурно - функционального состояния печени у обследуемых пациентов были выявлены следующие особенности.

При ультразвуковом обследовании печени в 49% пациентов с ХСН и МС без НУО, в 68% и 92% пациентов с ХСН и МС с НУО и МС/СД 2 типа соответственно была выявлена гепатомегалия, а также в были отмечены признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность эхоструктуры («яркая» печень); усиление эхоструктуры печени по сравнению с почками; нечеткостью сосудистого рисунка; дистальное затухание сигнала.

В группе пациентов с «изолированной» ХСН в 36 % случаев была отмечена гепатомегалия, а по данным УЗ картины неспецифические изменения в виде повышения эхогенности паренхимы при нормальной эхоструктуре печени без признаков повышения давления в системе портальной вены, что свидетельствовало об отсутствии клинически выраженного застоя в большом круге кровообращения. В 12% случаев у пациентов с ХСН были отмечены признаки стеатоза печени, что коррелировало с высоким ИМТ у этих больных. Ультразвуковые размеры печени у больных с «изолированной» ХСН были достоверно меньше, чем в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО или СД 2 типа.

По данным проведенного исследования активность ГГТП в группе пациентов с ХСН+СД была статистически значимо выше, как в сравнении с I-й и II-й группами, так и контрольной группой. Не смотря на то, что средний уровень активности ГГТП как в основных, так и контрольной группе не отличался от нормальных значений, повышенный уровень активности ГГТП (>54 ед/л для мужчин и >35 ед/л для женщин) был выявлен у 26,7% пациентов с ХСН+СД и 4 % пациентов первой и второй группы соответственно ($p_{I,II} < 0,05$). В контрольной группе пациентов ХСН без МС случаев гиперферментемии ГГТП отмечено не было ($p < 0,05$). Полученные результаты можно рассматривать как фактор неблагоприятного прогноза для пациентов с ХСН и МС, так как по данным литературы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени инсулинорезистентность является патогенетически неблагоприятным фактором формирования гистологически подтвержденного фиброза печени только при ее сочетании с повышенной активностью ГГТП [275].

В настоящее время активность ГГТП рассматривается не только как маркер гепато – билиарной дисфункции, но и предиктор активности атеросклеротического процесса, а также кардиоваскулярной смертности [276].

Проведенный в исследовании корреляционный анализ отметил наличие взаимосвязи ГГТП в группе пациентов с ХСН и МС без НУО с такими компонентами МС как ИМТ ($r=0,6$, $p < 0,05$), уровень СРБ ($r=0,5$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,39$, $p < 0,05$), что согласуется с литературными данными проведенных исследований, свидетельствующих о том, что активность сывороточной ГГТП является маркером метаболического синдрома и повышенного риска развития СД 2 типа [275]. В группе больных с ХСН и СД активность ГГТП коррелировала с уровнем ТГ ($r=0,48$, $p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых было показано, что активность ГГТП коррелирует со многими кардиоваскулярными факторами, такими как величина систолического артериального давления, вес пациента, содержание общего холестерина и другими, включая СД 2 типа, что еще раз сближает ее с другими предикторами кардиоваскулярного риска.

По данным экспериментальных исследований активность ГГТП играет важную роль в формировании гипертрофии и ремоделирования сердца. В проведенном нами исследовании активность ГГТП в группе пациентов с ХСН и МС и НУО коррелировала с толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,55$, $p<0,05$) и межжелудочковой перегородки ($r=0,66$, $p<0,05$), а в третьей группе с показателями DT, мс ($r=0,42$, $p<0,05$), E/A ($r=0,3$, $p<0,05$), что представляет несомненный интерес, так как в проспективном исследовании, включающим 3544 участников Фрамингемского исследования было показано, что у лиц без ХСН и перенесенного ИМ уровень сывороточной ГГТП с нормальным ее содержанием ассоциируется с высоким риском развития ХСН, что может быть опосредовано тем, что ГГТП кардиомиоцитов, посредством влияния на редокс – системы кальциевых каналов, может способствовать формированию постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы [529].

В проведенном нами исследовании активность ГГТП является одним из предикторов формирования гипертрофии ЛЖ у пациентов с ХСН и МС с НУО ($\text{Beta}=0,85\pm 0,19$; $p<0,0001$). Выше при обсуждении полученных результатов было отмечено, что в группе пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН +СД частота встречаемости гиперферментемии ГГТП была статистически значимо выше в группах у больных с наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ - ЭК ЛЖ и КГ ЛЖ.

Активность ферментов цитолиза аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз во всех обследуемых группах не превышала нормальных показателей. Однако активность АЛТ во всех основных группах была статистически значимо выше, чем в контрольной. Доля больных с гиперферментемией АЛТ (> 40 ед/л у мужчин и > 31 ед/л у женщин) в первой и второй группах составила по 8% в каждой vs 2% в контрольной группе. Наиболее часто повышенный уровень АЛТ встречался в группе пациентов с ХСН +СД – в 25% случаев ($p<0,05$), что может свидетельствовать о высоком индексе печеночной инсулинорезистентности у этих больных. Проведенный корреляционный анализ выявил в группе пациентов с ХСН и МС с НУО статистически значимые отрицательные умеренной силы

связи между активностью АЛТ и ФВ ($r=-0,65$, $p<0,05$) и АЛТ и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,42$, $p<0,05$). Отмеченные корреляционные взаимосвязи между активностью АЛТ и ФВ имеет принципиально важные клинические ассоциации. В одном из последних исследований Andrew P. Ambrosy., et al (2013) RO-AHFS registry продемонстрировано увеличение частоты госпитализаций у пациентов с ХСН и их внутрибольничной летальности при повышении активности АЛТ.

Активность АСТ в третьей группе больных (с ХСН и СД) была статистически значимо выше, по сравнению как с пациентами основных – первой и второй групп, так и в сравнении с группой контроля. Доля больных с гиперферментемией АСТ в этой группе пациентов достигла 20% ($p<0,05$), тогда как у пациентов с ХСН и МС как с НУО, так и без НУО всего 4%. В контрольной группе повышенная активность АСТ (> 38 ед/л у мужчин и >31 у женщин) встречалась в 1% случаев. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие в группе больных с ХСН и МС/СД прямую корреляционную связь умеренной силы между показателями активности АСТ и ИМТ ($r=0,41$ $p<0,05$), отрицательную корреляционную связь между АСТ и ФВ левого желудочка ($r=-0,56$, $p<0,05$).

Расчет индекса стеатоза печени, который в настоящее время рассматривается как простой неинвазивный метод скрининга НАЖБП и предиктора ее прогрессирования, продемонстрировал, что статистически значимое увеличение этого показателя было отмечено в группе больных с ХСН и СД – $47,28\pm 8,95$ ед. vs $36,3\pm 3,75$ ед. и $38,26 \pm 4,19$ ед. в первой и второй группе соответственно. В группе контроля индекс стеатоза печени составил $37,38\pm 3,75$ единиц.

Формирование стеатоза печени у пациентов с МС и нарушениями углеводного обмена может быть опосредовано несколькими патогенетически неблагоприятными факторами, ассоциированными как с МС, так и СД. По данным проведенного нами исследования найдены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями индекса стеатоза печени и показателями, характеризующими синдромы окислительного стресса, симпатической дисрегуляции, инсулинорезистентности у пациентов с ХСН и МС и СД 2 типа, тогда как в группе паци-

ентов ХСН и МС без нарушений углеводного обмена - с УО ЛЖ ($r=-0,42$; $p<0,05$) и уровнем ДК ($r=0,66$; $p<0,05$), что может свидетельствовать о том, что одним из запускных механизмов формирования поражения печени как органа - мишени у больных с ХСН при сочетании метаболическими нарушениями может быть гемодинамические факторы, в частности, снижение ударного объема ЛЖ.

По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее тесно взаимосвязанными с индексом стеатоза печени в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена явились показатели оценки вариабельности сердечного ритма (ИСП= $27,981+0,01156*SI_c-0,002*TP_{л}+0,2778*LF_{л}-1,121*LF/HF_{л}$, $R^2=0,316$); глюкозы крови натощак (ИСП= $14,1197+4,9083*глю$, $R^2=0,3098$); показателями липидного профиля (ИСП= $30,652+2,437*ОХС+3,7226*ТГ-3,97*ХСЛНП+1,8224*ИА-5,7741*ХС\ ЛПОНП$, $R^2=0,2375$); окислительного стресса (ИСП= $-6,4938+5,2133*МДА+0,027*Кат$, $R^2=0,2813$).

Обращает на себя внимание присутствие показателей симпатической дисрегуляции, свидетельствующих о гиперсимпатикотонии, как предиктора формирования высокого индекса стеатоза печени. По данным литературы именно активация СНС является запускным механизмом формирования апоптоза и гепатоцитов у больных с ожирением и неалкогольным стеатозом [40, 201, 389, 477]. Показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС оказался взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может свидетельствовать о существовании гепатокардиального континуума. Так, в группе пациентов с ХСН и МС без НУО, с НУО и СД 2 типа частота встречаемости гиперферментемии АСТ (>40 Ед/л) и АЛТ (> 30 Ед/л) и индекс стеатоза печени был статистически значимо выше в группах у больных с ЭК и КГ ЛЖ. Кроме того, индекс стеатоза печени у больных с ХСН и МС коррелировал с УО ЛЖ ($r=-0,42$; $p<0,05$) и толщиной МЖП ($r=0,46$; $p<0,05$).

По данным проведенных исследований сочетанная дисфункция почек и печени у пациентов с ХСН часто встречающееся состояние, оказывающее неблагоприятное влияние на прогноз течения ХСН. Сочетанная дисфункция почек и печени формируется и у пациентов с МС и СД 2 типа, что связано с одной стороны

высокой частотой встречаемости у этих пациентов ХБП, с другой, НАЖБП, что может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на течение ХСН ишемического генеза у пациентов с НУО. Оценка гепаторенальных взаимоотношений выявила корреляционные взаимосвязи между выраженностью МАУ и активностью ГГТП ($r = 0,38, p < 0,05$), показателями тимоловой пробы ($r = 0,37, p < 0,05$) в группе пациентов с ХСН и МС с НУО, в группе пациентов с ХСН и МС/СД – уровнем креатинина крови и активностью ЩФ ($r = -0,33, p < 0,05$), индексом стеатоза печени ($r = 0,33, p < 0,05$), СКФ и активностью ГГТП ($r = -0,48, p < 0,05$), индексом стеатоза печени ($r = 0,48, p < 0,05$), активностью АСТ ($r = -0,28, p < 0,05$) и коэффициентом де Ритиса ($r = -0,27, p < 0,05$). Таким образом, нарастание функциональных нарушений со стороны печени у пациентов с ХСН и СД ассоциируется с ухудшением функционального состояния почек у этой категории пациентов, что проявляется нарастанием числа корреляционных взаимосвязей между маркерами цитолиза и холестаза, выраженности стеатоза печени и клубочковой дисфункции почек.

Оценка показателей, характеризующих синдром кардиальной вегетативной дисрегуляции в группе больных с ХСН и МС с НУО и СД выявлено достоверно большее количество больных со средними значениями $SDNN < 50$ мс, увеличивающееся у пациентов с ХСН и СД с АКН - у 65 % больных vs 46,67 % больных без АКН ($p < 0,05$). Отмечено повышение SI индекса более 200 у.е. (как в покое, так и при выполнении ортостатической пробы), что свидетельствует о напряжении регуляторных систем и преобладании симпатикотонии, максимально выраженное у пациентов с ХСН и СД 2 типа. Показатели общей мощности спектра ритмограммы ТР при проведении активной ортостатической пробы (АОП) была значимо ниже в группе больных ХСН и СД 2 типа, статистически значимо завися от присутствия АКН ($11600 \pm 280,3$ мс² в группе больных с ХСН и МС/СД vs $2020 \pm 195,4$ мс² в группе больных с ХСН и Д без АКН, $p < 0,05$). Отмеченные изменения ТР у больных с ХСН и МС могут иметь неблагоприятное влияние на течение ХСН. По данным Луниной Е.Ю. и Петрухина И.С. (2012) [71] общая мощность спектра ритмограммы ТР является ранним маркером автономной дис-

функции у больных с СД и МС, что объясняется авторами как однонаправленные изменения вегетативного обеспечения деятельности сердечно – сосудистой системы при наличии АКН и МС.

При анализе данных спектральных составляющих у всех исследуемых пациентов с ХСН и НУО было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF и низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF, что свидетельствует о гиперсимпатикотонии [76], максимально выраженной у пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН.

У всех, включенных в исследования, выявлено высокое значение индекса централизации (IC), что свидетельствует о преобладании центральной регуляции над автономной и высоком напряжении регуляторных систем организма у данной категории больных. Однако отмеченные нарушения были более выражены в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа - $5,42 \pm 1,15$ vs $3,71 \pm 1,3$ у.е. в группе больных с ХСН ($p < 0,05$). Во второй и третьей группе IC был также статистически значимо выше более $2,5$ у.е, но различия между этими группами и группой ХСН не достигли критерия достоверности - $4,32 \pm 3,3$ и $4,69 \pm 3,82$ в 1-й и 2-й группах соответственно vs $3,71 \pm 1,3$ у.е. в группе больных с ХСН ($p > 0,05$). Однако отмечалась статистически значимая разница IC_л между группами ХСН и МС без НУО, ХСН и МС с НУО и ХСН и СД соответственно.

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность показал, что исходно у всех больных ХСН и МС как с НУО, так и без НУО преобладал гиперсимпатикотонический тип, в отличие от группы с изолированной ХСН.

Таким образом, нарушения вегетативной регуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена имеют свои особенности, что, по данным временного и частотного анализа ВРС, проявляется снижением общей вариабельности ритма сердца (SDNN) и суммарной спектральной мощности (TP), нарушениями вагусно – симпатического баланса, что указывает на выраженное напряжение регуляторных систем организма и прогнозирует значимо больший процент сердечно-

сосудистых осложнений. Нарушения вегетативной регуляции наиболее выражены в группе пациентов с ХСН и СД с автономной кардиальной нейропатией. Кроме того, в проведенном исследовании проведенный корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязь нарушений автономной регуляции и синдромов ЛТ, ИР, ОС, ХВ.

Обращает на себя внимание, что присутствие нарушений углеводного обмена в группах больных с ХСН и МС манифестировалось формированием более атерогенных дислипидемий IIa, IIb и III тип с преобладанием гипертриглицеридемии у пациентов с ХСН и МС/СД 2 типа, что может служить дополнительным прогностически неблагоприятным фактором в связи с тем, что высокий уровень ТГ крови ассоциирован не только с формированием стеатоза печени, но и стеатоза кардиомиоцитов [192].

Во всех группах больных с МС отмечался повышенный показатель индекса инсулинорезистентности НОМА, однако, отмечено статистически значимое увеличение индекса НОМА в группе больных с ХСН и МС с НУО и ХСН и СД 2 типа. Наиболее высокий индекс НОМА отмечен в группе больных с ХСН и СД ($5,6 \pm 0,97$, $p < 0,05$).

Оценка показателей ПОЛ у больных ХСН выявила отчетливую активацию процессов ПОЛ у пациентов, как с нарушениями, так и без нарушений углеводного обмена. Однако, содержание ДК и МДА было достоверно выше во всех группах больных с ХСН и МС с НУО. Статистически значимое более высокое содержания ДК отмечается уже во второй группе пациентов - ХСН + МС с НУО - $0,37 \pm 0,05$ ед.А/мл vs $0,31 \pm 0,1$ ед.А/мл в группе больных с ХСН + МС без НУО, максимально высокие показатели ДК были отмечены в группе пациентов с ХСН + МС + СД 2 типа - $0,43 \pm 0,09$ ед.А/мл.

Содержание МДА было также достоверно выше в группах больных с ХСН и МС с НУО и СД 2 типа по сравнению с пациентами с «изолированной» ХСН. Наиболее высокое содержание продуктов МДА было отмечено в группе пациентов с ХСН и МС и СД. Обращает на себя внимание статистически значимая зависимость содержания ДК и МДА в связи с наличием АКН. У пациентов с ХСН

и МС/СД с АКН отмечен достоверно более высокий уровень содержания вторичных (МДА) продуктов пероксидации.

В проведенном исследовании было отмечены достоверные изменения активности антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы во всех группах пациентов. Однако, во-первых, обращает на себя внимание, что тогда как активность каталазы эритроцитов была статистически значимо снижена во всех группах пациентов, включая больных с «изолированной» ХСН ($608,03 \pm 4,35$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин и $605,67 \pm 8,5$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин в 1-й и 2-ой группах соответственно, $p > 0,05$; $578,41 \pm 23,6$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин в третьей группе, $p_{1,2,3} < 0,05$), достоверные изменения активности СОД были разнонаправленными в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО vs «изолированной» ХСН. Активность СОД в этой группе была значимо снижена по сравнению с показателями здоровых лиц ($4,85 \pm 0,12$ у.е/мкл эритроцитов vs $8,04 \pm 0,7$ у.е/мкл эритроцитов), тогда как в группе пациентов с сочетанием ХСН и МС во всех групп активность СОД была значимо выше по сравнению с контрольными показателями здоровых лиц. Во – вторых, в группе больных ХСН и СД с АКН выявлены достоверно более высокие показатели активности СОД.

В ходе исследования была проведена оценка показателей, характеризующих состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в зависимости от степени тяжести АКН. Полученные результаты свидетельствуют о наличии более значимых изменений процессов ПОЛ и нарушений активности антиоксидантных ферментов по мере утяжеления АКН: отмечается нарастание содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ – ДК и МДА, снижения активности КТ, а также уменьшение изначально высокой активности СОД эритроцитов (исключение составляет атипичный вариант АКН), что может свидетельствовать об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы.

Несомненный вклад в развитие и прогрессирование ХСН при МС и СД вносят активация хронического системного воспаления. В проведенном исследовании уровень СРБ был статистически значимо повышен во всех группах обследуемых больных, однако достоверно более высокие показатели были отмечены в

группе пациентов с ХСН+ СД. Показатели ИЛ-1, ИЛ - 6, ФНО – α также значительно, более чем вдвое превышали показатели здоровых лиц во всех группах. Достоверно более высокие показатели ФНО – α в группах пациентов с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО по сравнению с «изолированной» ХСН.

Описанные изменения показателей синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления в группах больных с ХСН и МС как без, так с нарушениями углеводного обмена и СД коррелировали между собой. В группе пациентов с ХСН и МС без НУО отмечены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между содержанием ОХС и индексом инсулинорезистентности НОМА ($r= 0,46, p<0,05$), а также СРБ ($r= 0,41, p<0,05$). Степень выраженности гипертриглицеридемии коррелировала с уровнем ИЛ – 6 ($r= 0,45, p<0,05$).

Во второй группе больных уровень ТГ крови обратно коррелировал с показателя активности антиоксидантного фермента каталазы крови ($r= -0,43, p<0,05$).

Отмечены множественные статистически значимые корреляционные взаимоотношения между показателями липидного спектра и маркерами ИР, ХСВ и ОС в группе пациентов с ХСН и СД. Уровень ОХС коррелировал с индексом НОМА ($r= 0,3, p<0,05$) и уровнем базального инсулина ($r= 0,3, p<0,05$); ХС ЛПВП и ДК ($r= -0,38, p<0,05$); ХС ЛПНП и с индексом НОМА ($r= 0,48, p<0,05$) и уровнем базального инсулина ($r= 0,45, p<0,05$). Отмечены разнонаправленные корреляционные связи между триглицеридами крови и показателями, характеризующими степень выраженности окислительного стресса МДА ($r= 0,47, p<0,05$); активность СОД ($r= -0,39, p<0,05$) и каталазы ($r= -0,47, p<0,05$), а также ТГ и ИЛ – 1 ($r= -0,35, p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена выявлены особенности проявлений синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления. Обращает на себя взаимосвязанность выявленных метаболических нарушений, что может лежать в основе формирования формирования особенностей поражения органов - мишеней - сердца, почек, печени у этой категории больных. Познание этих па-

тогенетически важных механизмов позволит усилить эффективность проводимой терапии в группе пациентов с ХСН и НУО.

Для выявления патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза при ее сочетании с нарушениями углеводного обмена проводился пошаговый дискриминантный анализ. Показано, что наибольшей дискриминационной способностью обладают такие признаки как выраженность альбуминурии, уровень глюкозы крови натощак, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности, а также показатели, характеризующие вариабельность сердечного ритма - общая мощность спектра и его высокочастотная составляющая, а также величина индекса напряжения регуляторных систем. Весомый вклад носит показатель выраженности процессов перекисного окисления липидов – МДА. Несколько меньшее дискриминационное значение играет индекс стеатоза печени, уровень креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации, выраженность инсулинорезистентности.

Для оценки вклада этих показателей в формирования поражения органов – мишеней у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена проводился канонический анализ, который выявил следующие закономерности.

Для пациентов с ХСН, ХСН и МС без НУО и ХСН и МС с НУО характерно формирование, прежде всего, кардио – ренальных взаимоотношений, тогда как в группе больных с ХСН и СД 2 типа имеют место как кардио – ренальные, так и рено - кардиальные взаимоотношения, что может определять более тяжелый прогноз для этой группы пациентов. Роль активации СНС в генезе и прогрессировании и поражении органов – мишеней при ХСН ишемического генеза трудно переоценить. Однако, полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН и СД 2 типа активация СНС более выражена, что может быть связано с присутствием ХБП у больных с ХСН и СД 2 типа. Почки имеют выраженную афферентную симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Таким образом, они могут быть как мишенью гиперактивности симпатической нервной системы, так и ее источником. По данным литературы при хронических заболеваниях почек наблюдается выраженная гиперак-

тивность симпатической нервной системы [179], которая является результатом, прежде всего, ишемии почек, сопровождающейся активацией локальной ренин-ангиотензин - рениновой системы, аккумуляцией аденозина в почечных тканях, снижением доступности оксида азота [148], с последующей афферентной сигнализацией по почечным нервам в ствол головного мозга и повышением активности центров симпатической нервной системы.

