

Шалаева Светлана Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ**

14.01.04 Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2016

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Стаценко Михаил Евгеньевич
Научный консультант: доктор биологических наук, профессор
Дудченко Галина Петровна

Официальные оппоненты: **Лямина Надежда Павловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Евсевьева Мария Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой.

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

Защита состоится « » ноября 2016 г. в .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградском государственном медицинском университете» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук,
профессор М.С. Селихова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Агеев Ф.Т., с соавт., 2006; Mozaffarian D. et al., 2015). По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН) известно, что в России насчитывалось 8,1 миллионов человек с четкими признаками ХСН, а клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн. человек) (Фомин И. В., 2010).

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 (Mozaffarian D., et al., 2015).

Безусловно, ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее остается основной причиной формирования ХСН. Однако, наличие сахарного диабета (СД) 2 типа, частота встречаемости которого у больных ХСН по данным исследования OPTIMIZE-HF составляет до 42% ([Greenberg B.H.](#), et al., 2007), является фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН, способствует более тяжелому поражению органов – мишеней: сердца, почек, что делает прогноз у этой категории больных особенно неблагоприятным ([Baliga V.](#), 2009). Одним из факторов, способствующих этому, является наличие вегетативной дисфункции, опосредованной как ХСН, так и СД 2 типа. Активация симпатической нервной системы, наряду с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к снижению сократительной функции левого желудочка сердца, более выраженному ремоделированию сердца и поражению других органов – мишеней. Показано, что снижение вариабельности сердечного ритма, как показателя вегетативной дисфункции, сопровождается ухудшением прогноза и клинического течения ХСН (Ибатов А. Д., 2004).

Диабетическая кардиальная автономная вегетативная нейропатия (ДАКН), формирующаяся в рамках сахарного диабета, повышает риск как общей, так и сердечно - сосудистой смертности (Spallone V., et al., 2011), может служить самостоятельной причиной развития ХСН у больных СД 2 типа. Известно, что ДАКН влияет на прогрессирование гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолическую и диастолическую функции (Nishimura M., 2004; Lacigova S., 2009). Кроме того, наличие при СД 2 типа метаболических факторов риска формирования и прогрессирования ХСН: гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности, окислительного стресса, могут опосредовать особенности формирования клинического статуса, структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек, качества жизни у этой категории пациентов. Однако при всей важности данных вопросов детальная оценка этих особенностей у пациентов с ХСН и ДАКН до настоящего времени не проводилась.

Сохраняется неудовлетворенность результатами базисной терапии ХСН у больных с СД 2 типа, несмотря на применение β - блокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов альдостерона, что может быть связано с особенностями формирования «метаболического ремоделирования» органов-мишеней у этой категории пациентов. До настоящего времени отсутствует стандарт патогенетического лечения ДАКН, а проводимая терапия носит симптоматический и рекомендательный характер (мидодрин, октреотид при ортостатической гипотензии, ИАПФ, БРА, β - блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке) (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group, 2010). Поэтому представляется актуальным разработка оптимизации лечения больных ХСН в сочетании с ДАКН с учетом выявленных клинических особенностей у этой категории пациентов.

В терапевтической практике широкое применение получил 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (мельдоний), в основе действия которого лежит возможность оптимизации внутриклеточного митохондриального энергетического обмена, уменьшение потребности клетки в кислороде путем переключения энергообмена с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы. При этом, мельдоний обладает доказанными антиоксидантными свойствами, может влиять на степень выраженности инсулинорезистентности (ИР) и дислипидемии (Калвиныш И.Я., 2013). Вместе с тем, сравнительной комплексной оценки влияния в составе комбинированной терапии ХСН и диабетической ДАКН 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата и без него на процессы структурно - функционального ремоделирования сердца, функциональное состояние почек, нарушения автономной регуляции сердечной деятельности, качество жизни, показатели окислительного стресса, углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность до сих пор не проводилось.

Цель исследования

Изучить клинические особенности хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией. Оптимизировать терапию этой категории пациентов путем использования 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата (мельдония) в составе комбинированной терапии ХСН.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического статуса и качества жизни, структурно-функциональных параметров сердца, показателей вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функционального состояния почек у больных с ХСН и ДАКН.
2. Выявить особенности антиоксидантного статуса, перекисного окисления липидов, инсулинорезистентности, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с ХСН и ДАКН.
3. Оценить влияние терапии мельдонием на клинический статус, качество жизни, структурно-функциональные параметры сердца, показатели вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функциональное состояние почек у больных ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией.

4. Выявить особенности влияния мелдония в составе комбинированной терапии на показатели оксидантно – антиоксидантного статуса, углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность у пациентов с ХСН в сочетании с ДАКН.

Научная новизна исследования

1. Впервые комплексно изучены особенности клинического статуса, структурно – функционального состояния сердца, показателей вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функционального состояния почек и качества жизни у больных ХСН ишемического генеза и ДАКН.

2. Впервые установлены особенности оксидантно - антиоксидантного статуса, а также углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности у пациентов с ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией.

3. Впервые проведена комплексная оценка влияния терапии мелдонием в составе комбинированной терапии ХСН на клинические проявления, структурно - функциональные параметры сердца, показатели вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функциональное состояние почек, качество жизни у больных ХСН и ДАКН.

4. Впервые проведена оценка влияния мелдония в составе комбинированной терапии ХСН на показатели оксидантно-антиоксидантного статуса, углеводного и липидного обмена и инсулинорезистентность у больных ХСН и ДАКН.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании раскрыты клинические особенности и изменения структурно-функционального состояния сердца, почек, качества жизни у больных ХСН с ДАКН различной степени тяжести, а также особенности углеводного, липидного обмена, ИР, активность антиоксидантных ферментов и выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у этой категории пациентов.

Снижение КЖ, частое развитие аритмий, неблагоприятных типов ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции, функциональных нарушений почек в зависимости от тяжести ДАКН у больных с ХСН ишемического генеза является обоснованием не только для обязательного скрининга ДАКН, изучения и оценки показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), но и оценки степени ее тяжести во взаимосвязи с оценкой структурно-функционального состояния сердца и определения функционального статуса почек (СКФ, альбуминурии).

Показана необходимость определения синдрома ИР, оценки липидного профиля, окислительного стресса (уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов) для выявления ранних маркеров формирования поражения органов - мишеней у больных с ХСН и ДАКН.

Полученные результаты определяют патогенетическую целесообразность включения мелдония в состав комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией.

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 диабетической автономной кардиальной

нейропатией различной степени тяжести, а также возможности и эффективности использования цитопротектора мельдония у пациентов с ХСН и ДАКН. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения ХСН у больных с диабетической автономной кардиальной нейропатией. В ходе экспериментального этапа проведено сравнение эффективности 2-х 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, обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН чаще встречались пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия; отмечены меньшие показатели теста 6-ти минутной ходьбы (ТШХ); несмотря на отсутствие достоверных различий в ФК ХСН в основной и контрольной группе; по данным ВРС чаще выявляется гиперсимпатикотонический тип вегетативного тонуса (ВТ) за счет снижения доли пациентов с нормотоническим ВТ.

2. Выявлено снижение субъективной оценки качества жизни пациента с ХСН и СД 2 типа по данным оценки Миннесотского опросника, достоверно более выраженное в группе больных с ХСН и ДАКН.

3. В группе больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН при сопоставимом функциональном классе ХСН отмечается статистически значимо более высокий индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ), преобладают неблагоприятные типы ремоделирования: эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ. Статистически значимое нарастание частоты встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ в группе пациентов с ХСН и ДАКН отмечено по мере утяжеления вегетативных нарушений. Частота встречаемости различных стадий диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ статистически значимо зависела от тяжести ДАКН.

