

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

ШАЛАЕВА СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.04 Внутренние болезни

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

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

ВОЛГОГРАД - 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1.....	13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности, структурно-функциональных параметров сердца, функции почек, а также качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	13
1.2. Состояние антиоксидантного статуса, перекисного окисления липидов, инсулинорезистентности, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	24
1.3. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных диабетической кардиальной нейропатией	28
ГЛАВА 2.....	36
Материалы и методы.....	36
2.1. Организация клинического исследования.....	36
2.2. Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3.....	53
3.1. Особенности клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	53
3.2. Особенности структурно-функциональных параметров сердца, показателей variability ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	60
3.2.1. Особенности показателей variability ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	61

3.2.2. Особенности структурно – функционального состояния сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	67
3.2.3. Особенности функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	73
3.3. Особенности состояния углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	78
3.4. Особенности состояния антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией	81
ГЛАВА 4.....	86
4.1. Влияние терапии мельдонием на клинический статус и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	86
4.2. Влияния мельдония на структурно-функциональные параметры сердца и вариабельность ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	93
4.2.1. Влияния мельдония на структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	94
4.2.2. Влияния мельдония на вариабельность ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	97
4.2.3. Влияния мельдония на функциональные состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	104

4.3. Влияния мельдония на показатели углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентность у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	107
4.4. Влияния мельдония в составе базисной терапии на состояние антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией	109
ГЛАВА 5.....	114
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	114
ВЫВОДЫ	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

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 [11].

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране, в рамках исследований (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) [95] [76].

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 [174].

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 (2007) составляет до 42%, [186] является фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН. СД способствует более тяжелому поражению органов – мишеней: сердца, почек, что делает прогноз у этой категории больных особенно неблагоприятным [11, 124]. 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, ремоделированию миокарда и поражению

других органов – мишеней. Показано, что снижение вариабельности сердечного ритма, как показателя вегетативной дисфункции, сопровождается ухудшением прогноза и клинического течения ХСН [38].

Кардиальная автономная вегетативная нейропатия (ДАКН), формирующаяся в рамках сахарного диабета, повышает риск как общей, так и сердечно - сосудистой смертности [142], может служить самостоятельной причиной развития ХСН у больных СД. Известно, что ДАКН влияет на прогрессирование гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолическую и диастолическую функции [119]. Кроме того, присутствие СД 2 типа вносит вклад метаболических факторов риска формирования и прогрессирования ХСН - гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности, окислительного стресса, что также может опосредовать особенности формирования клинического статуса, структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек, качества жизни у этой категории пациентов. Однако оценка этих особенностей у пациентов с ХСН и АКН до настоящего времени не проводилась.

Сохраняется неудовлетворенность результатами базисной терапии ХСН у больных с СД 2 типа, несмотря на применение β - блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антигонистов ангиотензина II, 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, согласно рекомендациям Американской диетологической ассоциации, носит симптоматический и рекомендательный характер (мидодрин, октреотид при ортостатической гипотензии, ИАПФ, β - блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке) [151]. Поэтому представляется актуальным разработка оптимизации лечения больных ХСН в сочетании с ДАКН с учетом выявленных клинических особенностей у этой категории пациентов.

Широкое применение в терапевтической практике 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 ИР и дислипидемии [44]. Вместе с тем, комплексной оценки влияния 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата в составе комбинированной терапии ХСН и диабетической ДАКН на процессы структурно - функционального ремоделирования сердца, функциональное состояние почек, нарушения автономной регуляции сердечной деятельности, качество жизни, показатели окислительного стресса, углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность 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 мельдония в составе комбинированной терапии на показатели оксидантно – антиоксидантного статуса, углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность у пациентов с ХСН в сочетании с ДАКН.

Научная новизна

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 мельдонием 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 мельдония 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 variability ритма сердца (BPC), 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 супероксиддисмутаза эритроцитов) для выявления ранних маркеров формирования поражения органов - мишеней у больных с ХСН и ДАКН.

Полученные результаты определяют патогенетическую целесообразность включения мельдония 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 использования цитопротектора 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 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 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. 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); по данным ВРС чаще выявляется гиперсимпатикотонический тип вегетативного тонуса (ВТ) за счет снижения процента 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. В группах пациентов с ХСН и СД 2 типа в 100% случаев отмечена диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ при сохранной ФВ ЛЖ. Частота встречаемости различных стадий 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, положительно 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 клинικο-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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований и их обсуждение, выводы, научно-практические рекомендации и указатель цитированной литературы, включающий 269 (107 отечественных и 162 зарубежных) источников и приложение. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 25 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности, структурно-функциональных параметров сердца, функции почек, а также качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

По данным ежегодного сообщения Американской кардиологической ассоциации (АНА) (2015) число пациентов с ХСН продолжает расти, что может быть связано с постарением населения, а также увеличением доли больных, имеющих факторы риска развития ХСН (артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хроническую болезнь почек) [174]. По данным эпидемиологических исследований в России также выявляется неуклонное увеличение распространенности ХСН.