Симпатикотония и, опосредованная ею активация тканевой РААС, является одним из патогенетическим компонентом прогрессирования и структурных и функциональных нарушений печени у пациентов с ХСН и СД 2 типа. Анализ особенностей формирования гепато – кардиальных взаимоотношений свидетельствуют о том, что повышение активности СНС в группе пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН и СД 2 типа, опосредованное как наличием ХСН, так и присутствием МС, сопровождается нарастанием индекса стеатоза печени и увеличением уровня ГГТП. С другой стороны, по данным L.Puthmana et al (2001) [490] НАЖБП может способствовать дальнейшему прогрессированию автономной дисфункции, что приводит к формированию факторов дополнительного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена [434], а также усугублять структурно – функциональные нарушения со стороны сердца [198, 317], что было показано и в ходе проведенного нами исследования: показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС, СД 2 типа оказались взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может свидетельствовать о существовании гепатокардиального континуума. Гепато – кардиальные взаимоотношения в группе пациентов с ХСН носят иной характер, что, по – видимому, связано с тем, что в основе формирования поражения печени у пациентов с ХСН ишемического генеза лежат, прежде всего, гемодинамические механизмы (нарушения портальной гемодинамики, снижение линейной скорости кровотока по портальным венам, значительное расширение печеночных и нижней полой вены, увеличение застоя в воротной вене), что сопровождается повышением механического давления в печеночных синусоидах и желчных

канальцах, что может сопровождаться повышением щелочной фосфатазы в сыворотке крови даже при самых умеренных уровнях сердечной недостаточности [612]. Пассивный венозный застой, ишемия за счет снижения сердечного выброса, артериальная гипоксемия приводят к формированию гипоксии печеночной ткани и ее ишемического повреждения - «ишемической гепатопатии» [112], а гиперсимпатикотония, отмечаемая в группе пациентов с ХСН, выступает лишь как триггер сердечно – сосудистых нарушений.

Оценка особенностей формирования гепато– ренальных взаимоотношений у больных с ХСН и нарушениями углеводного обмена свидетельствует о формировании особых гепато – ренальных взаимоотношений в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа. Полученные данные коррелируют с результатами G. Targer et al. (2008), которые продемонстрировали, что НАЖБП (после корректировки по полу, индексу массы тела, окружности талии, курения, артериальной гипертензии, уровня липидов, гликозилированного гемоглобина, приема гиполипидемических, антигипертензивных или антитромбоцитарных препаратов) является независимым фактором, влияющим на формирование ХБП только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [332]. Причины формирования столь различных гепато – ренальных взаимосвязей не до конца ясны, тем более, что основные метаболические агрессивные факторы были исключены. Однако обращает на себя внимание, что еще одним фактором, выделяющую группу пациентов с ХСН и МС и НУО, является уровень ГГТП. Действительно, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что, несмотря на то, что средний уровень ГГТП не отличался от нормальных показателей, ее показатели были статистически значимо выше в группе больных с ХСН и СД 2 типа по сравнению с «изолированной» ХСН. ГГТП – мембрано - связанный фермент, активность которого определяется практически во всех паренхиматозных органах и тканях, с максимумом в проксимальных канальцах почек [294], а повышенная активность рассматривается как показатель активного заболевания печени и желчевыводящих путей. Однако, по данным The Framingham Heart Study [274] повышенный уровень сывороточной ГГТП у пациентов с метаболическим синдромом рассматривается

как маркер метаболического и кардиоваскулярного риска. Lee D.H. et al. [529] обнаружили, что уровень ГГТП в сыворотке крови (как суррогатного маркера заболевания печени) в пределах физиологического диапазона продемонстрировал статистически значимую положительную связь с риском развития микроальбуминурии в ближайшие 10 лет.

Таким образом, проведенный канонический анализ выявил, что индекс стеатоза печени как маркер НАЖБП и уровень ГГТП у пациентов с ХСН и СД 2 типа являются патогенетически важными факторами определяющими гепато – ренальные взаимоотношения у этой категории больных.

Следующий этап в более глубоком понимании патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с нарушениями углеводного обмена заключался в более глубоком осмыслении значения расстройств метаболизма и вегетативной дисфункции в формирование патогенетических различий повреждений органов – мишеней, начиная от нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД 2 типа.

Анализ взаимосвязей между между степенью выраженности синдрома липотоксичности и кардиальной вегетативной дисрегуляции продемонстрировал, что преобладание автономной регуляции СНС над центральным у пациентов с ХСН ассоциировалось с более благоприятным липидным профилем у этих пациентов. Тогда как нарастание преобладающих центральных регуляторных механизмов и повышение активности СНС в ряду больных ХСН +МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа сопровождалось достоверным повышением содержания уровня триглицеридов в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа vs ХСН +МС с НУО vs с изолированной ХСН. по данным литературы гиперсимпатикотония сопровождается увеличением синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности [560], окисления СЖК за счет снижения активности пальмитил карнитилтрансферазы печени, обеспечивающий транспорт длинно – цепочечных жирных кислот в митохондрии [200] и снижению образования кетонных тел [176], которые на сегодняшний день рассматриваются как один из важных факторов нарушения энергетического обмена кардиомиоцита [175, 361].

Анализ взаимосвязей между выраженностью синдрома липотоксичности и нарушением функционального состояния почек у больных с ХСН и СД 2 типа продемонстрировал, что повышение средних значений уровня ТГ и ХС ЛПВП сопровождается нарастанием выраженности МАУ, что коррелирует с данными экспериментальных исследований Nielsen H. Et al (2005) [146], свидетельствующих о том, что при СД гломерулярное и тубулярное (особенно в проксимальном отделе) накопление липидов сопровождается статистически значимыми нарушениями функциональной активности почек.

Формирование нарушений функционального состояния почек начинается на этапе присоединения метаболического синдрома. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение средних значений креатинина в ряду «ХСН-ХСН+МС без НУО-ХСН+МС с НУО и МАУ ассоциировано со статистически значимыми изменениями липидограммы: увеличением средних показателей уровня ТГ и показателей ХС ЛПВП. Обращает на себя внимание тот факт, что присоединение МС у пациентов с ХСН сопровождается, прежде всего, нарастанием уровня креатинина сыворотки крови как показателя функциональной несостоятельности почек, что ассоциировалось с особенностями нарушений липидного спектра, а именно низкими уровнями ХС ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов у пациентов с МС. Тогда как дисфункция почек у пациентов с ХСН и СД 2 типа в контексте липидных нарушений носит иной характер и характеризуется взаимосвязью выраженности микроальбуминурии при определяющей роли гипертриглицеридемии и низких показателях холестерина липопротеинов высокой плотности. Полученные результаты согласуются с данными Chen J. et al [584], которые продемонстрировали, что липидные нарушения при МС могут быть одним из независимых факторов, способствующих формированию ранних изменений функционального состояния почек у этой категории больных.

Печень, являясь центральным органом метаболизма, участвуя в метаболическом гомеостазе определяет, с одной стороны обмен липидов в организме. С другой, в печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может усиливаться синтез триглицеридов и возрастает секреция ХС ЛПОНП. Про-

веденный канонический анализ продемонстрировал, что выраженность дислипидемии имеет непосредственное значение не только для формирования стеатоза печени, но и нарастании гиперферментемии АЛТ и ГГТП: повышение средних значений уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности и снижение содержания ХС ЛПВП в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается нарастанием выраженности индекса стеатоза печени, увеличением уровня АЛТ, ГГТП. Отмеченное нарастание изменений у пациентов с ХСН и СД 2 типа может быть опосредовано тем, что в печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция ЛПОНП.

Любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода и интенсификации свободно-радикального окисления биосубстратов [124]. Поэтому как ХСН, так и МС, СД 2 типа являются заболеваниями, ассоциированными с интенсификацией свободно – радикальных процессов. Наличие хронической гипергликемии сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим развитием окислительного или метаболического стресса – нарушениями баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что является одним из обязательных компонентов патогенеза сосудистых осложнений диабета. Анализ взаимосвязей между показателями окислительного статуса и синдромом кардиальной симпатической дисрегуляции показал, что группа пациентов с ХСН занимает промежуточное положение в ряду ХСН – ХСН и МС без НУО- ХСН и МС с НУО – ХСН и СД 2 типа, что может быть связано с особенностями взаимоотношений оксидантной и антиоксидантной систем у этой категории больных. Уровень МДА в группе пациентов с изолированной ХСН был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ХСН и МС как без НУО, так с НУО, однако достоверно ниже, чем в группе больных с ХСН и СД 2 типа. В то же время изменения активности каталазы и супероксиддисмутазы в группах пациентов с ХСН и МС носили разнонаправленный характер (отмечено снижение активно-

сти КАТ, при одновременно высоких значениях СОД), тогда как у больных с изолированной ХСН высокая активность каталазы сопровождалась статистически значимым снижением СОД. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что особенности вегетативной дисфункции коррелируют с характером и выраженностью нарушений процессов окислации-антиоксидации у пациентов с ХСН и НУО. Отмеченные нами закономерности созвучны данным R.D. Hoeldtke et al (2011) [305] которые отметили, что окислительный стресс у пациентов с СД 1 типа был ассоциирован с симпатической дисфункцией.

Оценка вклада нарушений процесса окислации – антиоксидации в связи формированием особенностей функционального состояния почек показала, что нарастание выраженности проявлений окислительного стресса (накопление продуктов карбонильного стресса – МДА, а также снижение активности КАТ и повышение активности СОД) ведут как к постепенному снижению фильтрационной функции почек (по данным оценки уровня креатинина и СКФ), так и, прежде всего, нарастанию степени выраженности альбуминурии в ряду ХСН-ХСН+МС – ХСН + СД 2 типа, являющейся маркером диабетической нефропатии и значимой почечной дисфункции, опосредованной эндотелиальной дисфункцией. Механизмы нефротоксического действия продуктов перекисного окисления различны: дисрегуляция тонуса почечных сосудов, влекущая нарушение внутрипочечной гемодинамики; пролиферация гладкомышечных клеток сосудов; снижение синтеза гепарансульфата, обеспечивающего зарядоселективность базальных мембран почечных клубочков; образование продуктов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическим эффектом и нарушающих функцию проксимальных канальцев почек [32]. Кроме того, установлено, что в группе пациентов с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО характер взаимоотношений «Окислительный статус» - «Ренальные» несколько иной, чем у пациентов с изолированной ХСН: высоким средним медиальным значениям, прежде всего, СОД и МДА в группах с МС соответствует, прежде всего, статистически значимое нарастание нарушений фильтрационной функции почек (снижение СКФ в ряду

ХСН-ХСН+МС без НУО-ХСН+МС без НУО), а не альбуминурии, что было характерно для группы пациентов с СД 2 типа.

Отмечены особенности взаимосвязей окислительного статуса и состояния печени в группе пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена. Нарастание средних показателей индекса стеатоза печени и таких показателей функционального состояния печени как АЛТ и ГГТП в ряду ХСН - ХСН + МС без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей МДА, снижения показателей каталазы и в меньшей степени - повышением СОД.

Инсулинорезистентность является фактором, усугубляющим поражение органов – мишеней при ХСН и НУО, поэтому в ходе исследования проводилась оценка патогенетических особенностей взаимосвязей между синдромом ИР и поражением органов – мишеней в исследуемых группах. Показано, что нарастание средних показателей индекса НОМА в ряду ХСН - ХСН + МС без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей МАУ, и пациенты с ХСН и СД 2 типа представляет собой особую группу, принципиально отличную от других. Полученные нами результаты перекликаются с данными Fornoni Alessia (2010) [269] и Welsh G.I. et al (2010) [344], в которых была четко показана корреляция гиперинсулинемии с тяжестью альбуминурии. А при анализе прогностической важности ИР в прогрессировании ХБП было констатировано, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА-IR отмечалось более медленное развитие почечной патологии [339]. По мнению Welsh G.I. с соавторами (2010) [344] возникновение альбуминурии опосредуется изменениями актинового скелета подоцита под воздействием инсулина. В проведенном нами исследовании уровень базального инсулина в группе больных с ХСН и СД 2 типа был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ХСН и МС без нарушений углеводного обмена.

Проведенная оценка вклада синдрома ИР в формирование патогенетических особенностей поражения печени в исследуемых группах продемонстрировала, что нарастание средних показателей индекса НОМА в ряду ХСН - ХСН + МС

без НУО – ХСН и МС с НУО - ХСН+СД 2 типа идет параллельно увеличению средних показателей ИСП. Формирование патогенетических различий идет постепенно. Хроническая гиперинсулинемия и ИР, формирующаяся на этапах МС без НУО на уровне печени приводит к повышенному перекисному окислению липидов, а также к усилению окисления СЖК, что закономерно ведет к отложению триглицеридов в печени *de novo* [393, 554], что может иметь важное клиническое значение: печень служит центральным местом ИР, где основной патологический феномен – увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе, препятствует связыванию инсулина с гепатоцитом, что, с одной стороны, усиливает гиперинсулинемию, формирует гипргликемию и потенцирует инсулинорезистентность [406]. С другой, формируется каскад реакций, ведущих к интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеинов, прежде всего, холестерина липопротеинов низкой плотности [44].

ИР и ХСН являются реципрокными состояниями. С одной стороны, показано, что уже имеющаяся ИР сопровождается формированием структурно – функциональных нарушений со стороны сердца [167, 173, 338], с другой, при ХСН наблюдается статистически значимое (на 58%) снижение чувствительности тканей к инсулину, которая ухудшается параллельно прогрессированию ХСН. Проведенный анализ взаимосвязей между выраженностью ИР и кардиальной симпатической регуляции свидетельствует о том, что нарастание медиальных значений показателя индекса НОМА в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+ СД 2 типа» сопровождается нарастанием стресс индекса, формированием преобладания центральной регуляции над автономной, снижением общей мощности спектра и высокочастотной составляющей его как лежа, так и в ходе АОП – нарастании симпатикотонии при сочетании ХСН с МС и нарушениями углеводного обмена. Формирование отмеченных взаимосвязей может быть опосредовано тем, что повышение концентрации инсулина может приводить к увеличению передачи нервных импульсов по симпатическим нервам [475]. Действительно, в нашем исследовании в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа выявлены статистически более значимое повышение средних показателей инсулине-

мии ($18,5 \pm 3,6$ ед/ мл) и индекса НОМА ($5,6 \pm 0,97$ у.е.), которые коррелировали с выраженностью вегетативной дисфункции.

Таким образом, в 1 этапе проведенного исследования впервые изучены корреляционные связи между ранними маркерами поражения сердца, почек и печени у больных ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена, выявлены кардиоренальные, гепатокардиальные и гепаторенальные взаимоотношения взаимоотношений у этой категории пациентов. Выявленные у больных ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена признаки поражения органов-мишеней тесно коррелируют с неблагоприятными изменениями не только углеводного, но и липидного обмена, уровнем маркеров хронического системного воспаления и выраженностью инсулинорезистентности, а также синдромом симпатической дисрегуляции.

Сочетание ХСН ишемической этиологии и МС с нарушениями углеводного обмена сопровождается развитием гипоксии как универсального патологического процесса, сопровождающего развитие органов – мишеней при этой сочетанной патологии и развитием недостаточности, ведущей клеточной энергопродуцирующей системы - митохондриального окислительного фосфорилирования. В первую очередь подавляется активность NAD-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса при начальном сохранении активности FAD-зависимой сукцинат - оксидазы, ингибирующейся при более выраженной гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ - универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях, что было продемонстрировано нами на первом этапе проведенного исследования. Для улучшения энергетического статуса клетки могут быть использованы несколько подходов: повышение эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий; ослабление ингибирования реакций цикла Креб-

са, особенно поддержание активности сукцинатоксидазного звена; возмещение утраченных компонентов дыхательной цепи; формирование искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь; более экономное использование кислорода и снижение кислородного запроса тканей либо ингибирование путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях; увеличение образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата; введение извне высокоэнергетических соединений; снижение расходования АТФ клеткой на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях [553]. Поэтому особый интерес представляет оценка влияния фармакологических препаратов, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии – антигипоксантов на структурно – функциональные изменения органов, опосредованных ишемическим процессом. Поэтому *второй этап проведенного исследования* включал оценку влияния миокардиальных цитопротекторов с различным механизмом действия (Мельдония - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) на структурно - функциональные параметры сердца, функциональное состояние почек и печени, показатели синдромов липо-, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления и симпатической дисрегуляции у больных с ХСН и МС и нарушениями углеводного обмена при их использовании в составе комбинированной терапии. Оба режима терапии проводились как в группе больных с ХСН и МС, так и ХСН и СД 2 типа.

При оценке эффективности мельдония («Кардионат», ООО «Штада Маркетинг», Россия) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината («Мексикор, ООО ЭкоФармИнвест, Россия) в составе 16 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у пациентов с метаболическим синдромом, прежде всего, был отмечен выраженный антиангинальный эффект обоих препаратов, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшением качества жизни пациентов по результатам Миннесотского и Сиетлского опросников. Отмеченные положи-

тельные эффекты опосредованы тем, что, несмотря на различия локализации их фармакологического эффекта [79], препараты из группы миокардиальных цитопротекторов, к которым относятся мельдоний (подавление транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях) и ЭМОПС (прямая стимуляция окисления глюкозы и улучшение транспорта энергетического субстрата в митохондриях), уменьшают потребность ишемизированного миокарда в кислороде. По данным результата ТШХ пройденная дистанция статистически значимо увеличилась как при приеме мельдония (Δ , % 22,3), так и ЭМОПС (Δ , % 20,0).

Прием мельдония и ЭМОПС пациентами с ХСН и МС способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, снижению ФК ХСН за счет снижения процента больных с III ФК ($p > 0,05$). Данные первого этапа исследования выявили корреляционную зависимость между показателями ФК ХСН и степенью выраженности ИР у пациентов с ХСН и МС. Поэтому одним из возможных механизмов, способствующих замедлению прогрессирования сердечной недостаточности опосредован возможностью как ЭМОПС, так и мельдония влиять на степень выраженности ИР. По данным проведенного исследования степень выраженности синдрома ИР по индексу НОМА достоверно уменьшилась при приеме мельдония на 12,7%, ЭМОПС – 10,5%.

Проведение базисной терапии ХСН у больных с МС с включением в состав комбинированной терапии цитопротекторов сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ, различия с группой базисной терапии статистически незначимы.

На фоне дополнительного назначения МЦ пациентам с ХСН и МС отмечено положительное их влияние на показатели геометрии ЛЖ по окончании 16 – ти недельной терапии. В группе пациентов, принимающих мельдоний произошло достоверное уменьшение суммарного количества больных с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ по сравнению с группой базисной терапии ХСН. В конце 16-ти недельной терапии с использованием ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН также увеличилась частота встречаемости нормальной геометрии левого желудочка, а частота выявления КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ в основной группе снизилась (все $p > 0,05$). Однако эффект мельдония на показатели ремоделирования левого желудочка носи-

ли более выраженный характер. Так, процент больных с НГ ЛЖ в этой группе увеличился на 25,1% vs 7,4 в группе, принимающей ЭМОПС. Особенностью развития гипертрофии и ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН и МС является сочетание постинфарктного и «метаболического» ремоделирования, в котором принимают участие нарушения утилизации субстратов митохондриального метаболизма, образованием избыточного количества АФК и возможностью их эндогенной антиоксидации [460-462]. Одним из механизмов, опосредующих более значимое влияние мельдония на процессы ремоделирования ЛЖ, может быть связан со статистически значимым снижением уровня ТГ после 16-ти недельной терапии с его использованием, что сопровождалось появлением достоверной корреляции уровня триглицеридов крови и ИММЛЖ ($r=0,72$, $p<0,05$). Кроме того, оба кардиоцитопротектора обладают свойствами антиоксиданта: при использовании мельдония уровень МДА достоверно снизился на 23,8%, активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы увеличилась на 6,1%. При использовании ЭМОПС отмечено его более выраженное антиоксидантное действие - положительное влияние не только на уровень МДА (Δ , % - 33,2), но и первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (Δ , %-29,3%), наряду с более выраженным увеличением активности СОД (Δ , % 20,6%).

Прием мельдония и ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС сопровождался положительным влиянием препаратов на показатели ДД. В группе больных, дополнительно принимавших мельдоний, отмечено увеличение доли I стадии диастолической дисфункции за счет снижения количества больных со II и III стадиями. ДД III стадии (рестриктивный тип), определяемая при первичном обследовании у 3,3% больных основной группы, по окончании 16-ти недельной терапии не выявлялась. По окончании 16 - ти недельной терапии ЭМОПС в обеих группах также отмечено достоверное увеличение процента больных с I стадией ДД за счет снижения доли больных с ДД II-й стадии и восстановление нормальной диастолической функции у 3,3% больных. Отмеченное положительное влияние цитопротекторов при их использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС может быть опосредовано

положительным влиянием на процессы аэробного гликолиза и нормализации окисления митохондриальных субстратов – СЖК и глюкозы, нарушение утилизации которых рассматривается как основная причина развития ДД у пациентов с ХСН [542]. Экспериментальные исследования доказали способность мельдония и ЭМОПС стимулировать активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, а также увеличивать синтез АТФ и креатинфосфата [52, 65, 535].

Синдром вегетативной дисфункции играет важную роль в формировании структурно – функциональных изменений сердца у пациентов с ХСН и МС.

Включение как мельдония, так и ЭМОПС в состав базисной терапии ХСН у больных с МС сопровождалось позитивными изменениями показателей ВРС, что выражалось в увеличении общей вариабельности сердечного ритма и снижении индекса напряжения регуляторных систем. На фоне дополнительного назначения кардиоцитопротекторов у подавляющего числа пациентов была зарегистрирована нормализация автономной регуляции сердечной деятельности за счет уменьшения симпатической и повышения парасимпатической активности, что для больных ХСН и МС имеет принципиальное значение, так как может ассоциироваться со снижением риска сердечно - сосудистых осложнений. В ходе 16 – ти недельной терапии кардиоцитопротекторами установлено, что прием мельдония сопровождался увеличением доли больных с нормальной вегетативной реактивностью за счет снижения процента больных с гиперсимпатикотонией ($\Delta\%$ - 23,9%). При приеме ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН частота встречаемости больных с гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности достоверно снизилась на 28,6%, а количество больных с нормальным и асимпатикотоническим типом значительно увеличилось до 40% и 10% соответственно.

Таким образом, применение как мельдония, так и ЭМОПС с точки зрения кардио- и вегетопротекции является патогенетически обоснованным и может быть рекомендовано к применению в составе комбинированной терапии у больных ХСН и МС.