4. У больных ХСН в сочетании с ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН установлено значимое уменьшение средних значений СКФ, выше значения альбуминурии (АУ). Показатели функционального состояния почек в группе больных с ХСН и ДАКН зависели от стадии ДАКН.

5. В группе больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН выявляются достоверно более высокий уровень ХСЛПНП, индекса НОМА, отмечено более значимое снижение уровня каталазы (Кат) и повышение супероксиддисмутазы (СОД), статистически значимо более высокие уровни малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК).

6. 12-ти недельная терапия мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и ДАКН статистически значимо улучшает клиническое состояние пациентов, благоприятно влияет на структурно – функциональные показатели сердца, функциональное состояние почек и вегетативный тонус, значительно снижает выраженность наблюдаемого дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе, в первую очередь за счет повышения активности внутриклеточных антиоксидантных энзимов, улучшает показатели липидного обмена и снижает выраженность ИР.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные в целом согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2012, 2015, Санкт-Петербург, 2013), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий» (Ташкент, 2012), XIX и XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012, 2015), Юбилейной 70-ой и 71-ой научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием (Волгоград, 2012, 2013), Международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов (Самара, 2012), III и V Международном конгрессе кардиологов «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII и IX международными симпозиумами по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XIX и XXI ежегодной научно-практической конференцией "Актуальные вопросы кардиологии" (Тюмень, 2012, 2014), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 80-ти летию ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России (Волгоград, 2012).

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования (глава 2)

Исследование проводилось в два этапа. *На первом этапе в исследование* было включено 90 пациентов в возрасте 45 – 70 лет с ХСН I-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (4-5 неделя от развития инфаркта миокарда с зубцом Q или без него) и сахарным диабетом типа 2, с индивидуальными целевыми уровнями гликированного гемоглобина в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2013). **На I этапе** исследования пациенты с ХСН и СД 2 типа в зависимости от наличия ДАКН были разделены на 2 группы. Группа I (n=60) – основная (19 мужчин и 41 женщина; средний возраст $62,2 \pm 1,2$ лет), в которую включались больные ХСН и СД 2 типа и признаками *диабетической автономной кардиальной нейропатии, диагностированной на основании пяти стандартных тестов D. Ewing (1975)*. Группа II (n=30) – контрольная (13 мужчин и 17 женщин; средний возраст $61,8 \pm 1,6$ лет), была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа без признаков ДАКН. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой терапии ХСН и СД 2 типа. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов и дозировки препаратов базисной терапии представлена в таблице 1.

Критериями исключения больных из исследования являлись: стенокардия IV ФК, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность IV ФК; кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 3-х месяцев, злокачественная и неуправляемая АГ; перманентная форма фибрилляции предсердий; искусственный водитель ритма; СД

типа 1 или декомпенсация гликемии при СД типа 2, HbA1c >8,0%, а так же его тяжелые вторичные осложнения (ретинопатия III-IV степени; синдром диабетической стопы; диабетическая нефропатия в стадии почечной недостаточности), органическое поражение центральной нервной системы; клинически значимые заболевания, требующие медикаментозного лечения или значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; злокачественные и аутоиммунные заболевания; зависимость от алкоголя и/или наркотиков; противопоказания к приему базисной терапии или их непереносимость в анамнезе; психическое заболевание или неспособность больного понять суть исследования и дать обоснованное согласие на участие в нем, а так же отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству. Участие в исследовании допускалось на основании информированного согласия пациента.

Таблица 1. - Клинико-демографическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	Группа I (основная) ХСН+СД 2 тип+ДАКН	Группа II (контрольная) ХСН + СД 2 типа без ДАКН
Количество больных	60	30
Возраст, лет	62,2 ±1,2	61,8±1,6
Мужчины / женщины абс. (%)	19/41 (31,6/68,4)	13/17 (43,4/56,6)
Длительность ГБ, лет	14,7±0,8	14,6±1,1
Длительность СД, лет	6,0±1,4	5,4±1,2
Длительность ИБС, лет	5,9±2,0	5,8±1,8
ИМ с зубцом Q/ без зубца Q, чел (%)	16/44 (26,6/73,4)	6/24 (20/80)
ФК ХСН	2,28±0,39	2,23±0,41
ФК I (% больных)	8,3% (5)	10,0% (3)
ФК II (% больных)	55,0% (33)	56,7% (17)
ФК III (% больных)	36,7% (22)	33,3% (10)
Дистанция 6-минутной ходьбы, метры	335,08±12,29	362,5±7,38
ИМТ, кг/м ²	30,8±0,62	32,3±0,54
ЧСС, мин ⁻¹ .	69,5±4,3	66,3±2,0
САД, мм рт. ст.	123,2±4,6	124,1±3,5
ДАД, мм рт. ст.	73,8±4,0	70,8±2,9
HbA1c, %	7,68±0,59	7,57±0,48
Средняя доза эналаприла, мг/сутки	15,2±2,0	18,1±2,3
Средняя доза бисопролола, мг/сутки	7,2±1,7	7,6±1,9
Средняя доза спиронолактона, мг/сутки	58,7±15,2	63,5±14,8
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сутки	125,0	125,0
Средняя доза клопидогреля, мг/сутки	75,0	75,0

Средняя доза симвастатина, мг/сутки	24,2±2,3	23,9±3,1
Средняя доза глибенкламида/Гликлазида МВ мг/сутки	10,2±3,4/57,6±4,6	8,2±3,0/60,6±5,3
Средняя доза метформина, мг/сутки	998 ± 26,3	1050,0±25,4

На II этапе в исследование было включено 60 пациентов с ХСН I-III ФК (по классификации ОССН 2002) ишемической этиологии и СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1, основная, была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа (n=30) (9 мужчин и 21 женщина; средний возраст 62,0±1,8лет), которым в дополнение к базисной терапии ХСН назначался мельдоний (Милдронат, ООО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1г/сутки, перорально (по 500 мг два раза в сутки в первой половине дня). Группа 2, контрольная, была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа (n=30) (10 мужчин и 20 женщина; средний возраст 60,7±1,6 лет), которые получали только базисную терапию ХСН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ДАКН, проводимой базисной терапии хронической сердечной недостаточности и сахароснижающей терапии. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным этическим комитетом (протокол № 124-2010 от 25.02.2011).

Физикальное обследование включало антропометрию, оценку жалоб и общего состояния больных, клиническое измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ). Всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Пациенты выполняли нагрузку в виде *теста шестиминутной ходьбы* (ТШХ), по результатам которого устанавливался *функциональный класс ХСН*. *Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН* оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000). *Клиническая диагностика автономной кардиальной нейропатии и ее тяжести* проводилась по клиническим тестам D. Ewing (1975). Среди пациентов основной группы, включенных в исследование, 15% имели признаки начальной степени тяжести ДАКН, 23, 3% пациентов были отнесены в подгруппу со средней степенью тяжести ДАКН, 35 % имели признаки тяжелой стадии и 26,7% - атипичного течения ДАКН.

Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили с помощью эхокардиографии по общепринятой методике на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия) с доплеровским датчиком. Исследование включало оценку линейных размеров полостей сердца (передне - задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ)), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ (Devereux R.V., Alonso S. Et al., 1977 г). Кроме того, определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), по отношению к поверхности тела и оценивали систолическую и диастолическую функцию ЛЖ (ЕАЕ, 2006). *Исследование вариабельности 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 с расчетом основ-

ных показателей (Баевский Р.М. и др., 2001): среднее квадратичное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), индекс напряжения (ИН) и индекс централизации (IC) регуляторных систем, волновые показатели (LF, HF, VLF, TP).

Дисперсия интервала Q-T (Q-Td) определялась как разница между максимальным и минимальным значением этого интервала в любом из 3-х отведений в мс. *Корригированная дисперсия интервала Q-T (Q-Tdc)* определялась, как разница между максимальным и минимальным корригированным интервалом Q-T (Q-Tc), определяемым по формуле Базетта: $Q-Tdc \text{ (мс)} = Q-Tmax \text{ (мс)} - Q-Tmin \text{ (мс)} / RR(c)$. Для выявления нарушений ритма сердца проводилось СМ–ЭКГ.

Изучение функционального состояния почек включало определение концентрации креатинина в сыворотке крови методом Яффе; скорости клубочковой фильтрации расчетным методом по формуле СКД-EPI (2009 с модификацией .2011 г.); оценку суточной экскреции альбумина с мочой методом иммуноферментного анализа. *Изучение состояния углеводного обмена.* Содержание глюкозы в капиллярной крови натощак исследовалось с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом. Для анализа *липидного метаболизма* проводили исследование липидограммы с определением содержания общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчетом индекса атерогенности. *Содержание общего холестерина (ОХС)* определяли унифицированным энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора реагентов для измерения концентрации общего холестерина в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). *Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП)* выполнялось унифицированным методом с использованием реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). *Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)* определяли по формуле Фридвальда: $ХС \text{ ЛПОНП} = ТГ / 2,2$; $ЛПНП = ОХС - ЛПВП - ЛПОНП$ (ммоль/л). *Определение уровня триглицеридов (ТГ)* проводилось с помощью унифицированного энзиматического калориметрического метода с использованием реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). *Расчет индекса атерогенности (ИА)* производился по формуле, предложенной Климовым Н.А.: $ИА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$. *Базальный уровень инсулина* определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. *Инсулинорезистентность (ИР)* оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: $глюкоза \text{ натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мЕ/мл)} / 22,5$. *Определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови* – модифицированным методом по Z. Placer et al. (1976) при длине волны 233 нм. *Определение малонового диальдегида (МДА) в плазме крови* - с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977). *Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах периферической крови* - по определению степени торможения реакции окисления кверцетина под влиянием СОД. *Оценку активности СОД* проводили, принимая 50% ингибирования за 1 у.е. и выражали в у.е./мкл эритроцитов. *Определение активности каталазы (Кат) в эритроцитах крови* - принцип метода основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. *Активность каталазы эритроцитов* выражали в $\mu\text{кМ H}_2\text{O}_2/\text{мл/мин}$.

Статистическая обработка результатов исследования. Обработку результатов проводили с привлечением встроенных функций программы MS Excel и программы «STATISTICA 7.0» (StatSoft, Inc.) методами параметрической, непараметрической статистики и корреляционного анализа Спирмена. Для оценки достоверности различий между показателями применяли t-критерий Стьюдента, точный метод Фишера. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками, взятого из закона распределения, отличного от нормального, использовали критерий Вилкоксона, между двумя независимыми выборками – критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены Региональным Этическим Комитетом (протокол № 154-212 от 12 марта 2011 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На I этапе исследования (глава 3) проводилась выявление особенностей клинического статуса, структурно – функционального состояния сердца, функционального состояния почек, показателей вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала Q-T (Q-Td) и скорректированной дисперсии интервала Q-T (Q-Tdc), а также показателей углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, состояния оксидантно – антиоксидантной системы у 90 пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим СД 2 типа, в связи с наличием у них признаков ДАКН (ХСН+ДАКН) – I группа (n=60), ХСН без ДАКН – II группа (n=30), которые проходили стационарный этап реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда. Отмечены следующие клинические особенности. Наиболее частыми нарушениями сердечного ритма и проводимости среди пациентов основной группы являлись пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (37% vs 10% в контрольной, $p > 0,05$), синусовая тахикардия (42% vs 14% в контрольной, $p > 0,05$), желудочковая экстрасистолия (42% vs 14% в контрольной, $p > 0,05$). Реже отмечались проявления блокады правой и левой ножки пучка Гиса (14% и 12% в основной vs 5% и 6% в контрольной группе соответственно, $p > 0,05$).

Пациенты с ХСН и ДАКН имели большую длительность СД 2 типа ($6,0 \pm 1,4$ vs $5,4 \pm 1,2$ лет в контрольной группе) и частоту встречаемости ИМ с зубцом Q (26,7 % vs 20 %, $p > 0,05$). Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления сердечной недостаточности разной степени выраженности, что нашло отражение в средних баллах по ШОКС: $4,12 \pm 1,64$ в группе больных с ХСН и СД 2 типа и ДАКН vs $3,93 \pm 1,39$ балла в контрольной группе. При этом в начальной стадии ДАКН этот показатель составил $3,86 \pm 0,64$ балла vs $3,71 \pm 1,58$ и $4,41 \pm 1,23$ балла при ДАКН среднетяжелой и тяжелой стадий соответственно ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание статистически значимое утяжеление и выраженность основных симптомов ХСН у больных с ХСН + СД с ДАКН, коррелирующие с выраженностью симпатической дисфункции по данным оценки стресс - индекса SI ($r=0,3$, $p < 0,05$). Среди пациентов с ХСН и ДАКН отмечены и меньшие показатели при выполнении теста 6-ти минутной ходьбы (ТШХ) - $335,08 \pm 12,3$ vs $362,5 \pm 7,4$ метров в -I и II-й группе соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что со снижением показателей ТШХ в основной группе коррелировала выраженность симпатической дисрегуляции по данным оценки VLF ($r= 0,37$, $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в ФК ХСН в основной и контрольной группе, при дополнительном анализе I группы отмечено, что достоверно более высокий показатель ФК был выявлен в подгруппе пациентов с ХСН и тяжелой стадией ДАКН - $2,80 \pm 0,25$ vs $2,14 \pm 0,14$ в начальной стадии ДАКН ($p < 0,05$).

У всех пациентов по данным Миннесотского опросника отмечено статистически значимое снижение субъективной оценки качества жизни, более выраженное в группе больных с ХСН и ДАКН - $47,85 \pm 4,79$ балла vs $31 \pm 5,59$ балла во II-й группе ($p < 0,05$). Достоверных различий по данным оценки Миннесотского опросника в зависимости от тяжести ДАКН получено не было.

Проведенный корреляционный анализ, выявил статистически значимую связь между оценкой КЖ по результатам Миннесотского опросника и индексом централизации при выполнении ортостатической пробы - IC ($r = 0,5$, $p < 0,05$), величинами спектральной мощности показателей variability сердечного ритма - LF ($r = 0,26$, $p < 0,05$), TP ($r = -0,48$, $p < 0,05$), VLF ($r = -0,43$, $p < 0,05$) в I-ой группе пациентов. По данным оценки Сиэтлского опросника лучшие данные КЖ были получены у пациентов из группы контроля: $69,3 \pm 3,52$ vs $70,7 \pm 1,8$ балла в основной группе больных ($p > 0,05$). Количество приступов стенокардии в неделю было больше в I группе пациентов $-3,45 \pm 1,62$ vs $3,07 \pm 1,12$ во второй группе. Ухудшение КЖ по данным Сиэтлского опросника в группе пациентов с ХСН и ДАКН коррелировало с симпатической дисфункцией по данным оценки отношения SI, у.е. стоя / SI, у.е. лежа ($r = -0,28$, $p < 0,05$), а также TP ($r = -0,33$, $p < 0,05$)

При изучении показателей variability ритма сердца (BPC) у пациентов обеих групп выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN), при этом в группе пациентов с ХСН и ДАКН SDNN < 50 мс встречалось в 65% случаев vs 46,76% в группе контроля ($p > 0,05$). Стресс индекс - SI был повышен в обеих группах пациентов: $223,55 \pm 149,96$ и $142,5 \pm 94,9$ у.е. в I-й и II-й группах соответственно ($p > 0,05$). При проведении активной ортостатической пробы (АОП) показатель TP был значимо ниже ($11,6 \pm 2,8$ мс²) в группе пациентов с ХСН и ДАКН vs $20,2 \pm 1,95$ мс² в группе контроля. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлены достоверные взаимосвязи между снижением показателя TP и результатами теста D. Ewing - «соотношение 30:15» ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Достоверно более высокие показатели мощности в низкочастотном диапазоне LF стоя были отмечены у пациентов с ХСН и ДАКН ($44,46 \pm 1,4\%$ в основной группе vs $38,0 \pm 1,0\%$ в контрольной), что сопровождалось достоверным повышением коэффициента LF/HF в I-й группе, в сравнении с контрольной группой ($5,4 \pm 0,2$ vs $4,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,2$ vs $5,6 \pm 0,1$ у.е. лежа и стоя соответственно). Индекс централизации (IC, у. е.) был повышен как в I-й, так и во II-й группе - $4,63 \pm 0,32$ у.е. vs $3,7 \pm 0,37$ у.е. в I-й и II-й группах соответственно, $p > 0,05$. Тяжесть вегетативной дисфункции по данным оценки variability сердечного ритма нарастала в группе пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от тяжести автономной дисфункции.