Медикаментозная коррекция ХСН у больных с МС при включении мельдония и ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН сопровождалась положительным влиянием на функциональное состояние почек и ассоциировалось с нормализующим влиянием на фильтрационную функцию почек. В обеих группах больных, принимающих цитопротекторы, зарегистрировано достоверное увеличение СКФ и снижение процента больных с СКФ <60 мл/мин/1,73м². Дополнительный к базисной терапии ХСН прием мельдония сопровождался более выраженным положительным воздействием на состояние внутриклубочковой гемодинамики, что нашло отражение в значимо большем снижении процента больных с истощенным ФПР, чем в группе ЭМОПС (54,5% vs 23,3%). Помимо этого, включение мельдония в схему лечения ХСН сопровождалось более выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение средних значений альбуминурии произошло на 22,3% vs 18% - при назначении ЭМОПС. Нефропротективное действие мельдония, по данным проведенного исследования, опосредовано влиянием препарата на выраженность синдрома липотоксичности, роль которого в поражении органов – мишеней при МС, в том числе и почек, в настоящее время не вызывает сомнений и вклад которого в формирование МАУ и нарушения СКФ был установлен при проведении 1 этапа нашего исследования. Прием мельдония в составе комбинированной терапии в группе больных с ХСН и МС сопровождалось снижением содержания общего холестерина крови, что ассоциировалось с увеличением СКФ ($r=-0,3$, $p<0,05$) и снижением степени выраженности МАУ ($r=0,32$, $p<0,05$). Кроме того, выявлена достоверная прямая связь между уровнем ТГ крови после проведенного 16-ти недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония и МАУ ($r=0,43$, $p<0,05$), а также умеренная обратная связь уровня ТГ и СКФ ($r=-0,44$, $p<0,05$). Снижение ИА в группе пациентов с ХСН и МС, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии, ассоциировалось с увеличением СКФ ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Использование в качестве основного энергетического субстрата жирных кислот характерно не только для кардиомиоцита, но и любой клеточной систе-

мы. В эксперименте показано, что нарушение окисления жирных кислот, сопровождающееся дефицитом образования АТФ в почках, сопровождается развитием альбуминурии [631]. Поэтому способность р - fox ингибитора СЖК мельдония в большей степени влиять на степень выраженности альбуминурии у пациентов с ХСН и МС может быть опосредовано именно способностью препарата влиять на транспорт СЖК в гломерулярные клетки и ограничивать накоплению в митохондриях клеток почек свободных жирных кислот и недоокисленных продуктов их обмена (ацилкарнитин и ацилкоэнзим А), оказывающих повреждающее воздействие на внутреннюю мембрану. Кроме того, один из возможных механизмов нефропротекции мельдония обусловлен улучшением почечного кровотока, опосредованного эндотелий-зависимым снижением периферического сосудистого сопротивления в том числе в почечных артериях, что оказывает положительное воздействие на гломерулярную фильтрацию [52, 233].

Таким образом, применение мельдония с точки зрения нефропротекции является патогенетически более обоснованным, чем ЭМОПС и может быть рекомендовано к применению в составе комбинированной терапии у больных ХСН и МС.

В ходе проведенного исследования проводилась оценка влияния мельдония и ЭМОПС на показатели функционального статуса печени, а также расчетный индекс стеатоза печени. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют об отсутствии влияния мельдония на функциональное состояние печени при его использовании в течение 16 – ти недельной терапии у пациентов с ХСН и МС. Тогда как ЭМОПС оказывал статистически значимое положительное влияние на функциональные показатели цитолиза и холестаза. Отмечено достоверное снижение активности как АСТ, так и АЛТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии (Δ , % - 16,8 и Δ , % -14,1 соответственно) и исчезновением пациентов с гиперферментемией АСТ и АЛТ. Активность ГГТГ снизилась на 36,1% ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии достоверно уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТГ (с 15% до

0%). Отмеченный эффект можно расценить как прогностически благоприятный для больных с ХСН и МС, так как высокая активность ГГТП, как было отмечено ранее рассматривается в настоящее время как предиктор высокого кардиоваскулярного риска. Индекс стеатоза печени в основной группе пациентов статистически значимо снизился на 5,2%. Отмеченные положительные эффекты ЭМОПС на показатели функционального состояния печени, объясняются присутствием в составе препарата сукцината, что, по данным экспериментальных исследований, определяет его антиоксидантное, антигипоксическое, мембранстабилизирующее действие при хронических поражениях печени различного генеза [20, 65, 104], а также способностью производных 3 – оксипиридина ингибировать свободнорадикальные процессы в микросомах печени, что способствует гепатопротекции. Показано, что сукцинат способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена, что в химическом отношении является очень важным, так как ФАД - зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно позднее по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене - сукцината (янтарной кислоты). В качестве антигипоксанта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозо - фосфатному шунту, активируя сукцинатдегидрогеназный путь окисления, переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Кроме того, 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат улучшает энергетический обмен клетки, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий. Сукцинат, входящий в его состав, сам включается в работу дыхательной цепи, повышая ее эффективность.

В формировании НАЖБП при МС принимают участие мультифакториальные патогенетические факторы, которые одновременно или каскадно способствуют формированию апоптоза гепатоцитов и формирования различных ее проявлений – стеатоза, стеатогепатита, фиброза - ИР, гипертриглицеридемия, окислительный стресс, активации хронического системного воспаления [219, 447].

По данным проведенного нами исследования факторами, ассоциированными с развитием стеатоза печени у пациентов с ХСН и МС, были уровень ДК, показатель ИА, СЖК. Выше обсуждались патогенетические возможности ЭМОПС в снижении степени выраженности гипертриглицеридемии при его использовании в составе комбинированной 16 - ти недельной терапии у больных с ХСН и МС, а также его выраженная антиоксидантная активность. Помимо этого, гепатопротекторное действие ЭМОПС может быть связано с его статистически значимым влиянием препарата на выраженность ИР, что проявилось достоверным снижением содержания базального инсулина и индекса НОМА ($\Delta, \% - 8,1$ и $\Delta, \% - 10,5$ соответственно), а также снижением уровня маркера хронического системного воспаления СРБ на 56,2%, играющими важную роль в патогенезе развития стеатоза печени. Отмеченное влияние ЭМОПС на уровень базального инсулина имеет принципиальное значение для пациентов с МС, так как по данным литературы высокая базовая гиперинсулинемия является предиктором формирования в НАЖБП [451, 456].

Хроническая гиперинсулинемия и ИР на уровне печени приводит к повышенному перекисному окислению липидов (ПОЛ), а также к усилению окисления СЖК, что закономерно ведет к отложению жира в печени *de novo* [554]. Поэтому выраженный антиоксидантный эффект препарата, отмеченный выше (снижение содержания продуктов ПОЛ – ДК и МДА, а также стимуляция активности СОД), по – видимому, может опосредовать снижение цитолитических процессов в гепатоцитах. Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость между уровнем снижением уровня ДК и МДА и активностью АСТ ($r=-0,34$; $p<0,05$ и $r=-0,36$; $p<0,05$ соответственно), ДК и индексом стеатоза печени ($r=0,62$; $p<0,05$).

Инсулинорезистентность является одним из механизмов, усиливающих печеночную симпатикотонию [387]. Активация СНС в печени приводит к нарушению энергетического метаболизма гепатоцитов [406], что может способствовать дальнейшему нарастанию ИР и прогрессированию дислипидемии. Поэтому вегетонормализующее влияние ЭМОПС, установленное в ходе проведенного 16-

ти недельного исследования его эффективности у пациентов с ХСН и МС может иметь дополнительное положительное влияние на сохранение функциональной активности гепатоцита. Установлена взаимосвязь между показателем симпатической дисрегуляции SDNN и нормализацией активности ферментов цитолиза - АЛТ ($r=0,53$; $p<0,05$) и АСТ ($r=0,41$; $p<0,05$), а также SDNN и индексом стеатоза печени ($r=0,29$; $p<0,05$) после приема ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с МС.

Таким образом, ЭМОПС оказывает выраженное гепатопротективное действие, что делает его препаратом выбора у пациентов с ХСН и МС и предикторами формирования стеатоза печени.

Хотелось отметить, что в исследовании выявлено благоприятное влияние терапии кардиоцитопротекторами на углеводный обмен у пациентов с ХСН и МС. К 16-й неделе исследования среди больных, дополнительно принимавших мельдоний и ЭМОПС, отмечено снижение уровня глюкозы крови натощак и после проведения глюкозотолерантного теста, однако различия по конечному результату в сравнении с группой базисной терапии в обоих случаях не достигли критерия достоверности. Изменения параметров углеводного обмена и степени выраженности инсулинорезистентности, наблюдающиеся при включении в терапию этих цитопротекторов могут являться результатом улучшения транспорта глюкозы в периферические ткани за счет активизации функции транспортеров, в частности, специального белка-переносчика – GLUT 4 [61, 423, 424].

Дополнительные липидснижающие эффекты мельдония и ЭМОПС при их использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС уже обсуждались выше в контексте их патогенетической взаимосвязи с улучшением структурно – функциональных показателей органов – мишеней. Однако хотелось бы отметить особенности в целом благоприятного благоприятное влияние этих кардиоцитопротекторов на параметры обмена липидов у больных ХСН и МС. В группе пациентов, принимавших дополнительно к базисной терапии ХСН ЭМОПС, отмечено более значимое снижение уровня триглицеридов крови (Δ , % = -25) и ЛПНП (Δ , % = -19), в отличие от группы мельдония, где снижение

уровня ТГ и ЛПНП произошло на 15,9 и 7,9% соответственно, что, по - нашему мнению, связано с особенностями механизма действия препаратов. Так, благоприятное воздействие мельдония на обмен липидов может быть связан с улучшением микроциркуляции жирового депо и активацией процессов липолиза, вследствие индукции синтеза NO-эндотелиального фактора релаксации [50]. Кроме того, реализация положительных цитопротекторных эффектов мельдония осуществляется за счет ингибирования синтеза карнитина - переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны, где происходит их бета-окисление, что в условиях гипоксии способствует снижению транспорта длинно - цепочечных жирных кислот в митохондрии, вследствие чего свободные жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов в условиях нормоксии, не используются в качестве источника энергии, а продолжают циркулировать в крови. В отличие от мельдония, как было отмечено выше, ЭМОПС стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозо - фосфатному шунту, активируя сукцинатдегидрогеназный путь окисления и переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. При улучшении оксигенации ЭМОПС не препятствует окислению свободных жирных кислот, что является отличительной особенностью этого препарата. Таким образом, на фоне его применения сохраняется утилизация СЖК клетками, что закономерно приводит к снижению концентрации триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, липидснижающий эффект ЭМОПС может быть опосредован более выраженным снижением свободнорадикального окисления ХС ЛПНП и нормализацией функционального состояния гепатоцитов.

Полученные результаты имеют большое значение для больных ХСН с сопутствующим метаболическим синдромом, поскольку подтверждают возможность дополнительной коррекции нарушений липидного обмена с использованием цитопротекторов.

Включение мельдония и ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН у больных с сопутствующим МС в обоих случаях сопровождалось статистически значимым снижением уровня С - реактивного белка, что говорит об уменьшении

выраженности синдрома хронического воспаления. Уменьшение уровня медиаторов воспаления может быть связано со снижением гиперкатехоламинемии, опосредованной синдромом симпатической дисрегуляции, выявленного у пациентов с ХСН и МС, что проявилось появлением корреляционной взаимосвязи между показателем SDNN и СРБ ($r=-0,48$, $p<0,05$) в ходе лечения ЭМОПС. Следует отметить, что снижение уровня маркера хронического системного воспаления в ходе 16 - ти недельного приема цитопротекторов в составе комбинированной терапии сопровождалось органопротективным эффектом: при использовании мельдония отмечалось улучшение функционального состояния почек, что проявляется достоверной корреляционной связью СРБ и СКФ ($r=-0,37$), СРБ и МАУ ($r=0,53$), а применение ЭМОПС и снижение уровня СРБ коррелировало с положительным изменением активности ГГТП ($r=0,37$, $p<0,05$). Таким образом, отмеченные метаболические эффекты мельдония и ЭМОПС имеют патогенетически важное значение при их дополнительном использовании в лечении пациентов с ХСН при метаболическом синдроме.

На втором этапе проведенного нами исследования также проводилась оценка влияния мельдония - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата (Милдронат, Фармстандарт, Россия) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексикор) на структурно - функциональные параметры сердца, функциональное состояние почек и печени, показатели синдромов липо-, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления и симпатической дисрегуляции у больных с ХСН и СД 2 типа при их использовании в составе комбинированной терапии, что было связано с выявлением особенностей формирования метаболических нарушений и поражения органов – мишеней не только по сравнению с группой изолированной ХСН, но и у пациентов с ХСН в сочетании с МС без нарушений углеводного обмена. Безусловно, присутствие диабетической кардиомиопатии, диабетической нефропатии и стеатоза печени у этой категории пациентов способствовало более выраженным изменениям структурно – функционального состояния миокарда, функ-

ционального состояния почек и печени. Важную роль, безусловно, сыграла имеющая место автономная кардиальная нейропатия различной степени тяжести. Поэтому оценка влияния цитопротекторов в этой более метаболически тяжелой ситуации представляет несомненный интерес.

К концу 16-ти недельной терапии мельдонием и ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа отмечено статистически значимое снижение ФК тяжести ХСН, увеличение толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ, а по данным ШОКС, отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности и, как следствие, улучшением КЖ этих пациентов. Дополнительное назначение мельдония привело к уменьшению среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 20%, а ЭМОПС на 23,2%. По данным Сиетлского опросника наблюдалось достоверное (по критерию знаков) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине. Средний балл согласно Сиетлскому опроснику по завершении исследования при приеме ЭМОПС увеличился на 11,9%, составив 82,1 балла, а мельдония на 8,6%, составив 73,8 балла.

В проведенном исследовании среди больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа исходно были обнаружены все четыре варианта геометрии ЛЖ. Использование цитопротекторов мельдония и ЭМОПС у больных с ХСН и СД 2 типа также, как и у больных с ХСН и МС оказало положительное влияние на типы ремоделирующая ЛЖ. Дополнительный прием мельдония в составе базисной терапии ХСН через 16 недель наблюдения привел к уменьшению суммарного количества больных с наиболее неблагоприятным типом ремоделирования КГ и ЭГ на 10,7% ($p < 0,1$), а ЭМОПС на 8,9% ($p < 0,05$). На фоне приема мельдония достоверно увеличилось количество больных с НГ ЛЖ с 3,1 до 6,2% ($p < 0,05$) через 16 недель терапии и наметилась тенденция к увеличению числа пациентов с КР ЛЖ ($p < 0,1$) в сравнении с исходными данными. Дополнительный прием ЭМОПС в составе базисной терапии ХСН через 16 недель наблюдения сопровождался достоверным увеличением процента больных с НГ ЛЖ до 7,2% ($p < 0,05$) и тенденцией к увеличению числа пациентов с КР ЛЖ.

Включение обоих цитопротекторов в базисную терапию ХСН у больных с сахарным диабетом 2 типа оказывало позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции и увеличение процента больных с I и II типом ДД. Отмеченные благоприятные эффекты как мельдония, так и ЭМОПС носили статистически незначимый характер.

Добавление цитопротекторов к базисной терапии ХСН у больных сахарным диабетом ассоциировалось с выраженным нефропротективным действием. СКФ в группе получающих мельдоний увеличилась на 18,6% ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением процента больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) на 27,3%. Включение ЭМОПС в схему лечения ХСН у больных с СД 2 типа статистически значимо увеличило клиренс креатинина на 17,4% по завершении курса лечения ($p < 0,05$). Увеличение среднего значения СКФ на фоне дополнительного приема ЭМОПС наблюдалось за счет роста клиренса креатинина у пациентов с исходно сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²), в результате чего их количество в этой группе достоверно уменьшилось на 57,4%, что практически вдвое выше, чем в группе пациентов, принимающих мельдоний.

К концу периода наблюдения количество больных с истощенным ФПР достоверно уменьшилось как в группе больных, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии - на 36%, так и ЭМОПС – на 39,1%.

В отличие от пациентов с ХСН и МС антипротеинурическим действием обладали оба цитопротектора. Уровень альбуминурии достоверно снизился (Δ , % - 24) при включении мельдония в состав комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа, несмотря на исходно очень высокие показатели $268,8 \pm 15,8$ мг/сутки. Антипротеинурический эффект ЭМОПС был также статистически значим (Δ , % - 40,2%), однако не свидетельствовал о более выраженном антипротеинурическом его эффекте, так как исходно выраженность альбуминурии у пациентов в этом исследовании была значима меньше, чем в группе мельдония, составляя $195,6 \pm 24,3$ мг/сутки.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных с ХСН и МС ЭМОПС не проявлял достоверного антипротеинурического эффекта. Отмечен-

ный факт более выраженного нефропротективного его влияния у пациентов с ХСН и СД 2 типа может быть опосредован реализацией его патогенетически более целенаправленного антиоксидантного действия, связанного с особенностями формирования нефропатии у больных СД в контексте влияния синдрома окислительного стресса, как одного из основополагающих в ее развитии [463,464], что нашло подтверждение в проведенном нами исследовании. ЭМОПС при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа оказывал более выраженное антиоксидантное действие, чем мельдоний, снижая содержание как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов ДК ($\Delta, \%$ -29,3) и МДА ($\Delta, \%$ -33,2), в отличие от мельдония, который влиял только на содержание ДК ($\Delta, \%$ -41,3). Кроме того, отмечено появление корреляционных взаимосвязей между снижением содержания МДА и МАУ ($r=0,34$; $p<0,05$) при использовании ЭМОПС в составе комбинированной терапии и повышением активности СОД и МАУ ($r=-0,35$; $p<0,05$).

В ходе 16 - недельной терапии ЭМОПС выявлено снижение содержания маркеров хронического системного воспаления ФНО – α на 32,73% и СРБ на 52,2 %, коррелирующее с повышением активности каталазы ($r=0,4$, $p<0,05$), что может способствовать дополнительному нефропротективному эффекту препарата. Позитивное влияние этого цитопротектора на маркеры хронического системного воспаления опосредуется, прежде всего, присутствием 2- этил-3- метил-6 гидроксипиридина в составе препарата, что может оказывать влияние на активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), а также его способностью ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза провоспалительных медиаторов [136].

Важная роль в формировании диабетической нефропатии принадлежит гипертриглицеридемии [181], поэтому появление достоверной корреляционной связи между снижением содержания ТГ и повышением СКФ ($r=-0,48$; $p<0,05$) в ходе 16 ти недельного приема ЭМОПС также может свидетельствовать о патогенетически оправданном нефропротективном эффекте препарата. Следует отметить, что достоверное снижение уровня ТГ после проведенного 16- ти недельно-

го лечения с включением в состав базисной терапии мельдония сопровождалось снижением степени выраженности МАУ ($r=0,32$, $p<0,05$), а также креатининемии ($r=0,41$, $p<0,05$).

Полученные результаты, характеризующие влияние обсуждаемых цитопротекторов на показатели функционального состояния печени неоднозначны. В целом мельдоний при его использовании в составе комбинированной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа не оказывал достоверного негативного влияния на показатели функционального состояния печени. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что уровень АЛТ в ходе 16-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа повысилась с $21,6\pm 11,6$ ед/л до $21,8\pm 7,6$ ед/л (Δ , % - 0,93, $p>0,05$), увеличилось количество больных с гиперферментемией АЛТ с 6,7% до 13,3%. Различия по Δ , % на уровне тенденции ($p<0,1$). Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о возможном неблагоприятном влиянии мельдония на показатели АЛТ при его использовании в течение 16 – ти недельной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

В отличие от него, включение ЭМОПС в состав комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа сопровождалось, так же, как и в случае его применения в группе больных с ХСН и МС, положительными гепатопротективными эффектами. В конце 16 ти недельного исследования было отмечено статистически достоверное снижение процента больных с более высоким УЗ классом структурных изменений со стороны печени - IV, IC и II (76,6%), за счет увеличение процента пациентов с I A классом (73,3%). Отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС (Δ , % -39,06 и Δ , % -26,93 соответственно, $p<0,05$). Отмечено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов с ХСН и СД 2 типа, получающих комбинированную терапию с включением этого цитопротектора. Активность щелочной фосфатазы снизилась на 22,27%, а ГГТГ на 41,86% ($p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферменте-

мией ГГТП (с 26,7% до 0%). В конце 16-ти недельного исследования выявлено статистически значимое увеличение ПТИ в группе больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии на 7,54%. Кроме того, зарегистрировано исчезновение пациентов с исходно сниженным ПТИ менее 75%, что можно расценивать как дополнительное свидетельство гепатопротекторного антифибротического действия ЭМОПС. Индекс стеатоза печени статистически значимо снизился на 9,43%. Отмеченные гепатопротекторные свойства этого цитопротектора при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД могут быть опосредованы, безусловно, особенностями фармакологии ЭМОПС, что связано со способностью производных 3 – оксипиридина ингибировать свободнорадикальные процессы в микросомах печени. Дополнительный гепатопротективный эффект у этой категории пациентов также может быть опосредован способностью ЭМОПС влиять на степень выраженности ИР. В ходе нашего исследования установлено, что снижение активности АЛТ в группе больных с ХСН и СД 2 типа, принимающих ЭМОПС, коррелировало со снижением уровня базальной инсулинемии ($r=0,71$, $p<0,05$) и индекса НОМА ($r=0,61$, $p<0,05$). Выявлено появление положительных корреляционных взаимосвязей средней силы между этими показателями и индексом стеатоза печени и ($r=0,6$, $p<0,05$ и $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно). Кроме того, важную роль в формировании функциональных и структурных изменений гепатоцита играет окислительный стресс. Поэтому отмеченные в исходе 16-ти недельного исследования корреляции между снижением содержания продуктов пероксидации ДК и МДА и индекса стеатоза печени ($r=0,59$, $p<0,05$) и активности АСТ ($r=0,51$, $p<0,05$) соответственно носят, безусловно, прогностически благоприятный характер.