Среди больных с ХСН и ДАКН чаще выявляли лиц с гиперсимпатикотоническим типом ВТ, по сравнению с больными без ДАКН - 63,3% vs 43,3% соответственно (рис.1.). Оценка показателей вегетативной реактивности (ВР), выявила, что у пациентов с ХСН и ДАКН чаще выявлялись лица с гиперсимпатикотонией по сравнению с больными без ДАКН (53,3 vs 43,3% соответственно, $p > 0,05$) (рис.2.).

Корригированный интервал QTc в I-й группе больных ХСН и СД 2 типа составил $427,6 \pm 7,37$ мс vs $422,2 \pm 8,27$ мс в контрольной ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание статистически значимо более высокое значение дисперсии корригированного интервала QTd у пациентов с ХСН и ДАКН ($34,07 \pm 4,74$ мс в I-й vs $21,0 \pm 3,27$ мс во II-ой группе).

В основной группе пациентов отмечены следующие структурно-функциональные особенности поражения сердца и функционального состояния почек. Достоверных различий полостных размеров сердца и систолической функции сердца между больными исследуемых групп отмечено не

было, однако, толщина МЖП коррелировала в основной группе с показателями кардиоваскулярных тестов по D. Ewing: с разницей «АД при изотонической нагрузке» ($r = -0,32$; $p < 0,05$), показателем теста Шеллонга ($r = 0,29$; $p < 0,05$). Кроме того, отмечены корреляционные взаимосвязи между ТЗСЛ ЛЖ и коэффициентом LF/HF, ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

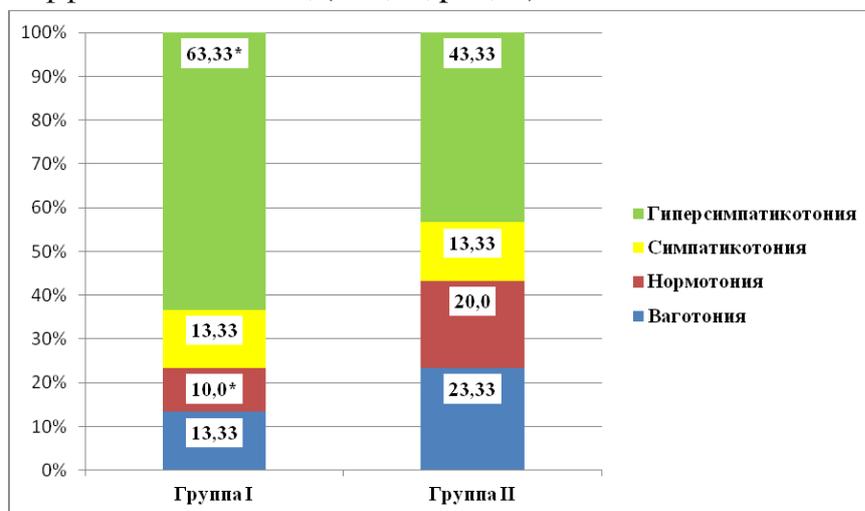


Рис. 1. Частота встречаемости исходного вегетативного тонуса у больных с ХСН и СД 2 типа.

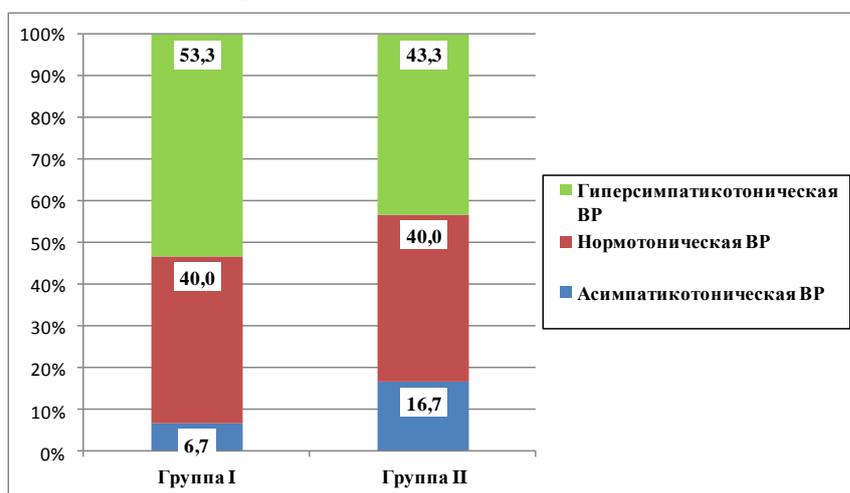


Рис. 2. Частота встречаемости различных типов вегетативной реактивности больных с ХСН и СД 2 типа. Примечание: ВР – вегетативная реактивность.

У пациентов с ХСН и ДАКН ИММ ЛЖ был достоверно выше по сравнению с больными контрольной группы ($157,24 \pm 4,53$ vs $142,35 \pm 4,76$, $p < 0,05$). Кроме того, ИММ ЛЖ был выше в группе пациентов с тяжелой стадией ДАКН - $158,72 \pm 1,2$ г/м² vs $154,19 \pm 1,56$ г/м² в начальной стадии и $157,08 \pm 0,22$ г/м² и $157,11 \pm 0,44$ г/м² в средней и атипичной стадии соответственно. В I-й группе больных выявлены корреляционные связи между ИММ ЛЖ и показателями пробы «АД при изотонической нагрузке» ($r = -0,32$ соответственно, $p < 0,05$), что согласуется с данными исследования Felício J.S., et al. (2010), которые продемонстрировали, 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.

У пациентов I-й, II-й групп были отмечены только прогностически неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая (ЭГ) и концентрическая (КГ) гипертрофия ЛЖ, частота встречаемости которых составила для ЭГ ЛЖ $61,7\%$ vs $66,7\%$ в I-ой и II-ой группах соответственно,

КГ ЛЖ была выявлена у 38,3% пациентов основной и у 33,3% контрольной групп ($p>0,05$). Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группе больных с ХСН и ДАКН зависела от тяжести ДАКН (рис.3).

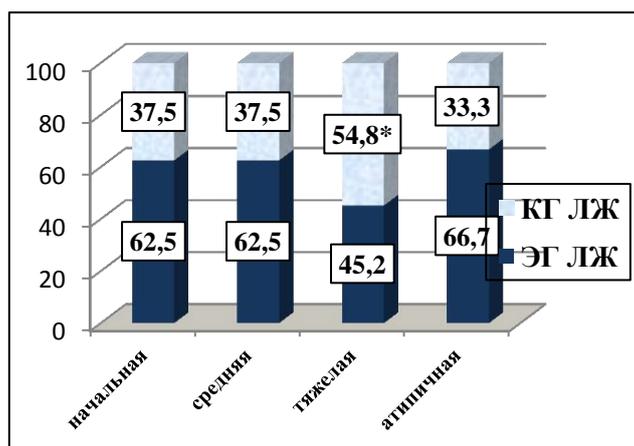


Рис. 3. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с ХСН и СД 2 типа с различной выраженностью ДАКН (степень тяжести ДАКН). Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о нарастании частоты встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ по мере утяжеления вегетативных нарушений: 37,5% при начальной и средней тяжести ДАКН и 54,8% при тяжелой ДАКН ($p<0,05$).

Нарушения диастолической функции сердца были выявлены у всех пациентов, включенных в исследование. Псевдонормальный тип наполнения ЛЖ, характерный для 2 стадии ДД, встречался у 43,3 % пациентов из основной группы vs 36,7% больных из группы контроля, рестриктивный тип (3 стадия ДД) – у 5% vs 3,3%, замедленная релаксация, соответствующая I стадии ДД, выявлена у 51,7% больных I группы против 60% больных II группы. Частота встречаемости той или иной стадии ДД у пациентов с ХСН +СД пациентов с ДАКН статистически значимо зависела от стадии ДАКН. Полученные результаты представлены на рис. 4.

В проведенном исследовании отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между ДД&SDNN ($r=0,28$, $p<0,05$); ДД&IC ($r= -0,22$, $p<0,05$); ДД&TP ($r=0,22$, $p<0,05$); ДД&HF ($r=0,21$, $p<0,05$); ДД&LF ($r=-0,21$, $p<0,05$).

При оценке функционального состояния почек выявлено, что у больных I –й группы СКФ была достоверно ниже - $62,0 \pm 4,8$ мл/мин/1,73 м² vs $78,0 \pm 5,1$ мл/мин/1,73 м² во II-ой. В I группе пациентов СКФ была статистически значимо снижена у пациентов с тяжелыми проявлениями ДАКН ($58,80 \pm 2,03$ мл/мин/1,73 м² vs $65,30 \pm 2,05$ мл/мин/1,73 м² в начальной стадии, $p<0,05$). Проведенный в рамках кардиоренального континуума корреляционный анализ подтвердил связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ среди пациентов I группы ($r=0,64$, $p<0,05$). Частота выявления сниженной СКФ в зависимости от ФК ХСН составила соответственно при ФК I – 16,6%, ФК II – 30%, ФК III – 63,3% ($p<0,05$).

Уровень альбуминурии составил $292,82 \pm 6,53$ мг/сутки и $283,8 \pm 4,17$ мг/сутки в основной и контрольной группах соответственно ($p>0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов ХСН и тяжелой стадией ДАКН выраженность альбуминурии была статистически значимо более высокой - $298,75 \pm 4,79$ мг/сутки vs $283,8 \pm 4,18$ мг/сутки в контрольной группе. Выраженность альбуминурии в группе пациентов с ХСН и ДАКН коррелировала с показателями пробы Вальсальвы ($r=-0,42$,

$p < 0,05$), вариабельности ЧСС ($r = -0,36$, $p < 0,05$), Шелонга ($r = 0,55$, $p < 0,05$); а также практически со всеми показателями оценки ВРС.

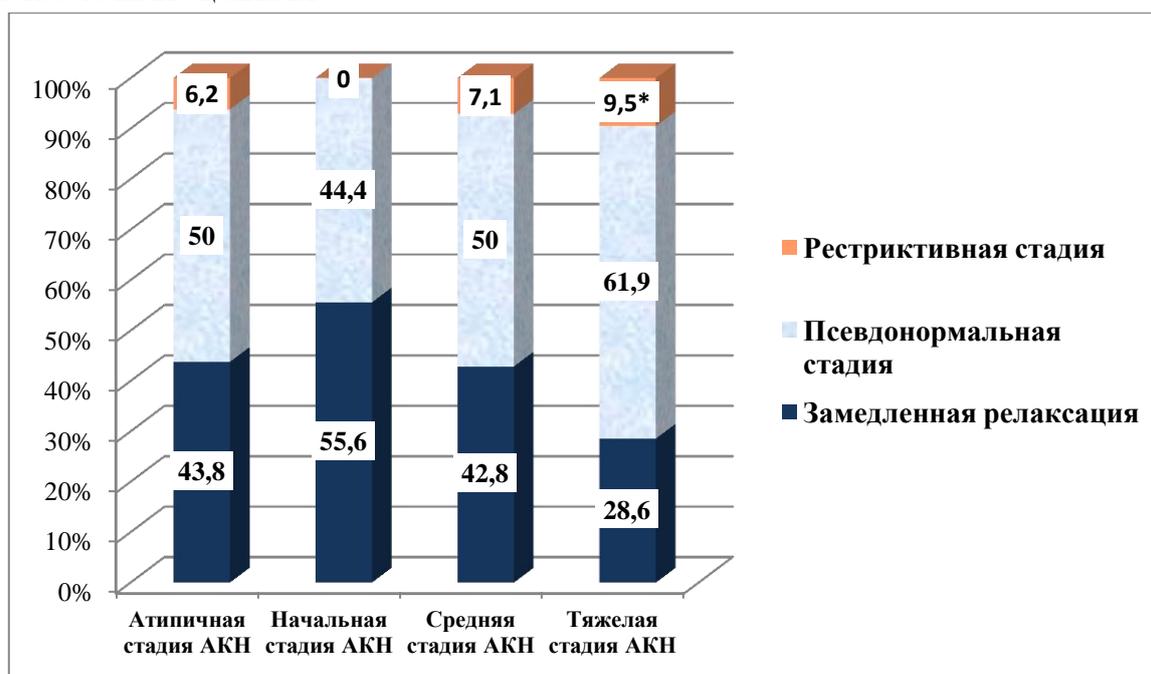


Рис. 4. Частота выявления стадий диастолической дисфункции ЛЖ в группе пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от тяжести вегетативной дисфункции (стадии ДАКН).

Уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов с ХСН и ДАКН составил $7,68 \pm 0,59$ % vs $7,57 \pm 0,48$ % во II группе пациентов, уровень гликемии натощак $6,81 \pm 0,29$ ммоль/л и $6,86 \pm 0,29$ ммоль/л в I –ой и II-ой группах соответственно ($p > 0,05$). Выраженность ИР (индекс НОМА) была статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН и тяжелой стадией ДАКН: $6,30 \pm 0,58$ vs $4,46 \pm 0,58$ ед. в начальной стадии. Анализ показателей, характеризующих липидный обмен, продемонстрировал, что уровень ХС ЛПНП был достоверно выше в группе пациентов с ХСН и ДАКН - $3,35 \pm 0,37$ ммоль/л vs $2,45 \pm 0,15$ ммоль/л в контрольной группе. Достоверно более высокий уровень ХС ЛПНП был отмечен у пациентов с ХСН и тяжелой стадией ДАКН. ОХС был достоверно выше в подгруппе пациентов с тяжелой стадией $5,26 \pm 0,05$ ммоль/л vs $5,08 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов с атипичной стадией; ХС ЛПНП при тяжелой стадии ДАКН - $3,63 \pm 0,42$ ммоль/л vs $3,04 \pm 0,05$ ммоль/л в начальной стадии.