Данные проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о том, что улучшение функционального состояния печени на фоне приема ЭМОПС сопровождалось улучшением функционального состояния почек и появлением корреляционных зависимостей между снижением уровня ГГТП и креатинина крови ($r=0,54$, $p<0,05$); ГГТП и повышением СКФ ($r=-0,49$, $p<0,05$), снижением индекса стеатоза печени и и повышением СКФ ($r=0,47$, $p<0,05$).

Включение мелдония и ЭМОПС в состав базисной терапии ХСН у больных Д 2 типа сопровождался выраженными позитивными изменениями показателей ВРС. Анализ временных и спектральных показателей variability ритма сердца свидетельствует о том, что включение обоих цитопротекторов в схему лечения ХСН ассоциируется с более выраженным, по сравнению с базисной терапией, нормализующим влиянием на баланс симпатической и парасимпатической нервной системы с преобладанием последней (увеличение среднего значения SDNN, снижение процента больных с SDNN<50мс, уменьшение SI как в покое, так и при выполнении ортостатической пробы), более существенной редукцией симптомов сердечной недостаточности и, как следствие, лучшей динамикой КЖ по результатам Миннесотского и Сиетлского опросников. При анализе результатов пробы на вегетативную реактивность выявлено, что через 16 недель терапии на фоне дополнительного приема цитопротекторов в составе базисного лечения ХСН у больных СД 2 типа достоверно увеличилось количество больных с нормотонией и снизилось – с гиперсимпатикотонией, что подтверждает способность мелдония и ЭМОПС уменьшать симпатическое влияния и расстройства вегетативного тонуса у пациентов с ХСН и СД 2 типа, так же, как и у пациентов с ХСН и МС. Обращает на себя внимание, что вегетонормализующее действие обоих препаратов сопровождалось улучшением показателей функционального состояния почек. Установлена отрицательная взаимосвязь между ростом уровня ТР и значениями МАУ ($r=-0,34$; $p<0,05$) при применении мелдония. При использовании ЭМОПС это проявилось средней силы корреляцией между SDNN и СКФ ($r=0,42$; $p<0,05$), а также обратной корреляционной зависимостью между SDNN и МАУ ($r=-0,44$, $p<0,05$). Снижение общей мощности спектра (ТР) коррелировало с уровнем МАУ ($r= -0,35$; $p<0,05$) и СКФ ($r=0,43$, $p<0,05$). При этом снижение СКФ происходило при увеличении доли маркера парасимпатического механизма регуляции – HF - составляющей спектра: выявлена умеренной силы взаимосвязь между HF и МАУ ($r=0,44$, $p<0,05$).

Выявлено благоприятное влияние обоих цитопротекторов при их использовании в составе комбинированной 16 – ти недельной терапии на метаболические

показатели, характеризующие углеводный обмен. К 16-й неделе исследования гликозилированный гемоглобин у пациентов, получающих мельдоний снизился на 12,1%, ($p < 0,1$), а ЭМОПС – 13,4% ($p < 0,05$). Возможными причинами выявленных изменений могут быть снижение активности симпатической нервной системы, отмеченная нами в ходе исследования, а также их способность снижать выраженность ИР, более выраженная у ЭМОПС. Индекс НОМА при использовании мельдония снизился на 2,54% ($p > 0,05$), тогда как применение ЭМОПС сопровождалось достоверным и более выраженным влиянием на этот показатель (Δ , % - 27,4). Полученные результаты согласуются с данными экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о том, что 2-этил-3 метил гидроксипиридина сукцинат повышает чувствительность тканей к действию инсулина путем стимулирования прямого окисления глюкозы в пентозофосфатном шунте, снижая тем самым глюкозотоксичность в отношении к транспортерам глюкозы, инсулиновым рецепторам и ферментам [61]. Кроме того, ЭМОПС эффективно модифицирует функциональную активность эритроцитов, повышая их способность к утилизации глюкозы [132].

В нашем исследовании выявлено благоприятное влияние цитопротекторов на состояние липидного обмена. Отмечено достоверное снижение уровня ТГ крови у пациентов, принимавших дополнительно к базисной терапии мельдоний на 26,9% ($p < 0,05$) и на 25,9% ($p < 0,05$) - ЭМОПС. Обращает на себя внимание, что спектр гиполипидемического действия ЭМОПС был более широк: отмечено статистически значимое снижение содержания ХС ЛПНП (Δ ,% - 5,84), что сопровождалось достоверным снижением индекса атерогенности (Δ ,% -8,01). Полученные нами результаты оказались весьма интересны, так как дают возможность дополнительной коррекции нарушений липидного обмена с использованием цитопротекторов у пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2 типа. Следует отметить, что при анализе взаимосвязи показателей липидного обмена и показателей синдрома симпатической дисрегуляции по данным ВСР после использования мельдония в составе комбинированного лечения выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между соотношением LF/HF и уров-

нем ТГ ($r=-0,46$, $p<0,05$), а также низкочастотной составляющей LF и содержанием общего холестерина ($r=0,4$, $p<0,05$), холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,32$, $p<0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r=0,38$, $p<0,05$), триглицеридов ($r=0,33$, $p<0,05$), индексом атерогенности ($r=0,45$, $p<0,05$). В то же время уменьшение степени выраженности дислипидемии у больных с ХСН и СД 2 типа на фоне приема ЭМОПС сопровождалось изменениями структурно – функциональных показателей сердца, что проявилось корреляционными связями между ОХС и КДР ЛЖ ($r= -0,51$; $p<0,05$) и КСР ЛЖ ($r= -0,46$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r= -0,41$; $p<0,05$), ФВ ЛЖ ($r= 0,4$; $p<0,05$), а также ХС ЛПНП и КСР ($r= -0,43$; $p<0,05$).

Оценка влияния цитопротекторов в составе комбинированной терапии больных с ХСН и СД 2 типа на показатели синдрома хронического системного воспаления выявили, что их влияние на уровень СРБ было сопоставимым (Δ , % - 40,7 и Δ , %-52,2 соответственно). Обращает на себя внимание, что снижение содержания СРБ у больных, принимающих ЭМОПС в составе комбинированной терапии сопровождалось улучшением гликемии натощак ($r= 0,5$; $p<0,05$), степени выраженности ИР по данным содержания базального инсулина и индексу НОМА ($r= 0,46$; $p <0,05$ и $r= 0,54$; $p<0,05$ соответственно). В то время как по мере снижения уровня СРБ у пациентов, принимающих мельдоний, отмечалось улучшение функционального состояния почек, что проявлялось достоверной корреляционной связью СРБ и СКФ ($r=0,32$, $p<0,05$), СРБ и МАУ ($r=0,53$, $p<0,05$).

В группе пациентов, принимающих мельдоний, отмечено статистически значимое снижение содержания ИЛ - 1 β (Δ ,% -50%), ФНО – α (Δ ,% -30,5%), появилась тенденция к уменьшению содержания ИЛ – 6. Прием ЭМОПС сопровождался достоверным снижением только ФНО – α (Δ ,% -32,73). Таким образом, включение мельдония в терапию ХСН у больных с СД 2 типа сопровождалось более выраженным влиянием на проявление системного воспаления.

Данные проведенного исследования свидетельствуют о возможности дополнительного патогенетически оправданного использования препаратов цито-

протекторного действия - парциального ингибитора окисления свободных жирных кислот мельдония и прямого стимулятора окисления глюкозы 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцината при их использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена, что сопровождается дополнительными клиническими, органопротективными эффектами и опосредовано и их способностью влиять на выраженность показателей синдромов липотоксичности, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления, симпатической дисрегуляции.

На основании сравнительного анализа эффективности этих препаратов в двух группах пациентов выработан алгоритм их назначения (рис. 6.1.).

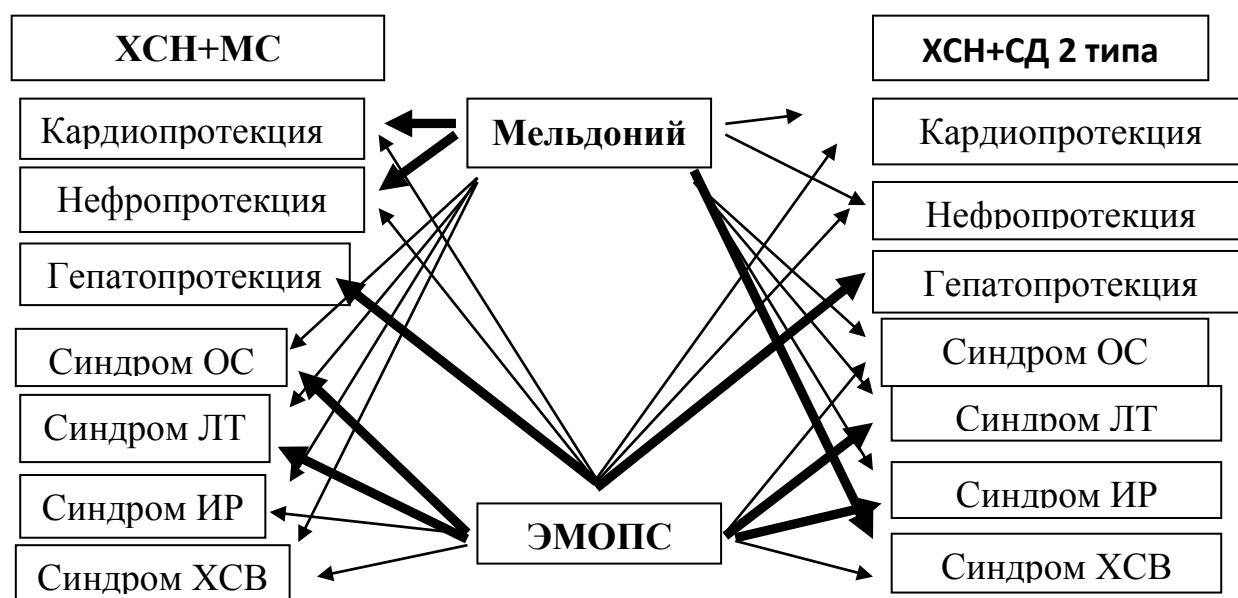


Рис. 6.1. Алгоритм назначения мельдония и ЭМОПС у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа.

При сочетании ХСН и МС мельдоний проявляет более выраженный протективный эффект в отношении процессов ремоделирования сердца, оказывает большее влияние на регресс альбуминурии, тогда как 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцинат обладает гепатопротекторными свойствами, более значимым антиоксидантным и липидснижающим воздействием.

При сочетании ХСН и СД 2 типа мексикор, наряду со значимым гепатопротективным влиянием проявляет более выраженные метаболические эффекты в

отношении углеводного и липидного обмена, синдрома инсулинорезистентности, тогда как мельдоний, при сопоставимом с мексикором кардио – и нефропротекторном воздействии, лучше подавляет процессы хронического системного воспаления.

ВЫВОДЫ

1. В группе больных ХСН и нарушениями углеводного обмена (МС с НУО и СД 2 типа), по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при сопоставимом ФК ХСН, достоверно чаще диагностируется гипертрофия левого желудочка (69% и 72% vs 24%). Наиболее взаимосвязанными с развитием гипертрофии ЛЖ по показателю ИММ ЛЖ в группе пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена обладают показатели синдрома кардиальной симпатической дисрегуляции (SDNN_c, LF_c, VLF_л, LF/HF_л), уровень глюкозы натощак, индекс НОМА, уровень МДА, ТГ, показатели МАУ и индекс стеатоза печени.

2. У пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена, по сравнению с пациентами с изолированной ХСН при сопоставимом ФК ХСН, преобладают неблагоприятные типы ремоделирования: эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ, а в группе с ХСН и СД 2 типа достоверно реже регистрируются пациенты с нормальной геометрией левого желудочка (5,7% vs 14%). ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ в группах пациентов с ХСН и МС с НУО и СД 2 типа чаще встречалась у пациентов с клинически сниженной СКФ (<60мл/мин/1,73м²) и истощенным ФПР, высокими показателями альбуминурии. Кроме того, ЭГ и КГ ЛЖ в группах больных с ХСН и МС с НУО и СД 2 типа чаще встречались у пациентов с повышенным с уровнем ГГТП, АСТ и АЛТ, высоким индексом стеатоза печени.

3. В группах пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена по сравнению с изолированной ХСН достоверно чаще встречаются все стадии диастолической дисфункции (36,6%; 60%; 3,3% - I, II, III стадии соответственно у больных с ХСН и СД 2 типа vs 86,7% и 13,3% - I и II стадии соответственно у пациентов с «изолированной» ХСН). Статически значимые корреляции были найдены между числом компонентов МС и стадией ДД. Частота встречаемости той или иной стадии ДД ЛЖ у пациентов с ХСН и СД статистически значимо зави-

села от наличия АКН, коррелировала с выраженностью синдромов окислительного стресса, хронического системного воспаления, показателями СКФ и МАУ, уровнем ГГТП.

4. У больных ХСН в сочетании с СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН, так и ХСН и МС формируются более существенные изменения функции почек. Выявлена более высокая распространенность гиперкреатинемии (30,8% vs 19%, 21% и 6,7% при ХСН и МС без НУО, ХСН и МС с НУО и «изолированной» ХСН соответственно). Доля больных с клинически значимым снижением СКФ нарастала пропорционально утяжелению нарушений углеводного обмена (24%; 42% и 74,8% в I-й, II-й и III-й группах соответственно vs 20% в IV-й группе), коррелируя с ФК ХСН, показателями синдромов инсулинорезистентности, липотоксичности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, кардиального вегетативной дисфункции. Клинически значимое снижения СКФ в группе пациентов с ХСН с нарушениями углеводного обмена наиболее тесно взаимосвязано с показателями оценки variability сердечного ритма ($SI_{л}$, TPc, LF/HF_c, IC_л); уровня глюкозы крови натощак, индекса НОМА, индексом атерогенности, активности каталазы и супероксиддисмутазы, ГГТП и индексом стеатоза печени.

5. Альбуминурия свыше 100 мг/сутки встречалась в 100% случаев у пациентов с ХСН и СД vs 53% у больных с ХСН и МС без НУО, 57%- ХСН и МС с НУО и 36% в группе ХСН. Уровень альбуминурии во всех группах с ХСН и МС коррелировал с показателями синдромов метаболических нарушений и кардиальной симпатической регуляции. Наиболее тесно взаимосвязаны с развитием альбуминурии в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена показатели оценки variability сердечного ритма ($SI_{л}$, TP, HF, LF, VLF, LF/HF, IC_л); уровнями глюкозы, индексом НОМА, липидного профиля (ОХС, ТГ, ХСЛНП, ХСЛВП, ХС ЛПОНП, ИА); окислительного стресса (МДА, Кат), индексом стеатоза и активностью ЩФ.

6. У пациентов с ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами с ХСН как с МС, так и изолированной ХСН определяется достоверно более высокая частота

встречаемости гиперферментемии ГГТП (26,7% vs по 4% и 0% соответственно), АСТ (20% vs по 4% и 1% соответственно), АЛТ (25% vs по 8% и 2% соответственно), а также более высокий индекс стеатоза печени. Уровень ферментемии ГГТП, АСТ, АЛТ в группе больных с ХСН и СД коррелировал с показателями структурно – функционального состояния сердца и почек. Наиболее тесно взаимосвязанными с индексом стеатоза печени в группе ХСН и нарушениями углеводного обмена явились показатели оценки вариабельности сердечного ритма (SI_c , $TP_{л}$, $LF_{л}$, $LF/HF_{л}$); глюкозы крови натощак, показателями липидного профиля (ОХС, ТГ, ХСЛНП, ИА, ХС ЛПОНП), окислительного стресса (МДА, Кат).

7. В группе больных с ХСН и МС с НУО и СД 2 типа по сравнению с «изолированной» ХСН наблюдается формирование более атерогенных дислипидемий - IIa, IIb и III тип типа, статистически более выраженные проявления синдромов инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического системного воспаления, максимально выраженные в группе пациентов с СД 2 типа.

8. Патогенетические особенности ХСН ишемического генеза у больных с ХСН и нарушениями углеводного обмена определяются такими дискриминационными признаками как выраженность альбуминурии, уровень глюкозы крови натощак, а также показатели спектрального частотного анализа вариабельности сердечного ритма TP и HF и индекс напряжения регуляторных систем SI. Важное дискриминационное значение имеет показатель выраженности процессов перекисного окисления липидов – МДА, индекс стеатоза печени, уровень креатинина и СКФ, степень выраженности инсулинорезистентности.

9. 16- ти недельная терапия мельдонием и 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридином сукцинатом в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и МС и ХСН и СД 2 типа статистически значимо улучшает клиническое состояние пациентов (увеличение толерантности к физическим нагрузкам по результатам ТШХ), структурно – функциональные показатели сердца (увеличивает ФВ ЛЖ, отмечен рост доли больных с НГ ЛЖ и улучшение показателей ДД), почек (в отличие от базисного лечения, приводит к достоверному росту СКФ, уменьшению частоты обнаружения у больных истощённого ФПР, сниженной СКФ и экскре-

ции альбумина с мочой). 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридин сукцинат (но не мельдоний) обладает гепатопротекторными свойствами при его применении как у больных с ХСН и МС, так ХСН и СД 2 типа, что сопровождается статистически значимым снижением уровня ферментов ГГТП, АСТ, АЛТ и индекса стеатоза печени.

10. В комплексное лечение пациентов с ХСН и МС и ХСН и СД 2 типа в сочетании с базисной терапией ХСН необходимо включать 16 ти недельный прием 1000 мг /сутки мельдония или 400 мг в сутки 2-этил-6-метил-3- оксипиридина сукцината как патогенетически целесообразную.

11. Применение мельдония и 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцината у больных с ХСН и МС и ХСН и СД 2 типа оказывает дополнительное патогенетически необходимое липидснижающее действие, достоверно снижая уровень ТГ и ХС ЛПНП, уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности, окислительного стресса и хронического системного воспаления. Улучшение показателей метаболизма и уменьшение выраженности гиперсимпатикотонии на фоне приема цитопротекторов сопровождалось улучшением функционального состояния органов – мишеней.

12. При ХСН и МС мельдоний проявляет более выраженный протективный эффект в отношении процессов ремоделирования сердца, оказывает большее влияние на регресс альбуминурии, тогда как 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцинат обладает гепатопротекторными свойствами, более значимым антиоксидантным и липидснижающим воздействием. При ХСН и СД 2 типа 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинат, наряду со значимым гепатопротективным влиянием, проявляет более выраженные метаболические эффекты в отношении углеводного и липидного обмена, синдрома инсулинорезистентности, тогда как мельдоний, при сопоставимом с 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинатом, кардио – и нефропротекторном воздействии, лучше подавляет процессы хронического системного воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХСН и МС и ХСН и СД 2 типа с целью ранней диагностики изменений структурно – функционального состояния сердца, печени, функционального состояния почек показано проведение эхокардиографического исследования, оценка показателей variability ритма сердца, ультразвукового исследования печени и определения функционального статуса почек (СКФ и альбуминурия), печени (АСТ, АЛТ, ГГТП, расчет индекса стеатоза печени).

2. Для прогнозирования развития поражения органов – мишеней у больных с ХСН и МС и ХСН и СД 2 типа необходима оценка липидного профиля, определение индекса НОМА, маркеров хронического системного воспаления (СРБ, интерлейкина – 1- β , интерлейкина – 6 и фактора некроза опухоли α) и показателей окислительного стресса (уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов).

3. Назначение мельдония и 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцината должно носить дифференцированный характер. При ХСН и МС мельдоний проявляет более выраженный протективный эффект в отношении процессов ремоделирования сердца, оказывает большее влияние на регресс альбуминурии, тогда как 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцинат обладает гепатопротекторными свойствами. При ХСН и СД 2 типа 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцинат, наряду со значимым гепатопротективным влиянием, оказывает сопоставимое с мельдонием кардио – и нефропротективное действие.

4. При ХСН и МС 2-этил-6 метил-3 оксипиридина сукцинат оказывает более значимое антиоксидантное и липидснижающее воздействие, а при ХСН и СД 2 типа проявляет более выраженные метаболические эффекты в отношении углеводного и липидного обмена, синдрома инсулинорезистентности, тогда как мельдоний, лучше подавляет процессы хронического системного воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамкин, Д.В. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлекторных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда /Д.В. Абрамкин, И.С. Явелов, Н.А. Грацианский // Кардиология. - № 9.- 2004.- С. 34-41.
2. Алишева, Е.К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е.К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто //Артериальная гипертензия. -2002. - №1. – С. 29–33.
3. Аметов, А.С. Ожирение и сердечно – сосудистые заболевания / А.С. Аметов А.С., Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская //Терапевтический архив. - 2001. – 8. – С.66-69.
4. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2 /З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев [и др.] //Фарматека 2005; 12: 68-71.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.- Москва.- 2013.- 118 с.
6. Арборишвили, Г.Н. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Г.Н. Арборишвили, Я.А. Орлова, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - Т.4., №4.- прил.: С.361.
7. Арутюнов, Г.П. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда / Г.П. Арутюнов, Д.В. Дмитриев, А.С. Мелентьев //Клиническая геронтология. - 1996. - № 1. – С.3–7.
8. Арутюнов, Г.П. Гиперфльтрация и метаболический синдром / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Системные гипертензии. -2009. -№1. – С.66-70.
9. Баевский, Р.М. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических

систем (анализ «коротких» записей) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др.- М., 2001. – 48 с.

10. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев //М. – Медиа Медика. – 2000. – 266 с.

11. Беленков, Ю. Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность.- Т.3, №1.- 2002.- С. 7-11.

12. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с

13. Бойцов, С.А. Связь основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и выраженностью абдоминального ожирения у мужчин / С.А.Бойцов, А.В.Голощапов // Артериальная гипертензия. – 2003. - №9 (2). – С. 47-54.

14. 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 [и др.] // Журнал сердечная недостаточность .- 2004.- Т.5, №1.-С.4–7.

15. Веверис, М.М. Исследование антиаритмической активности милдроната /М.М. Веверис, Х.З. Цируле //Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – Рига: Зинатне. - 1991 . - № 19. –С.23- 29.

16. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин //Терапевтический архив. - 2000. - №4. – С. 77 - 80.

17. Виноградов, А.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда / А.В. Виноградов, Г.П. Арутюнов, Д.П. Дмитриев //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – 1991. - №18. – С.135-139.

18. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью /В.В. Савельева, В.П. Михин,

Т.А.Николенко, А.В.Харченко //Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2006. - №1. – С.64 -71.

19. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда / В.А. Люсов, В.И. Савчук, В.А. Дудаев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – 1991. - №19. – С.153–158.

20. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации печени в эксперименте /Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных [и др.] // Хирургия. - 2001. - № 1. – С. 56-50.

21. Возможность применения милдроната в лечении больных с диабетической периферической сенсомоторной нейропатией / М.Е. Стаценко, Л.В. Полетаева, С.В.Туркина, Г.П. Дудченко //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2009. - №1(29). – С. 39-42.

22. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом /М.Е.Стаценко, Е.Д. Евтерева, С.В. Туркина [и др.] //Consilium Medicum (кардиология). – 2010. - №12(10). – С.76-82.

23. Гейченко, В.П. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиц // Медицина неотложных состояний. - 2007. - №1(8). – С.73–78.

24. Гилеревский, С.Р. 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.

25. Голоколенова, Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. - 1991. - № 19. – С. 159–163.

26. Гордеев, И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г. Гордеев, Е.Е. Лу-

чинкина, В.А. Люсов // Российский кардиологический журнал. - 2009. - №1 (75). – С.31-37.

27. Гордеев, И.Г. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната / И.Г. Гордеев, Е.Е. Лучинкина, С.В. Хегай // Российский кардиологический журнал. - 2009. - №2(76). - С.54-58.

28. Дамулин, И.В. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клиническое электрофизиологическое исследование / И.В. Дамулин, Н.Н. Коберская, Л.М. Антоненко // Неврол. журн. – 2006. - №. 4. – С. 45-50.

29. Данилова, О.Г. Особенности формирования окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда и возможности его коррекции периндоприлом: автореф. дисс. к.м.н.: 14.00.05. – Москва, 2006. - 23с.

30. Дедов, И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. – С. 12-15.

31. Дедов, И.И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце. - 2004. - №3(1). – С.5-8.

32. Дедов, И.И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс: / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин., Г.Г. Мамаева // Пособие для врачей.- М., 2003.- 86 с.

33. Дзерве, В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. - 2010р. - №7 (236).

34. Дзерве, В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // Ліки України . – 2010 . - № 8 (144). – С. 99-101.

35. Диагностика и лечение стабильной стенокардии / Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008 . - №7(6), Приложение 4. – 37с.

36. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и ВНОК (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. –Т. 7., №6. –32с.
37. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2009. –Т.8. -№6. – 46 с.
38. Диагностика и лечение метаболического синдрома / Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. –Т.8., №6. – 28 с.
39. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. / В.П. Михин, В.Г. Шарова, О.Н.Зуева [и др]. //Поликлиника. - 2008.-№ 5.- С.52-55.
40. Драпкина, О.М. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? / О.М. Драпкина, В.И Смирин, В.Т. Ивашкин //Фарматека. - 2010. – № 15. – с.61-65.
41. Закирова, А.Н. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда / А.Н. Закирова, А.Р. Мухаметрахимова, Н.Э. Закирова //Журнал Сердечная недостаточность. – 2005. - №6(4). – С.162-165.
42. Закирова, А.Н. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН / А.Н. Закирова, Р.Р. Габидуллин, Н.Э.Закирова //Сердечная недостаточность. - 2006. - № 7. – С. 1.
43. Иванов, С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С.Г. Иванов, М.Ю.Ситникова, Е.В. Шляхто Е.В. //Кардиология СНГ. - 2006. - №4. – С. 267-270.
44. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова // Рус. мед. журнал. - 2000. - №2. – С. 41–45.

45. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом / М.В. Балуда, В.В. Викентьев, В.М. Фомина [и др.] //Российский кардиологический журнал. - 2007. - № 6.- С.48-51.
46. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н.Беленков, Д. Фукс //Кардиология. - 1999. - №3. – С. 66-73.
47. Инжутова, А.И. Миокардиальные цитопротекторы оказывают антиапоптотический эффект на эндотелиоциты сосудистой стенки. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - № 8.- С.29-32.
48. Инчина, В.И. Ангиопротекторная активность комбинации этилметилгидроксипиридин сукцината (мексикора) с актовегином при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей /В.И. Инчина, В.И., Е.В. Кокорева, М.Ю. Морозов, Л.Д.Смирнов //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - N 2. - С.58-62.
49. Исследование эндотелио- и кардипротективных свойств препарата «Кардионат» при моделировании L - Name – индуцированного дефицита оксида азота / М.В. Корокин, Е.В. Артюшкова, М. В. Покровский [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2007. №3. – С.5-9.
50. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» на ADMA – подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы /Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, М.В Корокин [и др.] //International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). - 2009. - Т.11, № 1. – С. 66-67.
51. Казакова, Л.В. Роль диабетической нефропатии в прогрессирующем поражении миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Л.В. Казакова, Е.Ф. Лукушкина, Л.Г.Стронгин //Сахарный диабет. - 2009. - № 3. – С. 43-48.
52. Калвиньш, И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. – Рига, 2002. - 39 с.

53. Камышников, В.С. Система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита организма» // Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: Т.2. – 2-е изд. – Минск, 2003. – С. 195-211.
54. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Терапевтический архив. -2004. –№6. –С. 39-46.
55. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, Н.С. Иваншина Н.С. [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т.51,№3. – С.11-17.
56. Карпов, Р. С. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский //Кардиология. - 2000. - №6. – с. 69–74.
57. Кинзерская, М.Л. Клинико-функциональные взаимосвязи ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени и печеночного кровотока при хронической сердечной недостаточности: автореф. дисс. канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2008 – 46 с.
58. Кирячков, Ю.Ю. Компьютерный анализ variability сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение / Ю.Ю.Кирячков, Я.М.Хмелевский, Е.В.Воронцова // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 2. - С. 56-62.
59. Киселев, А.Р., Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде / А.Р. Киселев, В.А. Шварц, О.М. Посненкова //Consilium Medicum. - 2010. - №12 (5). – С. 94-98.
60. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. Учебное пособие для врачей / А.А.Кишкун - М.: Гэотар-Медиа. -2007. – 800 с.
61. 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.

62. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп /И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Поспелова [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2010. - № 3. -С. 45-51.
63. Клинические рекомендации «Эндокринология» / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2008. – 304 с.
64. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах / М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, М.А. Домашенко [и др.] //Российский кардиологический журнал. - 2009. - №4 (78). – с.55-63.
65. Кожока, Т.Г. Субстраты энергетического обмена /Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки - Москва, 2007. - С. 95–97.
66. Кузнецов, Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиции изменения его геометрии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца // Журнал Сердечная недостаточность.- Т.3, №6.- 2002.- С. 292-294.
67. Кузнецова, А.В. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 / А. В. Кузнецова, А.Т. Тепляков //Фарматека. - 2007. - №3. – С. 81-84.
68. Кузнецова, А.В. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.В. Кузнецова, А.Т. Тепляков // Русский медицинский журнал. -2009. -№17 (4). –С. 216-218.
69. Кузьмин, О.Б. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. – М.: Мед., 2003. – 152с.
70. Лукьянова, Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях. – СПб., 2004. – С.36-37.

71. Лунина, Е.Ю. Диагностическая ценность спектрального анализа вариабельности сердечного ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа / Е.Ю. Лунина, И.С. Петрухин // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3(95). – С.42-46.
72. Мамедов, М.Н. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.Н. Мамедов, А.М. Ольферев, А.Н. Бритов, Р.Г. Оганов // Рос. кардиол. журнал. - 2000. - №1. - С.44-47.
73. Мартынов, А.И. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -блокаторов / А.И. Мартынов, Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, П.В. Крикунов // Кардиология.- №3.- 2001.- С. 79 – 83.
74. Мельниченко, Г.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно - сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В.Маевская //РЖГГК. - 2012. - №21(2). - С45-53.
75. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, В.П. Михин [и др.] //Агрокурорт. - 2005. - № 2(20) - С. 13–20.
76. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М.Михайлов // Иваново. - 2002. - 290с.
77. Михин, В.П. Эффективность кардиоцитопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / В.П. Михин, В.В.Савелтеева, Т.В.Григорьева //Медицинский академический журнал. - 2006. - № 1(7). – С.24-27.
78. Михин, В.П. Эффективность кардиоцитопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / В.П. Михин, В.В.Савельева, Т.В. Григорьева // Медицинский кардиологический журнал. - 2009. -№1. –С. 49-56.
79. Михин, В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. - 2011. - №1. – с.21-28.

80. Мкртчян, В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие / В.Р. Мкртчян / - М.: МЗ.-России, 2003. – 24 с.
81. Насонов, Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза //Тер. Архив. - 2002. - № 5. – ЧС.80-85.
82. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) /Сердечная недостаточность.- 2009. - N.10 (2) (52). – С.64–106
83. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната / З.А.Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова Т.Н. // Фарматека. - 2005. - №13. – С. 99–104.
84. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца / А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, В.Ю. Полумисков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 3.,Ч. 1. - С. 10–16.
85. Овчинников, А.Г. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. -2000. -№2. -С.66-70.
86. Оганов, Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России / Р.г. Оганов, Г.Я. Масленникова //Сердце. – 2003. - №2(2). – с.58 – 61.
87. Окислительный стресс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 и пациентов с хронической сердечной недостаточностью без нарушений углеводного обмена /Н.Е. Арзамасцева, Ю.В. Лапина, Ф.Т.Агеев [и др.] //Конференция "Сердечная недостаточность 2005". - Москва (2005). – С. 58-59.
88. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа / Н.Е.Арзамасцева, В.З.Ланкин, Г.Г. Коновалова [и др.]

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007.-Т.143, № 2. – С.166 -170.

89. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю.В.Беленков, Е.В.Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] //Kardiol serdečno-sosud hir. - 2009. - №. 1. – С.4.

90. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике. / М.Н. Михайлова, И.П.Красильникова, М.А.Костромина, В.Г. Пустозеров //Справочник поликлинического врача. - 2009. - №. 9. – С. 20-21.

91. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и ХСН /Ю.А. Васюк, А.А. Козина, Е.Н. Ющук [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность.- 2003. - Т.4, №2.- С. 79 – 80.

92. Панченко, Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет - коварный тандем //Сердце. - 2004. - №3(1). – С. 9-12.

93. Пархоменко, А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца //Укр. мед. Часопис. - 2001. - №3. – С.5-11.

94. Патент на изобретение № 2402325 «Способ лечения нейрососудистых осложнений сахарного диабета» / М.Е. Стаценко, А.Ф.Апухтин, Л.В. Полетаева; заявитель и патентообладатель Волгоградский госудаоственный медицинский университет. - 2010. - 4с.

95. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН) / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, Ф.Т Агеев [и др.] //Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. - №3(4). – с.17-18.

96. Первые результаты научного эпидемиологического исследования – ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по Обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] //Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003. - №4(3). – С.116 – 121.

97. Посненкова, О.М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде / О.М. Посненкова, А.Р.Киселев, В.А. Шварц // *Consilium medicum*. - 2010.-№ 5.-С.94-98.
98. Приказ № 229 от 22 ноября 2004 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным стенокардией».
99. Приказ № 230 от 22 ноября 2004 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда».
100. Приказ № 582 от 2 августа 2006 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда».
101. Приказ № 671 от 25 сентября 2006 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стенокардией (грудной жабой)».
102. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике / С.Н. Сальников, С.Н. Буторов, В.Н. Бугаев // *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: научные труды*. - ЦКБ МПС РФ. – 2002. – Т.6. – С.474–486.
103. Применение цитопротектора мексикора при остром коронарном синдроме / В.П. Михин, Ю.В. Алименко, Е.Н. Богословская, Е.А.Рослякова // *Медицинский совет* – 2010ю - № 11-12: 21-24.
104. Применение субстратов энергетического метаболизма при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально – клинические исследования) / М.Г Романцов, Д.С. Суханов, Ю.А. Петров [и др.] // *Медицинские науки*. – 2011. - № 3. - С.131-141.
105. Ребров, А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. / А.П. Ребров, И.В. Воскобой. // *Тер. Арх.* - 2004. - №76(1). – С.78-82.
106. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением /Е.А. Сагинова, М.Г. Галлямов, М.М. Северова [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2011. - №6. – С. 47-53.

107. Савельева, В.В. Влияние Мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки / В.В.Савельева, В.П.Михин, Т.А.Николленко [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. - 2006. - №5. - С.143-147.
108. Сапожникова, И.Е. Особенности ремоделирования миокарда при сочетании сахарного диабета 2 типа с артериальной гипертензией / И.Е. Сапожникова, А.К. Тарловский, А.А. Соболев // Вестник РГМУ.- 2005. - №3 (4).- .- С. 24.
109. Семенкова, Г.Г. Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов / Г.Г. Семенкова, Л.В. Кокорева // Российский кардиологический журнал. - 2007. - № 2(64). – С. 77-82.
110. Соколов Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов - М. Медицина, 2002.- 415 с.
111. Стальная, И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили/ - Современные методы в биохимии. Под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.
112. Сторожаков Г.И. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. /Г.И. Сторожаков, О.А. Эттингер //Сердечная недостаточность. - 2005. - №1. – С. 28-32.
113. Сторожаков, Г.И. Основные направления в лечении больных хронической сердечной недостаточностью / Сторожаков, Г.И., Г.Е.Гендлин – Москва, Миклош, 2008. – 312с.
114. 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.
115. Стронгин, А.Г. Прогностическое значение автономной кардиальной нейропатии у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хрониче-

ской сердечной недостаточности. / А.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка //Кардиология. - 2010. – Т.5,№ 2. – С. 26-29.

116. Сукманова, И.А., Яхонтов Д.А. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической ХСН у пациентов различных возрастных групп. / И.А. Сукманова, Д.А.Яхонтов //Российский кардиологический журнал - 2009ю - № 4. – С. 22-27.

117. Суслина, З.А. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / З.А. Суслина, Т.Н. Федорова, М.Ю.Максимова. //Экспериментальная и клиническая фармакология . – 2005. - №66 (3). - С.32-35.

118. Суслина, З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната /З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова //Врач . – 2007. - № 4. – С. 3-7.

119. Сыркин, А.Л. Антиишемические препараты метаболического действия / А.Л. Сыркин, А.В. Добровольский // Consilium Medicum. – 2002. - № 4(11). – С. 572-575.

120. Тепляков, А.Т. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка / А.Т. Тепляков, Т.В. Санкевич, Т.А. Степачева // Бюллетень СО РАМН. -2005. -№4. – С. 15-21.

121. Терещенко, С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и её роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2000.- №2.-С.61-65.

122. Ткачева, О.Н. Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей / О.Н/ Ткачева, А.Л. Верткин. - Москва: ГОЭТАР - Медиа, 2009 -176 с.

123. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existingTherapy). /Е.А. Жарова, В.К. Лепяхин, С.Б. Фитилев [и др.] // Сердце. - 2002. - № 1 (2). – С. 6-11.

124. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) /Ю.И. Губский [и др.] //Журнал АМН України 2008; 814(7): 49—54.
125. Тюриков, П.Ю. Оценка клинико - метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения // Вестн. СПбГМА им. И.И.Мечникова. - 2004. - №3. – С.57-59.
126. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научным обществом нефрологов России // Приложение 3 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". -№ 7(6). – 2008. - 41с.
127. Харченко, Е.П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах // Терапевтический архив. – 2013. - № 1. – С. 85- 91.
128. Хлебодаров, Ф.Е. Влияние милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин //Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. – 2009. - №2.-С. 125-129.
129. Хлебодаров, Ф.Е.. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Российский кардиологический журнал. – 2009. -№5. – С. 46-50.
130. Хлебодаров, Ф.Е. Влияние кардиоцитопротективной терапии на суточный профиль артериального давления и ремоделирование сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью. / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин //Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2011. - № 1. –С.115-112.
131. Цыпленкова, В.Г. Дедифференцировка, «гибернация» и апоптоз кардиомиоцитов – возможные факторы прогрессирования диабетической кардиомиопатии // Архив патологии – 2009. - № 4. – С. 30-33.
132. Чернов, С.А.Влияние мексикора на агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, гемодинамику и клиническое течение ишемической болезни сердца / С.А.

Чернов, Н.В. Соколянский, Д.Н. Казанцев, В.А. Пролубщиков //Клиническая медицина. - 2006. - № 10. - С.59-62.

133. Шахнович, Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал.- 2001.- №.9.- С. 12-15.

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

135. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? /Н.Ф. Сорока, О.В. Ласкина, А.М. Борис [и др.] // Рецепт. - 2000. - № 5. – С.131-134.

136. Эффективность Мексикора в профилактике негативных последствий реперфузии при тромболитической терапии инфаркта миокарда / Г.А. Бояринов, А.А. Усанова, И.М. Котлов [и др.] // Медицинский совет. – 2009. - №4. – С.4.

137. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии / А.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков [и др.] // Терапевт. архив. - 2004. - Т. 76, № 4. - С. 60–65.

138. Эффективность применения Кардионата и Предуктала МВ для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения / А.Ю. Ладыгин, В.П. Михин, А.В.Ушкалов [и др.]: Международный Конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: тезисы докладов. - Тюмень, 19–21 мая 2010 г. – С.65.

139. A breaker of advanced glycation end products attenuates / R. Candido [et al.] //Circ Res.- 2003.- N.92.-P.785-792.

140. Abnormal cardiac function in diabetics with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease / B. Zol, J. Kahn, J. Juni, A.I. Vinik //J Clin Endocrinol Metab. – 1986. -N 63. – P. 208-214.

141. Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus / M.K. Piya [et al.] // *Metabolism* . – 2011. – V.60, N 8. – P.1115-1521.
142. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes / C. Meyer [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2004. – V. 287, N 6. – P.1049-1056.
143. A critical role for PPARalpha mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content / B.N. Finck [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – N 100. – P. 1226–1231.
144. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina / R.J. Gibbons [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 1999. -N 33. – P. 2092–2197.
145. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation / T.Melchior [et al.] // *Eur Heart J.* - 2000. – N 21. – P.1937-1943.
146. Accumulation of triglycerides in the proximal tubule of the kidney in diabetic coma / H. Nielsen [et al.] // *Pathology.* – 2003. N. 35. – P. 305–310.
147. A prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction / S.H. Poulsen, J.E. Møller, B. Norager, K. Egstrup // *Cardiology* . – 2001. – N. 95 (4). – P.190–197.
148. Adenosine A_{2B} Receptor-mediated VEGF Induction Promotes Diabetic Glomerulopathy/ A.Cárdenas [et al.] // *Lab Invest.* – 2013. – V.93(1). – P. 135-144.
149. Adipose differentiation-related protein and regulators of lipid homeostasis identified by gene expression profiling in the murine db/db diabetic kidney / R.Mishra [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. - N. 286. – P. 913–921.
150. Advanced glycation end products induce tubular epithelial-myofibroblast transition through the RAGE-ERK1/2 MAP kinase signaling pathway / J.H Li. [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – V. 164, N 4. –P. 1389–1397.

151. Advanced glycation end products regulate extracellular matrix protein and protease expression by human glomerular mesangial cells / J. Berrou [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2009.-.N. 23 (4).-P. 513–520.
152. Alterations in the diabetic myocardial proteome coupled with increased myocardial oxidative stress underlies diabetic cardiomyopathy / M. Hamblin [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2007. – V. 42, N 4. – P. 884-895.
153. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice / D.D. Belke [et al.] // *Am J Physiol.*-. 2000.-. N.279.-.P.1104–1113.
154. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease / *N Engl J Med.* - 2002. - №.346. - P1221–1231.
155. Anti-LOX-1 therapy in rats with diabetes and dyslipidemia: ablation of renal vascular and epithelial manifestations / J.H. Dominguez [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – N 294. – P. 110-119.
156. Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Attenuates Left Ventricular Remodeling and Failure After Experimental Myocardial Infarction / S. Hayashidani [et al.] // *Circulation.* - 2003. –N 108. –P. 2134–2140.
157. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH / V. Ratziu [et al.] //EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. – Program and Abstracts. – P. 29.
158. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / Y.M. Lee [et al.] // *Hepatol Int.* – 2008. -N 2. –P. 196-201.
159. Arnold, J.M. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / J.M.Arnold, S.Yusuf, J.Young et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. - № 9. – P. 1284-1290.
160. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients / M. Nishimura [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – V. 19, N 10. – P.2532-2538.

161. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes / Julian W. Sacre [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img.* - 2010. - N 3. – P.1207-1215.
162. Association between Cardiac Autonomic Function, Oxidative Stress and Inflammatory Response in Impaired Fasting Glucose Subjects: Cross-Sectional Study / T. Ramkumar // *PLoS ONE.* – 2012. – V. 7, N 7. – P.41889 - 41889.
163. Association Between Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy in a Multi-Ethnic Population / K. Eguchi [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2008. – V. 101, N 12. – P. 1787–1791.
164. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men / J.M. Bruun [et al.] // *Eur J Endocrinol.* - 2003. - N.148.- P. 535-542.
165. Association of interleukin-6-174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients / A.Losito, K. Kalidas, S. Santoni, S. Jeffery // *Kidney Int.* - 2003. – N 64. – P. 616-622.
166. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk / K.T. Khaw [et al.] // *Intern Med.* – 2004. – N 141. – P.413–420.
167. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the third national health and nutrition examination survey / Li Chaoyang, S.Ford Earl, C. McGguire Lisa, Ali H. Mokdad // *Journal of epidemiology and community health.* - 2007. - V.61, N 1.- P. 67-73.
168. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity / J.G. Leichman [et al.] // *Am J Clin Nutr.* -2006 .- V.84, N.2 . – P. 336-341.
169. Autonomic neuropathy tests correlate with left ventricular mass and cardiac diastolic function in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus and without left ventricular hypertrophy. / J.S. Felício [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* - 2010. – V.15, N 1. – P.5-9.