В проведенном исследовании было отмечены изменения активности антиоксидантных ферментов в обеих группах пациентов. Активность Кат была снижена как в I-ой, так и во II-ой группах, однако достоверно более низкие показатели были отмечены в основной группе - $563,9 \pm 17,9$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин в основной vs $607,8 \pm 4,4$ в контрольной. У всех пациентов, включенных в исследование, активность СОД была достоверно выше в сравнении с показателями здоровых лиц. Наряду с этим в группе больных ХСН и ДАКН выявлены статистически более высокие показатели - $43,0 \pm 1,3$ % vs $37 \pm 1,9$ % во II-ой группе. По данным корреляционного анализа у пациентов с ХСН и ДАКН выявлена зависимость между Кат, СОД и IC ($r = -0,65$, $p < 0,05$ и $r = -0,67$, $p < 0,05$); СОД и TP ($r = 0,26$, $p < 0,05$); Кат, СОД и LF ($r = -0,46$, $p < 0,05$ и $r = -0,53$, $p < 0,05$ соответственно) и HF ($r = 0,6$, $p < 0,05$ и $r = 0,43$, $p < 0,05$ соответственно); соотношением LF/HF ($r = 0,49$, $p < 0,05$ и $r = 0,58$, $p < 0,05$ соответственно). Оценка показателей ПОЛ выявила отчетливую активацию этих процессов у пациентов обеих групп. Однако, содержание, как ДК, так и МДА в I-й группе было на 15,6% и 17,7% соответственно

выше по сравнению со II-й группой ($p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость показателей центральной и автономной регуляции данным оценки ВРС и показателями ПОЛ: ДК, МДА и IC (%) ($r = 0,42$, $p < 0,05$ и $r = 0,6$, $p < 0,05$ соответственно); ДК, МДА и HF (%) ($r = -0,53$, $p < 0,05$ и $r = -0,62$, $p < 0,05$ соответственно); ДК, МДА и LF ($r = 0,5$, $p < 0,05$ и $r = 0,54$, $p < 0,05$ соответственно), а также VLF ($r = 0,3$, при $p < 0,05$ и $r = 0,58$, $p < 0,05$).

Полученные результаты продемонстрировали нарастание выраженности дисбаланса между процессами ПОЛ и АОС по мере утяжеления ДАКН (таб.2). Отмечается нарастание содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ – ДК и МДА, снижение активности Кат, а также уменьшение изначально высокой активности СОД эритроцитов, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы при нарастании тяжести ДАКН.

Таблица 2. – Показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией в зависимости от степени ее тяжести

Показатель	Начальная стадия (n=9)	Средняя стадия (n=14)	Тяжелая стадия (n=21)	Атипичный вариант (n=16)
Кат эритроц., мкмоль /H ₂ O ₂ /мл мин	583,98 ± 7,4	578,13 ± 5 ⁴	559,09 ± 10,4	594,3 ± 5,1 ²
СОД эр, %	42,08 ± 0,7 ^{2,3}	39,86 ± 0,6 ¹	36,16 ± 0,9 ^{1,4}	41,19 ± 0,4 ³
СОД эр, у.е.	16,96 ± 0,8	15,99 ± 0,8	14,49 ± 0,7 ^{2,4}	16,56 ± 0,6 ³
ДК, ед. А/мл	0,35 ± 0,01 ^{3,4}	0,36 ± 0,02	0,4 ± 0,02 ¹	0,47 ± 0,05 ¹
МДА, ммоль/л	6,80 ± 0,12 ^{3,4}	6,92 ± 0,2	7,33 ± 0,18 ¹	7,28 ± 0,15 ¹

Примечание: ¹ - достоверность различий по сравнению с начальным поражением; ² – достоверность различий по сравнению со средней стадией; ³ - достоверность различий по сравнению с тяжелой стадией; ⁴ - $p < 0,05$ по сравнению с атипичным вариантом при $p < 0,05$.

Оценка влияния мелдония в составе комбинированной терапии ХСН на клинический статус, качество жизни, структурно функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек, вариабельность сердечного ритма, скорректированный интервал и дисперсию скорректированного интервала QT, липидный и углеводный обмен, инсулинорезистентность, проявления окислительного стресса у пациентов с ХСН и ДАКН (глава 4).

На втором этапе исследования для решения поставленной задачи было обследовано 60 пациентов с ХСН II-III ФК (по классификации ОССН 2002) ишемической этиологии и СД-2 типа с ДАКН. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ую, основную группу (n=30) было включено 9 мужчин и 21 женщина, среднего возраста 62,0±1,8 лет, которым в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2 типа назначался мелдоний (Милдронат, ООО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1г/сутки, перорально (по 500 мг два раза в сутки в первой половине дня). Пациенты 2-ой, контрольной группы (n=30, 10 мужчин и 20 женщина, среднего возраста 60,7±1,6 лет) получали только базисную терапию ХСН и сахароснижающую терапию. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клиническим и гемодинамическим параметрам, а также используемым дозам стандартной терапии ХСН.

По данным результата ТШХ в 1-й группе пройденная дистанция достоверно увеличилась на 32,6% vs 13,6% в контрольной группе. Прием мельдония способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. По окончании периода исследования наблюдалось уменьшение ФК тяжести ХСН группе больных, принимающих мельдоний на 10% vs 1,3 % во второй группе ($p > 0,05$). 12-недельная терапия привела к статистически значимому уменьшению среднего балла ШОКС в основной группе по сравнению с контрольной (на 35,75% vs 14,89% соответственно, различие между группами статистически значимы).

Полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о том, что использование мельдония в составе комбинированного лечения больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН способствует улучшению вегетативной регуляции ССС, что проявилось достоверными изменениями показателей кардиоваскулярных тестов Эвинга. По результатам теста Шелонга в основной группе пациентов зафиксировано снижение изменения САД при проведении активной ортостатической пробы в этой группе больных на 14,86% ($p < 0,05$). Результат пробы «вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании» достоверно увеличился на 24,48 %, разница между двумя основной и контрольной группами статистически значима. Динамика проб «изменения АД при изотонической нагрузке», «пробы Вальсальвы», «соотношение 30:15» в результате лечения в обеих группах достоверных критериев не достигла ($p > 0,05$), однако обращает на себя внимание, что восстановление реакции ДАД при изометрической нагрузке до пограничной в основной группе больных было более значимым (на 20,54% vs 8,92% в группе контроля), достигая порога нормальных значений у 30% пациентов, что, вероятно, может свидетельствовать об улучшении проведения импульса по эфферентным волокнам.

Терапия ХСН у больных с ДАКН в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ: на 4,2% vs 2,2% в группе контроля ($p < 0,05$), что в основной группе пациентов сопровождалось появлением статистически значимых взаимосвязей между ФВ и показателями функциональной пробы «изменения АД при изотонической нагрузке» ($r = 0,36$, $p < 0,05$), а также тестом Шелонга ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

По окончании периода исследования в обеих группах отмечалось снижение ИММ ЛЖ: в основной группе больных - 4,8% vs -1,9% в группе контроля. Отмечено появление обратной корреляционной связи между снижением ИММЛЖ и показателями пробы «соотношения 30:15» (R-R) ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и пробой «вариации ЧСС при глубоком дыхании» ($r = -0,44$, $p < 0,05$) в основной группе пациентов.

К концу 12-ти недельной комбинированной терапии ХСН с включением мельдония отмечено снижение количества больных с ЭГ ЛЖ на 42,8% и КГ ЛЖ в основной группе на 37%, однако различия не достигли уровня достоверности ($p > 0,05$). В контрольной группе уменьшение количества больных с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ не произошло.

На фоне 12 недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии в основной группе отмечено увеличение количества больных с 1 стадией ДД на 13,3% за счет уменьшение числа лиц со 2 стадией ДД на 7,1 % и исчезновение рестриктивного типа наполнения ЛЖ у этих пациентов.

Отмечено положительное влияние мельдония в составе 12 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на показатели вегетативной регуляции сердца, что проявилось увеличением исходно сниженного SDNN на 22,6%, а также снижением числа SDNN <50 мс на 38,9% . У больных контрольной группы показатель SDNN, мс и количество больных со значениями SDNN <50

мс снизилось на 30%. В 1-ой группе пациентов в динамике лечения мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН отмечено достоверное снижение IC на 29,4%, в то время как во 2-ой группе IC увеличился на 20,9%. Различия между группами статистически значимы. В конце 12-ти недель терапии у больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН произошло статистически значимое увеличение показателя TP в 1-ой группе больных на 60,1%, тогда как в контрольной группе показатель TP практически не изменился. По окончании 12 – ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН показатель LF в основной группе достоверно снизился на 12,7% в положении лежа и на 11% в положении ортостаза, тогда как изменения показателя LF во 2-й группе носили статистически незначимый характер. Различия между группами были статистически значимы. Отмечено достоверное увеличение HF как в основной группе, так и в контрольной группе больных в положении лежа на 21,1% vs 13,9% соответственно. При проведении АОП достоверное увеличение HF отмечено лишь в 1-ой группе на 19,9% vs 10,1% в группе контроля ($p < 0,05$). В первой группе показатель LF/HF на фоне лечения уменьшился на 15,4% ($p < 0,05$), а в группе контроля имел тенденцию к увеличению на 3,14%, различия между группами статистически значимы. У пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии наблюдалось уменьшение мощности медленных волн 2-го порядка (VLF), но лишь в основной группе этот показатель снизился статистически значимо на 20,26% vs 2,18% во второй групп ($p < 0,05$). Полученные результаты могут свидетельствовать об ослаблении неблагоприятного, гуморально-метаболического типа регуляции сердечного ритма и о переходе регуляции на более высокий рефлекторный уровень регуляции.

По окончании 12 – ти недельного срока в группе пациентов, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии отмечено достоверное увеличение количества пациентов с нормальным ВТ до 16,6%, снижение количества больных с гиперсимпатическим ВН на 20% vs 11,1% в контрольной группе и увеличение количества пациентов с ваготонией до 16,7% vs 13,3% у пациентов контрольной группы, ($p > 0,05$). Результаты пробы на ВР продемонстрировали, что через 12 недель терапии с включением мельдония достоверно чаще стал регистрироваться нормотонический тип ВР ($\Delta\%$ 33,3% в основной группе vs 15,4% во группе контроля ($p < 0,05$), а количество больных с асимпатикотонией уменьшилось на 50%, гиперсимпатикотонией на 18,5%. В группе контроля частота встречаемости гиперсимпатикотонического типа ВР снизилась на 15,3%, нормального типа ВР увеличилась на 15,4%, количество больных с асимпатикотонической ВР не изменилось (все при $p > 0,05$).

В ходе 12 – ти недельной терапии в основной группе исследуемых QTc статистически значимо снизился на 2,54% vs 0,96% в контрольной группе. Статистически значимо снизилась дисперсия скорректированного интервала QTc в группе больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии ($\Delta\%$ -36,5% в основной, vs $\Delta\%$ -16,4% контрольной группе). Различия между группами носило статистически значимый характер.

В основной группе больных, дополнительно получавшей терапию мельдонием, динамика функции почек, отразилась статистически значимым снижением альбуминурии на 13% vs 5% во 2-ой группе. Улучшение функции почек и восстановление вегетативного тонуса в группе пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, носило взаимозависимый характер. Проведенный корреляционный анализ выявил появление достоверных связей в группе больных, получавших мельдоний в составе базисной терапии между SDNN и СКФ ($r=0,44$; $p < 0,05$), между SDNN и АУ ($r=-0,52$, $p < 0,05$), а также между TP и уровнем АУ ($r= -0,39$; $p < 0,05$) и СКФ ($r=0,37$, $p < 0,05$).

Уменьшение в процессе лечения, влияние волн LF умеренно взаимодействовало с уровнем креатинина крови ($r=0,50$, $p<0,05$), а увеличение уровня волн HF со снижением альбуминурии ($r=-0,52$, $p<0,05$). Изменение IC был было достоверно взаимосвязано со снижением креатинина крови ($r=0,45$, $p<0,05$).

Отмечено положительное влияние мельдония в составе 12 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на метаболические показатели: в основной группе пациентов уровень глюкозы крови натощак снизился на 4,7% vs 2,8% в контрольной группе ($p>0,05$), а Hb A1c на 8,9% в основной и 5,1% в группе контроля ($p>0,05$). Индекс НОМА уменьшился в основной группе на 16,3% vs 7,8% в группе контроля. Оба показателя не достигли критериев достоверности ($p>0,05$). Обращает на себя внимание, что дополнительное использование мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и ДАКН ассоциировалось с выраженным достоверным снижением уровня ТГ: 14,6% vs 4,3% в контрольной группе и ХС ЛПНП на 8,6% vs 7,9% ($p>0,05$). Положительная динамика метаболических показателей в основной группе коррелировала с нормализацией вегетативного тонуса и появлением достоверных корреляционных взаимосвязей между IC и ТГ ($r=-0,46$, $p<0,05$), отношением LF/HF и уровнем общего холестерина ($r=0,50$, $p<0,05$), а также показателями VLF и ТГ крови ($r=0,56$, $p<0,05$). Индекс НОМА коррелировал с индексом централизации ($r=0,43$, $p<0,05$), мощностью TP ($r=-0,52$, $p<0,05$), а также коэффициентом 30:15 (MxRMn) ($r=-0,55$, $p<0,05$).

12-тинедельная терапия мельдонием больных ХСН с СД 2 типа и ДАКН сопровождалась достоверным снижением уровня ДК, на $\Delta\%=-34,7\%$ vs $-15,5\%$ в контрольной группе (различия между группами были статистически значимы) и МДА ($\Delta\% -21,5\%$ vs $\Delta\% -13,1\%$, в основной и контрольной группах соответственно, $p<0,05$).

По результатам нашего 12-ти недельного исследования выявлено статистически значимое повышение активности каталазы эритроцитов на 10,9% в 1-й группе пациентов vs 2,7% ($p>0,05$). В обеих группах пациентов в конце 12 - ти недельной терапии отмечено статистически значимое повышение активности СОД, в 1-ой группе СОД увеличился на 30,6%, vs 8,6% в контрольной группе ($p<0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном действии мельдония.

ВЫВОДЫ

1. В группе больных с ХСН и ДАКН, по сравнению с пациентами без ДАКН, отмечены более высокая частота встречаемости пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии, а также ИМ с зубцом Q, статистически значимое утяжеление основных симптомов ХСН по мере нарастания выраженности вегетативной дисфункции.

2. В группе пациентов с ХСН и ДАКН в отличие от больных ХСН без ДАКН выявлено статистически значимое снижение КЖ по данным оценки Миннесотского опросника: $47,85 \pm 4,79$ балла vs $31 \pm 5,59$ балла.

3. В группе больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН при сопоставимом ФК ХСН установлены более выраженные изменения структурно-функционального состояния сердца: статистически значимо более высокий ИММЛЖ ($157,24 \pm 4,53$ г/м² vs $142,35 \pm 4,76$ г/м²); частота встречаемости КГ ЛЖ статистически зна-

чимо нарастала по мере утяжеления вегетативных нарушений: 37,5% при начальной и средней тяжести ДАКН vs 54,8% при тяжелой ДАКН. Частота выявления той или иной стадии диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСН и СД 2 типа статистически значимо зависела от тяжести ДАКН.

4. Среди больных с ХСН и ДАКН чаще выявляли лиц с гиперсимпатикотоническим типом вегетативного тонуса, по сравнению с больными без ДАКН: 63,3% vs 43,3% соответственно за счет снижения процента пациентов с нормотоническим ВТ. Статистически значимо более высокое значение дисперсии скорректированного интервала QT (QTd) было отмечено у пациентов с ХСН и ДАКН $34,07 \pm 4,74$ мс по сравнению с группой контроля – $21,0 \pm 3,27$ мс.

5. У больных ХСН в сочетании с ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН отмечено более значимое снижение СКФ: $62,0 \pm 4,8$ мл/мин/1,73 м² vs $78,0 \pm 5,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Значения СКФ были достоверно выше у больных с начальной стадией ДАКН по сравнению с пациентами с тяжелой ДАКН. Уровень альбуминурии при наличии у пациентов тяжелой стадии автономной кардиальной дисфункции был статистически значимо выше ($298,75 \pm 4,79$ мг/сутки) по сравнению с пациентами с начальными проявлениями ДАКН ($284,5 \pm 4,05$ мг/сутки).