170. Bagshaw, S. M. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz , N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. -№ 25. P. 1777–1784/
171. Baigent, C. Study of Heart and Renal Protection (SHARP) / Baigent, C., Landry M. // *Kidney Int Suppl.* – 2003. – N. 63. – P.207–S210.
172. Bauersachs, J., Schafer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / J. Bauersachs, A. Schafer // *Current vascular pharmacology.* - 2004. –N. 2. –P. 115-124.
173. Bell, D. S.H. Diabetic Cardiomyopathy // *Diabetes Care.*- 2003.-.N. 26.-.P. 2949-2951.
174. Bell, D.S. Heart failure. The frequent, forgotten, and other fatal complication of diabetes // *Diabet Care.*- 2003.-N. 26.-.P. 2433-2441.
175. Beta-Hydroxybutyrate inhibits myocardial fatty acid oxidation in vivo independent of changes in malonyl-CoA content / W.C .Stanley [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1626–H1631.
176. Beuers, U. Control of ketogenesis in the perfused rat liver by the sympathetic innervations / U.Beuers, K.Beckh, K. Jungermann // *Eur. J. Biochem.* -1986. – N.158. – P. 19-24.
177. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui Hodge [etaj.] // *J. Hepatology.* - 2004. - N 40. – P. 46-54.
178. Biochemical analysis and lipid peroxidation in liver ischemic preconditioning / E. Montalvo-Javé Eduardo [et al.] // *Cir. Cir.* - 2011. –N. 79. –P.120-127.
179. Blankestijn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* - 2004. – N. 19. – P. 1354-1357.
180. Blum, A. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure /A. Blum, H. Miller // *Annu Rev Med.* – 2001.-.N.52.-P.15–27.
181. Bobulescu, I.A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2010 . – V.19(4)// - P.393–402.

182. Borghi, C. Angiotensin-converting enzyme inhibition and cardiovascular prevention: more than twenty years of clinical success / C. Borghi, E. Cosentino, D. De Sanctis // *Ital Heart J Suppl.* – 2005.-. N.6(12). -. P.769-779.
183. Boudina, S. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes / S. Boudina, E.D. Abel // *Physiology (Bethesda).* – 2006.-N.21. – P.250–258.
184. Boudina, S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E.D. Abel // *Circulation.* – 2007 – N.115.-.P.3213–3223.
185. Bradbury, M.W. Cellular uptake of long chain free fatty acids: the structure and function of plasma membrane fatty acid binding protein / M.W. Bradbury, P.D. Berk // *Adv Mol Cell Biol.*-. 2004.-.N.33.-.P. 47–81.
186. Bradbury, M.W. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* -2006.-.N.290(2).-P.194-198.
187. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.*-. 2005.-.N.54.-.P.1615–1625.
188. Cai, L. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review / L. Cai, Y.J. Kang // *Cardiovasc Toxicol.* – 2001. - N. 1. – P.181–193.
189. Calorie restriction modulates renal expression of sterolregulatory element binding proteins, lipid accumulation, and age-related renal disease / T. Jiang [et al.] // *J Am SocNephrol.* - 2005. -N 16. –P.2385–2394.
190. Cardiac contractile dysfunction during acute hyperglycemia due to impairment of SERCA by polyol pathway-mediated oxidative stress / W. H. Tang [et al.] // *American Journal of Physiology.* - 2010. – V. 299, N 3.- P.643–653.
191. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice / C. Christoffersen [et al.] // *Endocrinology.* - 2003. - N. 144. – P.3483–3490.
192. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study / J. M. McGavock [et al.] // *Circulation* 2007. – V.116. – P.1170-1175.

193. Cardiac structure and function in the obese: a cardiovascular magnetic resonance imaging study / P.G. Danias, N.A.Tritos, M. Stuber [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2003. – Vol. 5. – P. 431-438.
194. Cardiorenal syndrome / C.Ronco [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – V. 52, N 19. – P.1527–1539.
195. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco [et al.] // *European Heart Journal* 2010. – V. 31, N 6. – P. 703–711.
196. Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Mediates Glucose Toxicity-Induced Cardiomyocyte Contractile Dysfunction. Hindawi Publishing Corporation / Rong-Huai Zhang [et al.] // *Experimental Diabetes Research.* – 2012. – V 2012. - Article ID 829758. - 11 pages/doi:10.1155/2012/829758.
197. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study / S.Volpato [et al.] // *Circulation.* - 2001. – N 103. – P.947-953.
198. Cardiovascular problems in cirrhotic patients / Z.Karasui, L. Ayşe, D.H. Van Thiel // *Turk J Gastroenterol.* - 2004. – V. 15, N 3. – P.126-132.
199. Cardiovascular Risk Factors, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Carotid Artery Intima-Media Thickness in an Adolescent Population in Southern Italy / Carmelo Antonio Caserta [et al] // *Am J Epidemiol.*- 2010. – N.171. – P.1195–1202.
200. Carreno, F.R. Liver denervation affects hepatocyte mitochondrial fatty acid transport capacity / F.R. Carreno, M.C. Seelaender // *Cell Biochem. Funct.* – 2009.- N.22. – P.9-17.
201. Chakraborty, J.B. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis / J.B. Chakraborty, F. Oakley, M.J. Walsh // *Int J Hepat .* – 2012. – V.2012. - Article ID 648915. - 10 p.
202. Chalasani, N. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis / N. Chalasani, M.A. Deeg, D.W. Crabb // *Am J Gastroenterol.* - 2004. - N.99. – P.1497–1502.

203. Chang, S.S. Albuminuria and diabetic nephropathy // *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2008. – N.5 Suppl 4. – P.974-79.
204. Chatterjee, Prabal K. Hepatic inflammation and insulin resistance in pre-diabetes – further evidence for the beneficial actions of PPAR-g agonists and a role for SOCS-3 modulation // *British Journal of Pharmacology.* - 2010. - V. 160. – P. 1889–1891.
205. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion / B. Vozarova [et al.] // *Obes Res.* - 2001.- N 9.- P. 414 – 417.
206. Clinical aspects of diabetic cardiomyopathy //E. Argüelles, H. Baptista e Silva, C.Weksler //*Arq Bras Cardiol.* – 1993.- V. 40(1). –P.9-13.
207. Combined inter-leukin 6 and soluble interleukin 6 receptor accelerates murine liver regeneration / M. Peters [et al.] // *Gastroenterology.* - 2000. - N.119. – P. 1663-1671.
208. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure / McKelvie R.S. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. - N 24. – P. 1727–1773.
209. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance / G. Poelzl [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2013. - V. 24, N 2.- P.177-182.
210. Cosson, S. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? / S. Cosson, J.P. Kevorkian // *Diabetes Metab.* - 2003. – N.29. – p.455-466.
211. Dagher, L. The hepatorenal syndrome / L. Dagher, K. Moore //*Gut.* - 2001. – N 49. – P. 729–737.
212. Dambrova, M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh //*Trends Cardiovasc Med.* - 2002. – V. 12, N 6. – P.275-279.
213. Dandona, P.Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease / P. Dandona, H. Ghanim, D. Brooks // *J Hypertens.* - 2007. – V. 25, N 4. – P. 731 -741.
214. Day, C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology.* - 2002. –N 16. – P. 663-678.

215. Davì, G. Lipid peroxidation in diabetes mellitus / G. Davì, A.Falco, C. Patrono // *Antioxid Redox Signal.*- 2005.- 7(1-2).-P.256-268.
216. DeFronzo, RA. Diabetes: pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Med Clin N Am.* - 2004. – N 88. – P.787-835.
217. de las Fuentes. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation / L. de las Fuentes, A.D. Waggoner, A.L. Brown, V.G. Dávila-Román // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2005. – V.18. N 12. – P.1285-1291.
218. Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice/ / E.D. Bartels [et al] // *Endocrinology.* - 2010. – V.151 (11)/ - P.5218-5225.
219. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V Arroyo [et al.] // *Hepatology.* - 1996. - №23. –p.164–176.
220. Depre, C. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium / C.Depre, S.F. // *Vatner Heart Fail Rev.* - 2007. - N 12. – P. 307-317.
221. 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. – N 26. – P.855 - 860.
222. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial / J. Stamler [et al.] // *Diabetes Care.* - 1993. – N 16. – P. 433-444.
223. Diabetic Nephropathy Is Associated with Oxidative Stress and Decreased Renal Nitric Oxide Production / S. Prabhakar [et al.] // *JASN.* – 2007. – V. 18, N 11. – P. 2945-2952.
224. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease / American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association // *Circulation.*- 1999.- V. 100.-p. 1132-1133.

225. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / C.R.Lesmana [et al.] // *J Dig Dis.* -2009. - N 10. – P. 201-206.
226. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway / T. Jiang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – N 280. –P. 32317–32325.
227. Diraison, F. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease / F. Diraison, P. Moulin, M. Beylot // *Diabetes Metab.* – 2003. - N 29. – P. 478–485.
228. Domanski, M. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial / M. Domanski, H. Krause-Steinrauf, P. Deedwania // *J.Am. Coll. Cardiol.* -2003. – N 42. – P.914-922.
229. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol Rev.* - 2002. - N 82. – P. 47-95.
230. Dhruv, K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire / K. Dhruv, P. Singh, Winocour & Ken Farrington // *Nature Reviews Endocrinolog.*- 2011.- N 7. – P. 176-184.
231. Duncan, B.B. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes / B.B. Duncan, M.I. Schmidt // *Diabetes Technol Ther.*- 2006. – V. 8, N 1. – P.7-17.
232. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension / S.Zitta [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* -2000. -№ 15(8). -P.1162-1169.
233. Dzerve, V. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial “MILSS I” // *Medicina (Kaunas).* - 2011. – V.47, N 10. – P.544-551.

234. Early versus delayed enalapril in patients with left ventricular systolic dysfunction: impact on morbidity and mortality 15 years after the SOLVD trial /S.A.Ahn, P. Jong, S.Yusuf [et al.] // J Am Coll Cardiol.- 2006 . - V.47, N 9/ - P.1904-1905.
235. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: with method of indexation of left ventricular mass? / P.Gosse, P.Jullien, P. Jarnier [et al.] // J. Hum. Hypertens. -1999. -№13. –P.505-509.
236. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure / F.Pousset [et al.] // Am J Cardiol. - 1996. - N 7. – P. 612–617.
237. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young wome / L. R. Peterson [et al.] // Circulation. - 2004. – N 109. – P. 2191-2196.
238. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet.- 2004. – N 364. – P.937–952.
239. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial / B.M. Scirica [et al.] // Circulation. - 2007. - N 116. – P. 1647–1652.
240. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei [et al.] // Diabetes. - 1996. – N. 45. – P. 881-885.
241. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome / L.E. Bernstein [et al.] // Arch Intern Med.-. 2006.-.N. 166.- P. 902-908.
242. Effects of Hepatic Triglyceride Content on Myocardial Metabolism in Type 2 Diabetes / L.J. Rijzewijk [et al.] // Am Coll Cardiol. - 2010. - N 56. – P.225-233.
243. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats / E. Liepinsh [et al.] //Basic Clin Pharmacol Toxicol. -2009. – V. 105, N 6. –P. 387-394.

244. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure – COMET / C. Torp-Pedersen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – V. 149, N 2. – P. 370-376.
245. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the l-carnitine Ecocardiografia Digitlizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial / S. Hiceto, D. Scrutinio, P Bruzzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. - N 26. – P. 380-387.
246. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and ammonium secretion / I.A. Bobulescu [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – N. 294. – P.1315–1322.
247. Enalapril and captopril enhance glutathione – dependent antioxidant defenses in mouse tissues / E.M. de Cavanagh [et al.] // *Am J Physiol.*- 2000. – V.278, N 3. – P.572–577.
248. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T.Heitzer [et al.] // *Circulation.* – 2001. - N 104. –P. 263-268.
249. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer [et al. // *Lancet.* – 1999. –N. 353. –P.1838–1842.
250. Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate / N. Sjakste [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – V. 8, 495(1): N; 67-73.
251. Engels W. van Bilsen M. Wolffenbuttel BH. van der Vusse GJ. Glatz JF. Cytochrome P450, peroxisome proliferation, and cytoplasmic fatty acid-binding protein content in liver, heart and kidney of the diabetic rat. *Mol. Cell Biochem.* 1999; 192:53-61.
252. Evidence for a role of mast cells in the evolution to congestive heart failure / M. Hara [et al.] // *J Exp Med.* – 2002. –N 195. –P.375-381.
253. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans / J.McMurray [et al.] // *Eur Heart J.* – 1993. - N 14. – P. 1493—1498.

254. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. - N 285.- P.2486-2497.
255. Expression of apolipoprotein B in the kidney attenuates renal lipid accumulation / M.B. Krzystanek [et al.] // J Biol Chem. - 2010. - N 285. -P.10583–10590.
256. Ewing, D.J. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, B.F. Clarke // BMJ. - 1982. - N 285. - P.916-918.
257. Ewing, D.J. Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes and Heart Disease. Jarret R.J., Ed. /Amsterdam, the Netherlands, Elsevier, 1984. - P. 99–132.
258. Fang, Zhi You. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications / Zhi You Fang Johannes B. Prins, Thomas H. Marwick // Endocrine Reviews. - 2004. - V. 25, N 4. - P. 543-567.
259. Farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism, fibrosis, and diabetic nephropathy / T. Jiang [et al.] // Diabetes. - 2007. - N 56. -P.2485–2493.
260. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men / A. Seppala-Lindroos [et al.] // J Clin Endocrinol Metab 2002. - N 87. - P. 3023–3028.
261. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats / H.L. Zhao [et al.] // Kidney Int. - 2008. - N 74. -P. 467–477.
262. Fatty acids carried on albumin modulate proximal tubular cell fibronectin production: a role for protein kinase C. /M.Arici [et al.] Nephrol Dial Transplant. - 2002. - №17.-P.1751–1757.
263. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria / M.E. Thomas [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol.- 2002. - 283. - P.640–647.
264. Ferrannini, E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis // J Hypertens. - 1992. - V.10, N 11. - P.1417-1423.

265. Filippou, K. Prevalence and Importance of Comorbidities in Patients With Heart Failure / K.Filippou, K.Triposkiadis, J. Skoularigis // *Current Heart Failure Reports*. - 2012. – V. 9, N 4. – P. 354-362.
266. Finck, B.N. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha pathway in pathological remodeling of the diabetic heart // *Curr Opin. Clin. Nutr. Metab.Care*. - 2004. – N 7. – P.391–396.
267. Floras, J. S. Sympathetic nervous system: clinical implications of an updated model // *J Am CollCardiol*. - 2009. – N 54. – P.375-385.
268. Ford, E.S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / E.S. Ford, W.H. Giles // *Diabetes Care*. - 2003. – V.26, N 3. – P.575-581.
269. Fornoni, A. Proteinuria, the Podocyte, and Insulin Resistance // *N Engl J Med*. - 2010. -N 363. – P. 2068—2069.
270. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson [et al.] // *Lancet*.- 1998.- V. 351.- P. 1755-1762.
271. Galderisi, M. Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. // *J Am Coll Cardiol*.- 2006.- N 48.-P.1548-1551.
272. Galassi, A. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis / A. Galassi, K. Reynolds // *J Am J Med*. - 2006. – V. 119, N 10. – P.812-819.
273. Galaris, D. Oxidative stress in hepatic ischemia-reperfusion injury: the role of antioxidants and iron chelating compounds / D. Galaris, A. Barbouti, P. Korantzopoulos // *Curr Pharm Des*. - 2006. – V.12, N 23. – P. 2875-2890.
274. Gamma-glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men / S. Ryu [et al.] // *Clin Chem*. – 2007. - N 53. – P. 71–77.
275. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. / A.O. Rantala [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. - 2000; 248(3):230-238.

276. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk. The Framingham Heart Study / Douglas S. Lee, [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – N.27. – P. 127-133.
277. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients / J. Crespo [et al.] // *Hepatology*. - 2001. – N 34. – P.1158-1163.
278. Gerich, J.E. Physiology of glucose homeostasis // *Diabetes Obes Metab*. - 2000. – N 2. –P. 345-350.
279. Giallourakis, C.C. The liver in heart failure / C.C. Giallourakis, P.M. Rosenberg, L.S. Friedman // *Clin Liver Dis*. - 2002. –V. 6, N 4. –P. 947-967.
280. Giordano, F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // *J Clin Invest*. – 2005. –N. 115. –P. 500-508.
281. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure / N. Suskin [et al.] // *Eur. Heart J*.- 2000. – N 21. – P. 1368-1375.
282. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / E. Selvin // *Arch Intern Med*. - 2005. – N 165. – P.1910–1916.
283. Glycemic control determines hepatic and peripheral glucose effectiveness in type 2 diabetic subjects / M. Hawkins [et al.] // *Diabetes*. - 2002. -N 51. – P.2179–2189.
284. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell / V. Poitout [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. - 2010. - N 1801. – P. 289–298.
285. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk /C. Held [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 115, N 11. – P.1371-1375.
286. Glucose Toxicity Is esponsible for the Development of Impaired Regulation of Endogenous Glucose Productionand Hepatic Glucokinase in Zucker Diabetic / Y.Fujimoto, T.P. Torres, E. P.Donahue, M.Shiota // *Fatty Rats*. – *Diabetes*. – 2006. – N. 55. –P.2479–2490.

287. Glycosylated hemoglobin and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus / L. Markuszewski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.*- 2006.- V. 21, N 121. - P.8-11.
288. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) / K.T. Khaw [et al.] // *BMJ.* – 2001/ -N 322. –P. 1–6.
289. Golay, A. Metformin and body weight // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – V. 32, N 1. – P. 61-72. Gnudi, L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* . -2012. – V. 27, N 7. –P. 2642-2649.
290. Gnudi, L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – V. 27 (7). – P. 2642-2649.
291. Grobbee D.E. How to ADVANCE prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetes // *Metabolism.*-. 2003. - N 52. – P. 24-28.
292. Gustafsson, I. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. / I. Gustafsson, B. Brendorp, M. Saibek // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004, -N 43. – P.771-777.
293. Hanaki, Y. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol - induced mitochondrial dysfunction. / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // *Res. Commun. Chem. Pharmacol.* – 1999. - N 64. – P. 157–160.
294. Hanigan, M.H. Immunohistochemical detection of gamma-glutamyl transpeptidase in normal human tissue / M.H.Hanigan, H.F. Frierson // *J Histochem Cytochem.* – 1996. – V.44. – P.1101–1108.
295. Hayashida, T. High ambient glucose enhances sensitivity to TGF-beta1 via extracellular signal-regulated kinase and protein kinase C delta activities in human mesangial cells / T. Hayashida, H.W. Schnaper // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. – V. 15, N 8. – P. 2032–2041.
296. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / J.E. Naschitz [et al.] // *Am Heart J.* - 2000 . – V.140, N 1. –P.111-120.

297. Heart disease and stroke statistics—2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D.Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2009. –N. 119. – P. 21–181.
298. Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update: A Report From The American Heart Association / L.V. Roger [et al.] // *Circulation*. - 2011. – N 123. – P.18-209.
299. Heck, P.M. Insulin resistance and heart failure / P.M. Heck, D.P. Dutka // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2009. –V. 6, N 2. – P.89 -94.
300. Hepatic ischemia induced immediate oxidative stress after reperfusion and determined the severity of the reperfusion-induced damage / S. Haga [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. - 2009. –V. 11, N 10. – P.2563-2572.
301. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. H. Lee [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – V. 42, N 7. – P.503-508.
302. Hesselink, Matthijs K.C. Lipotoxicity and Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes / Matthijs K.C. Hesselink, Marco Mensink, Patrick. // *Schrauwen Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.*. - 2007. - N 7. – P. 3-17.
303. Hill, M.F. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats / M.F. Hill, P.K. Singal // *Am. J. Pathol.* - 1996. - N 148. –P. 291–300.
304. Hillege, H.L. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population / H.L. Hillege, V. Fidler, G.F. Diercks // *Circulation*. -2002. –V.106, N 14. -P.1777-1782.
305. Hoeldtke, R.D. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes / R.D. Hoeldtke, K.D. Bryner, K.VanDyke // *Clin Auton Res*. – 2011. – V.21(1). – P.19-28.
306. Hogg, K. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function / K. Hogg, J. McMurray // *ProgCardiovasc Dis*. - 2005. - N 47. – P. 357-366.

307. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ*. – 2006. – N 332. – P.73–78.
308. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adult / E.J. Rhee [et al.] // *Am J Med*. – 2011 - V. 124, N 1. – P.69-76.
309. Hwang, E.S. Biomarkers for oxidative stress status of DNA, lipids, proteins in vitro and in vivo / E.S Hwang [et al]// *Eur Heart J* 2003.-N. 24-. P.1–10.
310. H. von Bibra. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis / H. von Bibra, M. St John Sutton // *Diabetologia*. - 2010. – V. 53, N 6. – P. 1033–1045.
311. Iglesias, J.Albuminuria and renal injury: beware of proteins bearing gifts / J. Iglesias, J.S. Levine // *Nephrol Dial Transplant*. - 2001. -N 16. – P. 215–218.
312. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. / O.I-Assal O [et al.] // *Cell Mol Immuno*. - 2004. - N 1. – P. 205-211.
313. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R.B. Devereux Roman M.J., Paranicas M. [et al.] // *Circulation*.-2000.- N 101.- P.2271–2276.
314. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham HeartStudy / M.K. Rutter [et al.] // *Circulation*. - 2003. – N 107. – P.448–454.
315. Impact of NAFLD on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes / S.T. Hwang [et al.] *Intern Med J*. - 2010. –N 40. -437–442.
316. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the strong heart study / M.Chinali [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2006. – V.47, N 11. – P.2267-2273.
317. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function / O. M Silvestre [et al] // *Ann Hepatol*. – 2013. – V. 12, N 1. – P.85-91.

318. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors / S. Müller [et al.] // *Diabetologia*. - 2002. -N 45. – P. 805-812.
319. Impaired long-chain fatty acid oxidation and contractile dysfunction in the obese Zucker rat heart / M.E.Young [et al.] // *Diabetes*. - 2002. – N 51. – P.2587–2595.
320. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes / K.F. Petersen [et al.] // *N Engl J Med*. - 2004. – N 350. –P.664–671.
321. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease / H. Fotbolcu1 [et al.] // *Cardiology Journal*. - 2010. – V.17, N 5. – P. 457–463.
322. Inappropriately high left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and no overt cardiac disease. The DYDA study / G. Cioffi [et al.] // *J Hypertens*. – 2011. – V.29, N 10. – P.1994-2003.
323. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites / A. Gines [et al.] // *Gastroenterology*. - 1993. – N 105. – P.229–236.
324. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G. Helwig [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol*. – 2007. – N 292. –P.1165-1173.
325. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients / C.W. Park [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*.– 2002. - N. 40 .- P 1230-1239.
326. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska [et al.] // *Am J Gastroenterol*. - 2008.- N 103. – P.1372–1379.
327. Increased hepatic insulin sensitivity together with decreased hepatic triglyceridestores in hormone-sensitive lipase-deficient mice / P.J. Voshol // *Endocrinology*. - 2003.- P.144.- P.3456–3462.

328. Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes / S. Matsushima [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2009. – N. 297. – P. 409–416.
329. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure / C. Heymes [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – N 41. –P. 2164–2171.
330. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities: cross-sectional study of the general population / A.Azevedo [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. -2007.-N.7 - P.17.
331. Increased renal gene transcription of protein kinase C-beta in human diabetic nephropathy: relationship to long-term glycaemic control / R. Langham [et al.] // *Diabetologia*. - 2008. –V. 51, N 4. – P. 668–674.
332. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2008. – N 19. – P. 1564–1570.
333. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. - 2003. –N. 2 (1). – P.124-131.
-
334. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people / Y.J. Zhou [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2010. – N 25. – P.772-777.
335. Insulin resistance, abnormal energy metabolism and increased ischemic damage in the chronically infarcted rat heart / Andrew J.Murray [et al.] // *Cardiovascular Research*. - 2006. – N. 71. –P. 149 – 157.
336. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson, J. Sundstrom, J. Arnlov, B. Zethelius, L. Lind // *JAMA*. - 2005. - N 294. –P. 334–341.
337. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later / J Ärnlov [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2005. - №15.- P.242–249.
338. Insulin resistance in chronic heart failure / J.W. Swan [et al.] // *Eur Heart J*. – 1994. –N 15:1528–1532.
339. Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognosis significance / F.Caravaca [et al.] // *Nefrologia*. - 2010. – N. 30 (6). – P. 661-668.

340. Insulin Resistance: Marker or Mediator? /Ashrith Guha, Mohammed F. Al-gahim, Heinrich Taegtmeier //Am J Med.- 2009.-№ 122(3).-P.13–15.
341. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha / W. Doehner [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2002. – V. 83, N 1. – P.73-81.
342. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E.Bugianesi [et al.] // Diabetologia.-2005.-N.8.-p.634–642.
343. Insulin sensitivity measured with euglycemic clamp is independently associated with glomerular filtration rate in a community-based cohort / E.Nerpin [et al.] // Diabetes Care. - 2008. –V. 31, N 8. – P.1550-1555.
344. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function / G.I. Welsh [et al.] // Cell Metab. – 2010. – N 12. – P.329-340.
345. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak, R.A. Mooney // Diabetes. - 2002. - N 51. – P. 3391–3399.
346. Interleukin 6 is important for survival after partial hepatectomy in mice / A.Blindenbacher [et al] // Hepatology.-. 2003.- N. 38.-P.674-682.
347. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes / T.Kanemaki [et al.] //Hepatology.- 1998. - N. 27.- P. 1296 – 1303.
348. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure / T. Tsutamoto [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1998. – N 31. – P.391–398.
349. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart / S. Sharma [et al.] // FASEB J. - 2004. – N 18. – P. 1692-1700.
350. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial // Lancet. - 2002. –V. 359, N 9314. – P.1269-1275.

351. Iwakiri, Y. Vascular Biology and Pathobiology of the Liver: Report of a Single-Topic Symposium / Y. Iwakiri, M. Grisham, V. Shah // *Hepatology* 2008. - N 47. – P.1754-1763.
352. Johnson, A.C. Triglyceride accumulation in injured renal tubular cells: alterations in both synthetic and catabolic pathways / A.C. Johnson, A. Stahl, RA.Zager // *Kidney Int.* - 2005. – N 67. –P. 2196–2209.
353. Kannel, W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am J Cardiol.* – 1974. - N 34. – P.29–34.
354. Kantor, P. The Antianginal Drug Trimetazidine Shifts Cardiac Energy Metabolism From Fatty Acid Oxidation to Glucose Oxidation by Inhibiting Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase / P. Kantor, A. Lucien, R.Kozak, G. Lopaschuk // *Circulat Res.* – 2000. –N. 86. –P. 580-588.
355. Kanwar Y.S. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression / Y.S. Kanwar, J. Wada, L.Sun // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* - 2008. –V. 233, N 1. – P. 4–11.
356. Kashihara, N. Oxidative stress in diabetic nephropathy / N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti, Y.S. Kanwar // *Curr Med Chem.* - 2010. – V. 17, N 34. – P.4256-4269.
357. Kawahito, S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress // S. Kawahito, H. Kitahata, S. Oshita // *World J Gastroenterol.* - 2009. –V. 15, N 33. –P. 4137-4142.
358. Kearney, M.T. Chronic heart failure: A missing component of the metabolic syndrome? // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2009. –N 6. –P.145.
359. Kempler. Peter. Review: Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* – 2003. – N 3. – P. 84-90.
360. Kendrick, J. Chonchol MB: Non-traditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *Nat Clin Pract Nephrol.* -2008. - N 4. – P. 672–681.

361. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats / D.M. Hasselbaink [et al.] // *Biochem J.* - 2003. – N. 371. – P. 753–760.
362. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk / J.M. Ruilope L.M. [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – V. 14 (6 Pt. 2). – P. 213-217.
363. Kishi, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. // *J Cardiol* . – 2012. -N 59. – P.117-122.
364. Khan, A.R. Association and pattern of diastolic dysfunction in patients of metabolic syndrome / A.R. Khan, M.Q. Khan // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2008. – V.20, N 2. – P. 70-75.
365. Kostis, J.B., Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes / J.B Kostis, M. Sanders // *Am J Hypertens.* – 2005 – N 18. – P. 731–737.
366. Kubota, T. X-SOLVD // *Nippon Rinsho.* – 2007. –N 65, Suppl 4. –P.516-520.
367. Lagher, L. The hepatorenal syndrome / L.Lagher, K. Moore // *Gut.* - 2001. -N 49. – P. 729-737.
368. Lee, L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L.Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // *Eur Heart J.* – 2004. –N 25. –P. 634-641.
369. Lee, Y.H. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome / Y.H. Lee, R.E Pratley // *Curr Diab Rep.* – 2005. – V. 5, N 1. - P.70-75.
370. Lelliott, C. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation /C. Lelliott, A.J. Vidal-Puig // *International Journal of Obesity.* – 2004 . - N 28. - P. 22–28.
371. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men / J. Sundström [et al.] // *Circulation* . - 2000. - N 101. – P.2595–2600.
372. Left ventricular diastolic dysfunction in subjects with metabolic syndrome /M, Barylski [et al] // *J. Atherosclerosis Suppl.* – 2008. –N.9 (1). – P.232 -236.

373. Left ventricular diastolic dysfunction is related to oxidative stress and exercise capacity in hypertensive patients with preserved systolic function / M. Dekleva [et al.] // *Cardiology*. - 2007. – V. 108, N 1. – P.62-70.
374. Left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice with targeted deletion of the NADPH oxidase subunit gp91 (PHOX) / S. Frantz [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.*- 2006. – N 101. – P. 127–132.
375. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / N. Sivasubramanian [et al.] // *Circulation*. - 2001. – N 104.- P. 826–831.
376. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study / T.P. Didangelos [et al.] // *Diabetes Care*. - 2003. - V. 26. – P.1955–1960.
377. Lentsch, A.B. Activation and Function of Hepatocyte NF- κ B in Postischemic Liver Injury // *Hepatology*. – 2005. – V.42, N 1. –P. 216-218.
378. Libe, L. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction / L. Libe, J.M. Hausdorff, E. Knight // *Am. Heart J.* - 2000. - N 139. –P. 94-100.
379. Lindsey, Jason B. Steatosis and Diastolic Dysfunction The Skinny on Myocardial Fat* *Journal of the American College of Cardiology* / Jason B. Lindsey, Steven P. Mars // *College of Cardiology*. - 2008. – V.52, N 22. – P. 1800-1802.
380. Lipid accumulation and transforming growth factor-beta upregulation in the kidneys of rats administered angiotensin II / K. Saito [et al.] // *Hypertension*. – 2005. - N 46. – P.1180–1185.
381. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes research and clinical practice* / M.M. Kesavulua [et al.] - 2001.-V. 53, N 1.-P. 33-39.
382. Lipoprotein glomerulopathy: a new apolipoprotein E mutation with enhanced glomerular binding / R. Sam [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2006. - N 47. – P. 539–548.

383. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome / R.H. Unger [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. -2010.- N 1801. – P.209–214.
384. Lipotoxic and inflammatory phenotypes in rats with uncontrolled metabolic syndrome and nephropathy / J. Dominguez [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2007. - N 293. – P.670–679.
385. Lipotoxicity in renal proximal tubular cells: relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress pathways / E. Katsoulis [et al.] // *Free radical biology & medicine*. -2010. – V.48, N.12. –P.1654-1662.
386. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Y.T Zhou // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2000. – N 97. – P. 1784 -1789.
387. 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 / A. Larry [et al.] / *European Journal of Heart Failure*. - 2009. -N 11. – P. 170–117.
388. 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 . –N 291. –P.282-290.
389. Liver fibrosis: a balance of ACEs? / F.J. Warner, J.S.Lubel, G.W., McCaughan, P.W. Angus // *Clin Sci (Lond)*.- 2007. – V.113, N 3. – P.109-118.
390. 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 /Allen Larry A., [et al.] *European Journal of Heart Failure*. – 2009. - № 11. – P.170–177.
391. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice / C.W.Park [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2007. -N 18. – P.1227–1238.
392. Lopez, Farre A.Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction / Farre A. Lopez, S.Casado // *Hypertension*. – 2001. -N 38. –P.1400 -1405.

393. Luyckx, F.H. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss / F.H. Luyckx, P.J. Lefebvre, A.J. Scheen // *Diabetes Metab.* - 2000. - N 26. –P:98–106.
394. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology / *Eur Heart J.* - 1997. - N 18. - P.394–413.
395. Mancia, G. New-onset diabetes and antihypertensive drugs / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2006. -№ 24. -P.3–10.
396. Mann, D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // *Circ Res.* - 2002. –N 91. – P.988–998.
397. Mann, J.F.E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors / J.F.E.Mann // *La Presse Medicale.* – 2005. – Vol. 34. - № 18. – P. 1303-1308.
398. Maritim, A. C. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. / A. C. Maritim, R. A. Sanders, J. B. Watkins // *J Biochem Molecular Toxicology.* - 2003. –V. 17, N 1. – P. 24 -38.
399. Masoudi, F.A. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy / F.A. Masoudi, S.E. Inzucchi // *Am J Cardiol.* - 2007. -N 99. – P.113–132.
400. Mason, J.E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker / J.E. Mason, R.D. Starke, J.E Van Kirk. // *Prev Cardiol* 2010. – V. 13, N 1. - P.36-41.
401. Mason, J.E. Gamma–glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker / J.E Mason, R.D.Starke, J.E. Van Kirk // *Prev Cardiol.* - 2010. – V. 13, N 1. - P.36–41.
402. Mawatari, S. Chronic liver disease and arteriosclerosis / S. Mawatari, H. Uto, H.Tsubouchi // *Review. Nippon Rinsho.* – 2011. – V. 9, N 1. – P.153–157.
403. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Liver Dis.* - 2004/ -N 8. – P.521–533.
404. McGarry, J.D. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. / J.D. McGarry, R.L. Dobbins // *Diabetologia.* - 1999. - N 42. –P.128–138.

405. Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity / M.E. Dunlap, S. Bibevski, T.L. Rosenberry, P. Ernsberger // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2003. – N 285. – P.1632–1640.
406. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production / T.K. Lam [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2003 . – 284. – P .863–873.
407. 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.
408. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol / B. Kveiborg, B. Christiansen, A. Major-Petersen, C. Torp-Pedersen // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2006. – V.6, N 4. –P.209-217.
409. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension / G.L. Bakris [et al.] // *JAMA.* - 2004. – V.292 (18)/ - P.2227 – 2236.
410. Metabolic Mechanisms in Heart Failure / Ashrafian Houman [et al.] // *Circulation.* – 2007.-№116.- P.434-448.
411. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? / M. Van Bilsen, P.J. Smeets, A.J. Gilde, G.J. van der Vusse // *Cardiovasc. Res.*- 2004. Vol. 61, №2. - P.218 - 226.
412. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults / J. Butler [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2006. – N.47.-.P.595–1602.
413. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the cardiovascular health study / A.M. McNeill [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* - 2006. - N 54. – P.1317–1324.
414. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Events After Myocardial Infarction / G. Levantesi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. –V.46, N 2. – P. 277-283.
415. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men / E. Ingelsson, J. Ärnlöv, L. Lind, J. Sundström // *Heart.* – 2006. – N 92. –P. 1409-1413.

416. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass / L. de las Fuentes [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28, N 5/ - P.553-559.
417. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity / D. Portilla [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. - N 69. – P. 2194–2204.
418. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / G.M. Rosano [et al.] // *Amer. J. Cardiology.* - 2006. - Vol. 98. - P. 14-18.
419. Microalbuminuria is independently associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease) study / G.F. Diercks, A.J. van Boven, H.L. Hillege et al. // *Eur. Heart J.* -2000. -№ 21(23). –P. 1922-1927.
420. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis / Y. Yilmaz [et al.] // *Metabolism.* – 2010. – N 59. – P.1327–1330.
421. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study / R.M., Henry [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. - № 62. – P. 1402-1407.
422. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. // *Drugs Fut.* – 1996. – V.21, N 1.- P.87.
423. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart / E. Liepinsh [et al.] // *Life sciences/* - 2008. –V. 83, N 17-18. –P.613-619.
424. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice // R.Vilskersts [et al.] // *Pharmacology.* - 2009. – V.83, N 5. – P.287-293.
425. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial / V. Dzerve, D. Matisone, Y. Pozdnyakov, R. Oganov // *Sem Cardiovasc Med.* - 2010. – V.16, N 3. – P.1-8.
426. Miles, J.M. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids / J.M. Miles, R.H. Nelson // *Horm Metab Res.* - 2007. – V. 39, N. 10. – P. 726 – 729.

427. Misciagna, G. Non enzymatic glycated proteins in the blood and cardiovascular disease / G.Misciagna, G. De Michele, M.Trevisan // *Curr Pharm Des.* - 2007. – N 13. – P.3688-3695.
428. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice / S. Ghosh [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. -N 296. –P.700-708.
429. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate an effective approach in treatment of chronic heart failure / I. Skarda [et al.] // *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences.* – 2001. – V. 55, N 2-3. – P. 73-79.
430. Mogensen, C.E. The acute effect of insulin on heart rate, blood pressure, plasma noradrenaline and urinary albumin excretion: the role of changes in blood glucose / C.E. Mogensen, N.J.Christensen, H.J. Gundersen // *Diabetologia.* -1980. – N 18. – P.453-457.
431. Mogensen, C.E. Twelve shifting paradigms in diabetic renal disease and hypertension // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2008. – V.13, N 82 Suppl 1. –P. 2-9.
432. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M., Haffner [et al.] // *N Engl J Med.* - 1998. – N 339. – P.229-234.
433. Møller, S. The heart and the liver / S. Møller, C.W. Dümcke, A. Krag // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2009. – V. 3, N 1. – P.51-64.
434. Montecucco, F., Mach F. Does Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Increase Cardiovascular Risk? / F.Montecucco, F.Mach // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* - 2008. - N 8. - P.301-307.
435. Mouse models of diabetic nephropathy / F.C.Brosius [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* -2009.-N. 20.-P.2503–2512.
436. Muoio, D.M. Intramuscular triacylglycerol and insulin resistance: guilty as charged or wrongly accused? / *Biochim Biophys Acta.* – 2010. - N 1801. – P.281–288.

437. Myocardial glucose uptake is regulated by nitric oxide via endothelial nitric oxide synthase in Langendorff mouse heart / H. Tada [et al.] // *Circulat Res.* – 2000. – N 86. – P. 270-274.
438. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease / Gary D. Lopaschuk [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2010. –N 90. –P. 207-258.
439. Myocardial preconditioning against ischemia-reperfusion injury is abolished in Zucker obese rats with insulin resistance / P.V. Katkam pet al.]. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2007. –N 292. –P.920-926.
440. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus / L.J. Rijzewijk [et al.] // *J Am Coll Cardiol .* – 2008. – N .52. – P.1793–1799.
441. NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodeling and failure / C.E.Murdoch, M. Zhang, A.C.Cave, A.M. Shah // *Cardiovasc. Res.* - 2006. - N 71. – P. 208–215.
442. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis / R. Bataller [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. -V.112(9). – P.1383-1394.
443. 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.
444. Nielsen, L.B. Overexpression of apolipoprotein B in the heart impedes cardiac triglyceride accumulation and development of cardiac dysfunction in diabetic mice / L.B. Nielsen, E.D.Bartels, E.J. Bollano // *Biol Chem.* - 2002. – N. 277. – P.27014–27020.
445. Nishikawa, T. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications // *Antiox Redox Sig .* – 2007. – N 9. - P.343–353.
446. Nitsch, D. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study / D.

- Nitsch, D.F.Dietrich, A.von Eckardstein [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 935-944.
447. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. / Marchesini G. [et al.] // *Diabetes* 2001. – N 50. – P.1844–1850.
448. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome / G. Targher [et al.] // *Semin Thromb Haemost.* - 2009. - N 35. – P. 277–287.
449. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients / G. Targher [et al.] // *Diabetologia.* – 2008. – N 51. –P.444–450.
450. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients / G. Targher [et al.] // *Diabetologia.* – 2010. – N 53. – P.1341–1348.
451. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2007. –N 13. – P. 1579–1584.
452. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / F. Fallo, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Di.* - 2009. – V. 19, N 9. – P.646–653.
453. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: acommunity – based cohort study /Adams Leon A. [et al.] // *Am J Gastroenterol.*- 2010.- V.10,N.5(7).-P. 1567–1573.
454. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men / Y. Chang [et al.] // *Metabolism.* – 2008. – N 57. – P.569–576.
455. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. / K. Yasui [et al.] // *Metab Clin Exp.* – 2011. – V. 60, N 5. – P.735-739.
456. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus / P. Gupte [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2004. - V. 19, N 8. -P. 854–858.

457. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway /C. Communal, K. Singh, D.R., Colucci W.S. // *Circulation*. – 1998. – N 98/ - P.1329–1334.
458. Novel Metabolic Risk Factors for Heart Failure / E. Ingelsson [et al.] // *J. Am .Coll. Cardiol*. - 2005. - N 46. – P. 2054-2060.
459. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease /V. Cachofeiro [et al.] // *Kidney Int*. - 2008. – N. 74. – P. 54-59.
460. Oxidative stress and heart failure./ J.A. Byrne [et al.] // *Arch Mal Coeur* .- 2003. – N.96.- P.214–221.
461. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure / R. Ferrari [et al.] // *Curr Pharm Des*. - 2004. – N 10. – P. 1699-1711.
462. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients / F.González-Vílchez [et al.] // *Int J Cardiol*. -2005. –N 101. – P.53–58.
463. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / F. Locatelli [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2003. – N 18. – P. 1272-1280.
464. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure / A. Popolo [et al.] // *Free Radical Research* . – 2013. – V. 47(5). – P. 346–356.
465. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice / T. Shiomi [et al.] // *Circulation*. - 2004. - N109. – P.544–549.
466. Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver / J.D. Horton [et al.] // *J Biol Chem* . – 2003. - N 278. – P. 36652–36660.
467. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potential Implications for Therapy / B. Olshansky, Hani N. Sabbah, Paul J. Hauptman, Wilson S. Colucci // *Circulation*. - 2008. N. 118. – P.863-871.
468. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. - 1998. - N 97. – P. 1382-1391.

469. Parks, E.J. Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations // *Br J Nutr.* - 2002. – N. 87 (Suppl 2). – P.247–253.
470. Parks, E.J. Thematic review series: patient-oriented research. Recent advances in liver triacylglycerol and fatty acid metabolism using stable isotope labeling techniques / E.J. Parks, M.K. Hellerstein // *J Lipid Res.* -2006.- N. 47. – P. 1651–1660.
471. Park, S.K. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability:The VA Normative Aging Study / S.K. Park, J.Schwartz, M.Weisskopf [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2006. -№114 (11). -P.1718-1724.
472. Parmley, W.W. Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture. *Mayo Clin. Proc.* – 2000. – N. 75. – P.111-118.
473. Penckofer, S. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants / S. Penckofer, D. Schwertz, K. J. Florczak // *Cardiovasc Nurs.* - 2002. – N 6.- P.68–85.
474. Pessayre, D. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms / D. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // In: *Hepatology 2000. Falk symposium 117.* Kluwer Academic publishers 2000. - 57-76.
475. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone / W.F. Blum [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – N. 82. – P. 2904-2910.
476. Poanta, L. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus / L. Poanta, M. Porojan, D.L. Dumitrascu // *Acta Diabetologica.* - 2011. – V. 48, N 3. – N.191-196.
477. Possible Involvement of Angiogenesis in Chronic Liver Diseases: Interaction Among Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Insulin Resistance and Oxidative Stress / K. Kaji [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* - 2012. –V. 19, N 12. –P.1889-1898.
478. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus / Y.

Kimura [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2011. - N 26. – P. 517–522.

479. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J.S. Gottdiener [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2000. –N 35. – P.1628–1637.

480. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) / M.R.Cowie [et al.] //Eur. Heart J. - 2006. – V.27, N 10. – P.1216-1222.

481. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning [et al.] // Hepatology.-2004.- V. 40, N.6.-P.1387–1395.

482. Partial fatty acid oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure / N. Sabbaha Hani [et al.] //Eur J Heart Fail. - 2002. - N 4 (1). – P. 3–6.

483. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / Browning J. D. [et al.] // Hepatology. – 2004. – V. 40, N 6. – P.1387–1395.

484. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China / J. G. Fan, J. Zhu, X. J. Li [et al.] //Journal of Hepatology. -2005. - V. 43, N 3. – P. 508–514.

485. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults / S. Jimba [et al.] // Diabetic Medicine. – 2005. - V. 22, N 9. - P. 1141–1145.

486. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / John K. Boyer, Srihari Thanigaraj, Kenneth B. Schechtman, Julio E. Pérez // American Journal of Cardiology .-.2004.- V. 93(7).- .P.870-875.

487. Principles of internal medicine / E. Braunwald [et al.] // Harrison's 15 ed. - 2001:P.1316-1323.

488. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study / A.Goyal [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – N 27. –P.1289–1297.

489. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 1996. - N 27. - P. 1201—1206.
490. Puthumana, L. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis /L. Puthumana, V. Chaudhry, P.J. Thuluvath // *J Hepatol.* - 2001. - V. 35, N 6. - P.733-738.
491. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials / S. De Denus [et al.] // *Am Heart J.* - 2006 . - V. 152, N 4. - P.705-712.
492. Quinapril an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome / B.V. Khan [et al.] // *Diabetes Care.* - 2004. - V.27, N 7 . -P. 1712–1715.
493. Rauchhaus, M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis / M. Rauchhaus, A.J. Coats, S.D. Anker // *Lancet.* - 2000. - N 356. - P.930–933.
494. Reactive oxygen species from mitochondria induce cyclooxygenase-2 gene expression in human mesangial cells—potential role in diabetic nephropathy / S. Kirito-shi [et al.] // *Diabetes.* - 2003. - N 52.-P. 2570-2577.
495. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity /S. Boudina [et al.] // *Circulation.* - 2005.- N.112.-P.2686–2695.
496. Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and urinary acidification / I.A. Bobulescu [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.*- 2009.- N.297. - P.1419–1426.
497. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? /P.Trayhurn [et al.] // *Proc Nutr Soc.* - 1998. - N. 57. - P. 413-419.
498. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes / G. Proctor [et al.] // *Diabetes.*- 2006. - N 55. - P.2502–2509.

499. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes / Z. Wang [et al.] // *Diabetes*. - 2005. - N 54. - P.2328–2335.
500. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase concentrations and chronic kidney disease in the United States population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006 / G. Targher, J. Kendrick, G. Smits, M. Chonchol // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2010. – N 20. – P.583–590.
501. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis / G. Targher [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2010. – N 5. – P. 2166–2171.
502. Relationship between Kidney Function and Liver Histology in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis / G. Targher [et al.] // *CJASN*. – 2010. – V. 5, N 12. – P. 2166-2171.
503. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes / V.Y. Palmieri [et al.] // *Diabetes Care*. - 2003. - № 26. - P. 2764-2769.
504. Renal connective tissue growth factor induction in experimental diabetes is prevented by aminoguanidine /S.M. Twigg [et al.] // *Endocrinology*. – 2002 – 143. – P.4907–4915.
505. Renal dysfunction in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, et al, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology* / V. Arroyo, P. Gines, V Jimenez [et al.] // Oxford: Oxford University Press .- 1999.-733–61p.
506. Renal lipid accumulation and mitochondrial function in leptin deficient and melanocortin-4 receptor deficient obese mice (meeting abstract) / E.Brandon [et al.] // *FASEB J*. – 2008. – N. 22.-.P. 9473.
507. Renal mass reduction results in accumulation of lipids and dysregulation of lipid regulatory proteins in the remnant kidney / H.J. Kim [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2009. - N 296. –P. 1297–1306.
508. Reutens, A.T. Epidemiology of diabetic nephropathy / A.T. Reutens, R.C. Atkins // *Contrib Nephrol*. – 2011. – N 170. – P.1-7.

509. Reversible activation of nuclear factor-kappaB in human end-stage heart failure after left ventricular mechanical support / F. Grabelus [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2002. – N 53. – P.124–130.
510. Rickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* - 2004 - N 27 – P.813–823.
511. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He [et al.] // *Arch Intern Med.* - 2001. - N 161. – P.996–1002.
512. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study // Y.T. Chen [et al.] // *Am J Med.* - 1999 .- V.106. – P.605–612.
513. Ritchie R.H., Quinn J.M., Cao A.H., Drummond G.R., Kaye D.M., Proietto J., Delbridge L.M. Cardioprotective actions of antioxidant treatment in insulin resistant mice. *Circulation* 2005; 112(Suppl) (in press,abstract accepted 10/8/05).
514. Role of altered renal lipid metabolism and the sterol regulatory element binding proteins in the pathogenesis of age-related renal disease T. Jiang [et al.] // *Kidney Int.* – 2005/ - N 68. – P.2608–2620.
515. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet / S. Kume [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2007. - N 18. – P. 2715–2723.
516. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. / B.R. Davis [et al.] // *Circulation.* - 2006. – N 113. – P.2201–2210.
517. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus / L.Sun [et al.] // *J Biol Chem.* – 2002. – N. 277. – P.18919–18927.
518. Romanque, U.P. Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning / U.P. Romanque, M. M.Uribe, L.A. Videla // *Rev Med Chil.* - 2005. - N 133. – P. 469-476.
519. Ronco, C. Continuous renal replacement in critical illness /C. Ronco, D. Cruz, R. Bellomo // *Contributions to Nephrology* . – 2007. – V. 156. – P. 309–319.

520. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* - 2008. – V. 34, N 5. – P. 957-962.
521. Rotter, V. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects / V. Rotter, I. Nagaev, U. Smith // *J Biol Chem.* – 200. – V. 278, N 3. – P. 45777–45784.
522. Ruan, X.Z. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis / X.Z. Ruan, Z. Varghese, J.F. Moorhead // *Nat Rev Nephrol.* - 2009 - N 5. – P. 713–721.
523. Ruberg, Frederick L. Myocardial Lipid Accumulation in the Diabetic Heart // *Circulation.* - 2007. – N 116. – P. 1110-1112.
524. Sachman, H. Contrasting renal functional reserve in very long-term type I diabetic patients with and without nephropathy / H. Sachman, T. Tran-Van, I. Tack [et al.] // *Diabetologia.* -2000. №43. -P. 227-230.
525. Schaffer, J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. - - V. 14, N 3. – P. 281-287.
526. Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community / J. B. Somaratne [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* - 2011. - N 10. – P. 2-9.
527. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial / M. Weinstein [et al.] // *Lancet.*-. 2000.-N.356.-.P.1213–1218.
528. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2007/ - N 28. – P. 821-828.
529. Serum gamma-glutamyltransferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension and diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study/ D.H. Lee, D.R. Jacobs, M. Gross, M. Steffes // *Clin Chem.* – 2005. – N 51.-P.1185–1191.

530. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up / J. Ärnlöv [et al.] // *Am Heart J.* - 2001. - №142. – P.720–724.
531. Semeniuk, L.M. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice / L.M.Semeniuk, A.J. Kryski, S.L. Severson // *Am J Physiol.* - 2002. – N 283. – P. 976–982.
532. Shams, M. Type 2 Diabetes Mellitus-Induced Hyperglycemia in Patients with NAFLD and Normal LFTs: Relationship to Lipid Profile, Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokines / M. Shams, M. Al-Gayyar, E. Barakat // *Sci Pharm.* – 2011. – N 79. – P. 623–634.
533. Shah, B. N. The Cardiorenal Syndrome: A Review / B.N. Shah, K. Greaves // *International Journal of Nephrology.* – 2011. - Article ID 920195. - 11 pages doi:10.4061/2011/920195.
534. Shlipak, M. G. The clinical challenge of cardiorenal syndrome / M. G.Shlipak, B. M. Massie // *Circulation.*- 2004. – V.110, N 12. – P.1514–1517.
535. Sjakste, N. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. / N. Sjakste, A. Gutcaits, I. Kalvinsh // *CNS Drug Rev.* - 2005. – V. 11, N. 2. – P.151-168.
536. Slack, A. Renal dysfunction in chronic liver disease / A. Slack, A. Yeoman, J. Wendon // *Critical Care.* - 2010. – N. 14. – P.214-224.
537. Sliwa, K. Epidemiology and etiology in Africa / K. Sliwa, A. Damasceno, B.M. Mayosi // *Circulation.* – 2005. – V. 112, N 23. – P. 3577-3583.
538. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice / B. Emanuelli [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2001. - N 276. – P. 47944–47949.
539. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly [et al.] // *J Clin Invest.* - 2005. – N. 115. – P. 1343–1351.
540. Spertus, J.A. Monitoring the Quality of life in patients with Coronary Artery Disease / J.A. Spertus // *Am. J. Cardiol.* -1994. -№ 74. -P.1240-1244.

541. Splanchnic lipolysis in human obesity / S. Nielsen [et al.] // *J Clin Invest.* - 2004. –N. 113. – P.1582–1588.
542. Stanley, W.C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W.C. Stanley, F.A. Recchia, G.D. Lopaschuk // *Physiol Rev.* - 2005. – N. 85. – P.1093–1129.
543. Suarez, J. Conditional increase in SERCA2a protein is able to reverse contractile dysfunction and abnormal calcium flux in established diabetic cardiomyopathy / J.Suarez, B. Scott, W.H. Dillmann // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2008 – V. 295, N 5. –P.1439-1445.
544. Sulfi, S., Timmis Adam D. Review: Heart failure complicating acute myocardial infarction in patients with diabetes: pathophysiology and management strategies / S.Sulfi, D. Timmis Adam // *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* - 2006. – V. 6, N 5. – P. 191-196.
545. Sung, J. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction / J. Sung, Y-M. Song, S. Ebrahim, D. Lawlor // *Circulation.* - 2009. - N 119. – P.812–819.
546. Suppressor of cytokine signalling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients / J. Rieusset [et al.] // *Diabetes.* - 2004. - V. 53. - P. 2232-2224.
547. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak [et al.] // *J Biol Chem.* - 2003. - V. 278. - P. 13740–13746.
548. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / G. Grassi [et al.] // *Hypertension.* - 2009. -N 53. –P.205-209.
549. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults / E. Lambert [et al.] // *Hypertension.* – 2010. –V.56, N 3. – P. 351-358.
550. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? / L.C.Rump [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – V. 15 (11). – p. 1735-1738.

551. Szabo, C. PARP as a drug target for the therapy of diabetic cardiovascular dysfunction // *Drug News Persp.* - 2002. – N 15. – P.197–205.
552. Taegtmeyer, H. Heart disease in diabetes: resist the beginnings (Editorial). / H. Taegtmeyer, P.Razeghi // *J Am Coll Cardio.* - 2004. - N 43 . –P.315.
553. Taegtmeyer, H. Too Much or Not Enough of a Good Thing? Cardiac Glucolipotoxicity versus Lipoprotection. / H. Taegtmeyer, W.C. Stanley // *Mol Cell Cardiol.* – 2011. – V. 50, N 1. – P. 2–5.
554. Tamura, S. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease / S.Tamura, I. Shimomura // *J Clin Invest* . – 2005. - N 115. – P.1139–1142.
555. Tappia, P.S. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease // P.S.Tappia, M.R. Dent, N.S. Dhalla // *Free Radic Biol Med.* – 2006. – N 41. P. 349-361.
556. Tarantino, G. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance / G. Tarantino, S. Savastano, A. Colao // *World J Gastroenterol.* - 2010. – N 16. – P. 4773-4783.
557. Targher, G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? / G. Targher, F. Marra, G. Marchesini // *Diabetologia.* – 2008. - N 51. – P.1947–1953.
558. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N Engl J Med.* - 2010. – V. 363, N 14.- P.1341-1350.
559. Tarquini, R. Non–alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists / R. Tarquini, C. Lazzeri, M. Boddi // *G Ital Cardiol (Rome).* - 2010 - V.1, N 9. – P.660–669.
560. Tavares, F.L. Hepatic denervation impairs the assembly and secretion of VLDL-TAG, / F.L. Tavares, M.C. Seelaender // *Cell Biochem. Funct.* 2008; 26:557-565.
561. Teoh, N. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice / N. Teoh, J. Field, G. Farrell // *J Hepatol.* - 2006. - N 45. – P. 20-27.

562. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic / JAMA. – 2002. –№ 288. –P.2981–2997.
563. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression / G. Aubert [et al.] //Metabolism.- 2011. – V.60(3). - P.327-334.
564. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study / I.S. Thrainsdottir [et al.] // Diabetes Care. – 2005 .- N 28. – P. 612–616.
565. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. / H. Szwed [et al.] // Cardiovasc Drug Ther. – 1999. - N 13. – P. 215–220.
566. The Association Between Metabolic Syndrome and its Components and Heart Failure in Patients Referred to a Primary Care Facility / C. Colucci [et al.] //Arq Bras Cardio. - 2007. – V. 89, N 1. – P.37-45.
567. The Association of Specific Metabolites of Lipid Metabolism With Markers of Oxidative Stress, Inflammation and Arterial Stiffness in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes / Young Ha Chang [et al.] // Clin Endocrinol. - 2012. – V.76, N 5. – P.674-682.
568. The contemporary role of antioxidant therapy in attenuating liver ischemia-reperfusion injury: A review / G.K. Glantzounis [et al.] //Liver Transplantation. – 2005. – V. 11, N 9. – P. 1031 – 1047.
569. The diabetic kidney. / Ed. P. Cortes, C.E. Mogensen. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006.
-
570. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulfonylureas in type 2 diabetes / L.A. Donnelly [et al.] // Diabet Med. - 2006. – V.23, N 2. – P.128-133.
571. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study / H.Herlitz [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2001. –V. 16 , N 11. – P. 2158-2165.

572. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / J. Himmelfarb, P. Stenvinkel, T.A. Ikizler, R.M. // *Hakim Kidney Int* . – 2002. -N 62. – P.1524–1538.
573. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy / *Eur Heart J* 2000; 21: 1537–46.
574. The farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism and diet-induced renal inflammation, fibrosis, and proteinuria / X.X.Wang [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*.- 2009.- N 297.- P.1587–1596.
575. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. / H.C. [et al.] // *Arch Intern Med*. - 2008. – N 168. – P.1699–1704.
576. The IL-6-gp130-STAT3 pathway in hepatocytes triggers liver protection in T cell-mediated liver injury / C. Klein [et al.] // *J Clin Invest*. - 2005. - N 115. –P. 860-869.
577. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure /P.Batin P. [et al] // *A.J. Eur Heart J*. - 1995. – N. 16(11). – P. 1613-1618.
578. The cardiac lipid content is unresponsive to a physical activity training intervention in type 2 diabetic patients, despite improved ejection fraction /Tineca van de Weijer [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2011.-N 10.- P.47.
579. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice / L. F. Pinto [et al.] // *Liver Int*. – 2010. - N 30. – P. 603-610.
580. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update / G.A. Nichols [et al.] // *Diabetes Care* 200. – N. 7. –P.1879–1884.
581. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) trial: a randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease / R.G. Fassett [et al.] *BMC Nephrol*. - 2008. – N 9. – P.4 - 18.

582. *The Liver Biology and Pathobiology* / V. Chisari Francis, F. Nelson, D. Schachter, D. A. Shafritz: 2001. – P. 257-280.
583. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka [et al.] // *JAMA*. - 2002. – V. 288, N 21. – P.2709-2716.
584. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults / J. Chen [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2004. – N. 140. – P.167 –174.
585. The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes / C.Bianchi [et al.] // *Diabet Med*.- 2008. – N.25(12).-P.1412-1418.
586. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly Finns / J. Wang [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2010. – V.210, N 1.-P.237-242.
587. [The relationship between insulin resistance and left ventricular systolic and diastolic functions and functional capacity in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome] / F.Başıyğit [et al] // *Turk Kardiyol Dern Ars*. – 2010.-N. 38(3). – P.73-81.
588. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus / C.T.Valmadrid [et al.] // *Arch. Int. Med*. — 2000. — № 160. — P. 1093-100.
589. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis / Matthew E. Morris, J.A. Fletcher, J.P. Thyfault, Rector R. Scott // *Mol Cell Endocrinol*.- 2013. - V 378 N 1-2.- P. 29-40.
590. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A.M. Feldman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – N 35. – P. 537–544.
591. The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet / S.S. Koca [et al.] // *Inflammation*. – 2008. - N 31. – P. 91-98.
592. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited’ / Lennart G. Bongartz [et al.] // *European Heart Journal*.-. 2005.-.N.4.-.P. 26611–26617.

593. The sympathetic nervous system in heart failure: Physiology, pathophysiology, and clinical implications / F.Triposkiadis [et al.] // *J Am CollCardiol.* - 2009. – N 54. – P.1747-1762.
594. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing, C.N. Martyn, R.J. Young, B.F. Clarke // *Diabetes Care.* - 1985. – N 8. – P. 491-498.
595. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review / A.J. Zillich, J.Grag, S. Basu [et al.] // *Hypertension.* – 2006. -№ 48(2). -P.219-24.
596. Thompson, C.S. Animal models of diabetes mellitus: relevance to vascular complications // *Curr Pharm Des.* - 2008. – N 14. – P. 309-324
597. Tilg, H. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease / H.Tilg, A.R. Moschen // *Trends Endocrinol Metab.* – 2008.- N 19: P. 371–379.
598. Tin, L.L. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death / L.L.Tin, D.G.Beevers, G.Y.Lip // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2002. – Vol. 4. - № 6. – P. 449-457.
599. Trauner, M. Fatty liver and lipotoxicity / M.Trauner, M. Arrese, M. Wagner // *Biochim Biophys Acta.* - 2010. – V. 1801, N 3. – P.299-310.
600. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodelling and failure after experimental myocardial infarction in mice: Role of oxidative stress / S.Kinugawa [et al.] // *Circ Res.* – 2000.-.N 87.-.P.392–398.
601. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a currentperspective /Bradham W.S. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2002.-.N.53.-.P.822–830.
602. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / L.Valenti [et al.] // *Gastroenterology.* - 2002. - N 122. – P.274-280.
603. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss / P.Dandona [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1998. - N 83. – P. 2907-2910.
604. Tumor necrosis factor-alpha in diastolic heart failure. *Eur J Heart failure* 2000; 2 (Suppl. 2): P28/10381Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Fujii S, Kitabatake A. Long-

acting calcium channel blocker benidipine suppresses expression of angiogenic growth factors and prevents cardiac remodelling in a Type II diabetic rat model / A.Gurlek [et al.] // *Diabetologia*. – 2002. –N 45. –P.402–415.

605. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet*. - 1998. – N 352. – P. 837–853.

606. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / A. Shannon [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2011. - V. 53, N 2 – P. 190–195.

607. Unger, R. H. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity / R. H. Unger, L. Orci // *Int. J. Obes*. - 2000. - N 24(Suppl. 4) – P. 28-32.

608. Unger R.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R. H. Unger, L. Orci // *FASEB J* .– 2001. - N 15. – P. 312–321.

609. Unger, R.H. Lipotoxic diseases. // *Annu. Rev. Med*. – 2002. – N 53. – P. 319–336.

610. Unger, R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol Metab*.- 2003. – N 14. – P. 398-403.

611. Valensi, P. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study / P.Valensi, J.Pariès, J.R.Attali // *Metabolism*.- 2003. – V.52, N 7. – P. 815-820.

612. Vasconcelos, L. Clinical Evaluation and Hepatic Laboratory Assessment in Individuals with Congestive Heart Failure / L.Vasconcelos, E. Almeida, L. Bachur // *Arq Bras Cardiol*. - 2007. – V. 88, N 5. – P. 524-529.

613. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase / U.Landmesser [et al]. // *Circulation*. – 2002. -N 106. – P. 3073 -3078.

614. Vaziri, N.D. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease // *J Ren Nutr*. - 2010. – N 20(5 Suppl). –P. 35-43.

615. Verhave, J.C. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population /J.C.Verhave, H.Z.Hillege, G.M.Burgerhof [et al.] // *Kidney Int.* -2005. -№67. -P.1967-1973.
616. Vidal-Puig, A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // Joint EASL AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 17.
617. Videla Luis A. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms // *World J Hepatol.* - 2009.- N 1(1). – P.72-78.
618. Vlagopoulos, P.T. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease / P.T.Vlagopoulos, M.J. Sarnak // *Med Clin North Am.* -2005. - N 89. – P. 587–611.
619. Vollmar, B. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair / B. Vollmar, M.D.Menger // *Physiol Rev.* - 2009. - N 89. – P.1269-1339.
620. von Bibra, H. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis /Y. von Bibra, M. Sutton // *Diabetologia.*- 2010.-V. 53,N 6. – P.1033-1045.
621. Wannamethee, S.G. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes / S.G.Wannamethee, L. Lennon, A.G. Shaper // *Atherosclerosis.*- 2008. – V. 201, N 1. – P.168-175.
622. Watson, A. M. Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. / A.M. Watson, S.G.Hood, C.N.May // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2006. - N 33.-P.1269-1274.
623. Weinberg, J.M. Lipotoxicity // *Kidney Int.* – 2006. – V. 70, N 9. – P.1560-1566.
624. Wende, A.R. Lipotoxicity in the heart / A.R.Wende, E.D.Abel. *Biochim Biophys Acta.*- 2010. – N. 1801. – P.311–319.
625. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. //Report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997.

626. Xanthine oxidoreductase depletion induces renal interstitial fibrosis through aberrant lipid and purine accumulation in renal tubules / T. Ohtsubo [et al.] // *Hypertension*. - 2009. – N. 54. – P.868–876.
627. Yamagishi, S. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy / S. Yamagishi, T. Imaizumi // *Curr Pharm Des*. - 2005. – N. 11. – P.2279-2299.
628. Yılmaz, Ergün. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 1999. - N 2. –P. 96-100.
-
629. Yılmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes. *World J Hepatol*. - 2010.- 2(4).-P. 143–145.
630. Young, M.E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms / M.E. Young, P. McNulty, H. Taegtmeyer // *Circulation*. - 2002. - 105. - P.1861–1870.
631. Zager, R.A, Johnson AC, Hanson SY. Renal tubular triglyceride accumulation following endotoxic, toxic, and ischemic injury / R.A Zager, A.C. Johnson, S.Y. // *Hanson Kidney Int*. – 2005. – N 67. – P.111–121.
632. Zile, M.R. Alterations in Ventricular function: Diastolic heart failure /M.R. Zile, C.F. Baich // *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia/Saunders WB. – 2004. -P. 209 – 228.
633. Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic med*. – 2003. – N 20(9). – P. 693-702.