6. У больных ХСН в сочетании с ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН уровень ХС ЛПНП был достоверно выше: $3,35 \pm 0,37$ ммоль/л vs $2,45 \pm 0,15$ ммоль/л. Индекс НОМА был статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН и тяжелой стадией ДАКН: $6,30 \pm 0,58$ vs $4,46 \pm 0,58$ ед. в начальной стадии. В основной группе пациентов отмечены достоверно более низкие показатели активности каталазы и высокая активность супероксиддисмутазы, а также более высокие значения ДК и МДА по сравнению с больными контрольной группы. По мере утяжеления ДАКН выявлено истощение компенсаторных возможностей антиоксидантной системы.

7. 12-ти недельная терапия мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и ДАКН статистически значимо улучшает клиническое состояние пациентов: отмечается достоверное увеличение ТШХ на 32,6% vs 13,6% в контрольной группе; статистически значимое уменьшение среднего балла ШОКС на 35,75% в основной группе vs 14,89% в контрольной. В составе комбинированной терапии ХСН мельдоний способствует улучшению структурно-функциональных параметров сердца, оказывает вегетонормализующее действие, способствует снижению альбуминурии, обладает антиоксидантным действием, улучшает показатели липидного обмена и уменьшает выраженность инсулинорезистентности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХСН и СД 2 типа для диагностики и оценки степени тяжести кардиоваскулярной автономной нейропатии и прогнозирования поражения органов-мишеней необходимо проведение не только тестов D. Ewing, но и обязательное исследование вариабельности сердечного ритма.

2. Пациенты с ХСН и ДАКН должны включаться в группу высокого риска развития поражения органов-мишеней: сердца и почек.

3. Пациенты с ХСН и ДАКН должны включаться в группу высокого риска развития метаболических нарушений: более выраженной дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушений процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты.

4. Больным с ХСН и ДАКН рекомендуется назначение к базисной терапии мельдония в дозе 1000 мг/сутки в течение 12-ти недель.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время обсуждается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из патогенетических звеньев формирования ХСН ишемического генеза и сердечно – сосудистого континуума. Кроме того, ЭД участвует в атерогенезе, патогенезе развития макро - и микрососудистых осложнений СД. Комплексные данные о взаимосвязи ЭД КН у пациентов с ХСН с проявлениями ДАКН в настоящее время отсутствуют.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Стаценко, М.Е. Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией и хронической сердечной недостаточностью /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева //Кардиология в Беларуси. - 2011.-N. 5 (18).-С.171.

2. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева, С.В. Фабрицкая //Российский кардиологический журнал. -2011.- N.5.- С.40-46.

3. Особенности перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией /М.Е. Стаценко, С.В.Туркина, С.С. Шалаева, Г.П. Дудченко. //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2012.-N.4 (44).- С.46-49.

4. Особенности нарушений структурно – функциональных параметров сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной невропатией /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева, А.А. Винникова //Терапевтический архив. – 2013. – Т.85, №10. – С.23-29.

5. Особенности функционального состояния почек и возможности дополнительной медикаментозной коррекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией. /М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2016- N.1 (57).- С.83-87.

6. Клиническое значение определения инсулинорезистентности у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа./ М.Е. Стаценко, С.В. Фабрицкая, С.В. Туркина, С.С Шалаева// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2016- N.1 (57).- С.78-82.

Другие работы по теме диссертации

7. Особенности клинического статуса и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с автономной кардиальной нейропатией. /Шалаева С.С.// Материалы юбилейной 70-ой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». - Волгоград: Изд-во ВолГМУ. - 2012. –С. 264-265.

8. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с автономной кардиальной нейропатией. / С.С. Шалаева, М.Е. Стаценко // тезисы I международного научно-образовательного форума молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». Самара. - 2012 – С. 176.

9. Влияние терапии милдронатом на морфофункциональные параметры сердца больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией. / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С.С. Шалаева, и соавт. // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва. – 2012 - С. 210.

10. Показатели variability сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией. / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С.С. Шалаева // Материалы III Международного конгресса кардиологов «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IV международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XIX ежегодной научно-практической конференцией "Актуальные вопросы кардиологии", Тюмень – 2012 –С. 218.

11. Перекисное окисление липидов и активность ферментной системы антиоксидантной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и диабетической автономной кардиальной нейропатией. / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева, и соавт. // "Кардиология Узбекистана" 2012. -№1-2 (24) С. 281.

12. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных с диабетической автономной кардиальной нейропатией. / С.В. Фабрицкая, С.С. Шалаева, С.В. Туркина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №10 Приложение 1. – С. 317.

13. Применение мельдония у больных ВОАО "Химпром" с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и диабетической автономной кардиальной нейропатии. / Кулиуш М.А., Туркина С.В., Шалаева С.С., и соавт. // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 80-ти летию ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. Волгоград: Изд-во "Панорама". – 2012. – С. 82.

14. Особенности морфо - функциональных параметров сердца у больных хронической сердечной недостаточностью диабетической с автономной кардиальной нейропатией. /М.К. Швец, С.С. Шалаева, З.К. Боташева, и соавт. // Материалы юбилейной 71-ой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины". Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2013. – С.-196-197.

15. Различия показателей качества жизни и клинического статуса у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа осложненным автономной кардиальной

нейропатией. / С.С. Шалаева, М.Е. Стаценко // Материалы конгресса российского кардиологического общества. Санкт-Петербург – 2013. – С. 583.

16. Особенности антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у больных хронической сердечной недостаточности в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией. / М. Е. Стаценко, С.С. Шалаева // Материалы V Международного конгресса кардиологов «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IX международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XXI ежегодной научно-практической конференцией "Актуальные вопросы кардиологии", Тюмень – 2014 –С.224.

17. Особенности скорректированного интервала QTc и дисперсии интервала QTc у больных хронической сердечной недостаточности в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией / С.С. Шалаева // Сборник материалов XXII Российского национального конгресса "Человек и лекарство" г Москва, 2015,- С. 216

18. Сравнительная оценка влияния базисной терапии с включением мельдония на клинический статус и структурно-функциональные параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией. /С.С. Шалаева, С.В. Туркина // Материалы Российского национального конгресса кардиологического общества. Москва-2015,- С. 670

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАКН – автономная кардиальная нейропатия

АОП – активная ортостатическая проба

АУ – альбуминурия

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВР – вегетативная реактивность

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАКН – диабетическая автономная кардиальная нейропатия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДК – диеновые конъюгаты

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИА – индекс атерогенности

ИМТ – индекс массы тела

ИН – индекс напряжения

ИР – инсулинорезистентность

КТ- каталаза

КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер

КЖ – качество жизни,

КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КСД – кардиальная вегетативная дисрегуляция

КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие,
МДА – малоновый диальдегид
МС – метаболический синдром
НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
ОС – окислительный стресс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОД - супероксиддтимутаза
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ФВ – фракция выброса
ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
HbA1C – гликированный гемоглобин
HF – мощность высокочастотного компонента variability от суммарной мощности
IC – индекс централизации
IVRT – время изоволюмического расслабления
LF – мощность низкочастотного компонента variability от суммарной мощности
SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов
TP – суммарная мощность спектра
QTc – скорректированный интервал QT
QTd – дисперсия QT

ШАЛАЕВА Светлана Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ДИА-
БЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

14.01.04 Внутренние болезни

**Подписано в печать ..201. Формат 60x84/16.
Усл. печ. л. 2. Бумага офсетная. Тираж 100 экз.**

**Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1
Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45**