В Российской Федерации распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составила 7% случаев (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек) [64].

Основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее. Однако, фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН, несомненно, является сахарный диабет 2 типа и наличие диабетической автономной кардиальной нейропатии [146, 123]. Распространенность СД при ХСН составляет 20–38%. По данным популяционного исследования в США, включавшего 5% репрезентативной выборки больных с ХСН старше 65 лет, наличие СД 2 типа повышает количество госпитализаций и общую смертность [218]. Сахарный диабет 2 типа является предиктором раннего развития ХСН. Повышенный риск ХСН у больных СД продемонстрирован в классическом Фремингемском исследовании, а также в российском эпидемиологическом исследовании «ЭПОХА-О-ХСН», по данным которого СД 2 типа является третьей по значимости причиной развития, клинически выра-

женной ХСН. В России относительный риск развития ХСН у больных СД составил 3,8/1000 населения [69].

ХСН и сахарный диабет 2 типа являются прогрессирующими и прогностически неблагоприятными заболеваниями, которые взаимосвязаны между собой, и развитие одного может провоцировать развитие, прогрессирование и осложнять течение другого. В основе этой взаимосвязи лежит несколько механизмов. По данным многочисленных исследований, присутствие метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа: инсулинорезистентности, гипергликемии, избытка свободных жирных кислот (СЖК) может лежать в основе формирования структурно – функциональных нарушений сердца, даже в отсутствии у них ишемической природы поражения [153]. Литературные данные свидетельствуют о наличии специфического для диабета и не зависящего от состояния коронарного русла поражения миокарда - так называемой, диабетической кардиомиопатии (КМП) [267]. По данным Фрамингемского исследования наличие диабетической КМП сопровождалось четырехкратным повышением риска развития ХСН у мужчин в возрасте от 35 до 64 лет и двукратным – в возрасте старше 65 лет, а у женщин для данных возрастных групп - в 8 и 4 раза соответственно. Более позднее эпидемиологическое испытание MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial, 1982) также выявило, что у пациентов с исходно имевшимися признаками кардиомиопатии диабет явился независимым фактором риска смерти. В исследовании GUSTO продемонстрировало, что ХСН в 2 раза чаще развивается у лиц страдающих СД, и смертность среди диабетиков в течение 30 дней и первого года после перенесенного ИМ значительно выше, у лиц без сахарного диабета [219].

Симптоматика ХСН у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в целом не отличается от таковой для лиц без СД, но, поскольку на ее развитие влияет большое количество факторов (лечение СД, особенности обмена, липидный профиль и др.), темпы прогрессирования ХСН могут отличаться для разных больных. Даже при наличии систолической дисфункции у многих пациентов с СД отсутствуют классические жалобы, характерные для ХСН. Напротив, у части больных физиче-

ская нагрузка может вызывать одышку, которая может быть связана с ожирением, а не являться признаком равития ХСН.

По данным Кудиновой С.П. с соавторами (2009) у больных с ХСН и СД чаще выявлялись жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в частности, желудочковая тахикардия и синдром слабости синусового узла. Установлено увеличение частоты инсультов в анамнезе, в 2 раза – хронической почечной недостаточности, подагры и ожирения по сравнению с больными без СД. Продолжительность госпитализации у больных с сочетанием ХСН и СД была в среднем на 1,6 суток больше, чем у больных без СД, в группе с сопутствующим СД преобладали больные с застойной ХСН [98].

ДАКН может проявляться безболевым ишемией и безболевым инфарктом миокарда, ортостатизмом, дисфункцией ЛЖ, тахикардией в покое, ригидным сердечным ритмом, желудочковой аритмией, внезапной сердечной смертью. У пациентов с ДАКН нарушены циркадные ритмы артериального давления (АД) - они становятся “нон-дипперами”. КАН затрудняет подбор адекватной дозы β -адреноблокаторов [102].

Формирующаяся при СД 2 типа ХСН, чаще всего носит диастолический характер при сохраненной фракции выброса [87]. Наблюдаемое в условиях сахарного диабета накопление гликозилированных продуктов (AGE), приводит к повреждению эндотелия, повышается образование фибронектина и коллагена IV типа, кроме того накапливаются липиды, пролиферируют гладкомышечные клетки. Это, в конечном итоге, приводит к снижению эластичности сосудистой стенки и нарушает функционирование миокарда, что определяет частую встречаемость диастолической дисфункции у пациентов с ХСН, которая обнаруживается более, чем у 50% лиц, страдающих диабетом, даже в отсутствие артериальной гипертензии и/или гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [199, 158].

Сочетание «ишемического» и «метаболического» компонентов повреждения сопровождается не только более тяжелыми структурно – функциональными расстройствами со стороны сердечной мышцы, но в той или иной степени «задей-

ствованы» и в формировании поражения почек у этой категории пациентов в рамках формирования кардиоренального синдрома [237, 10].

Гиперактивации симпато - адреналовой системы (САС) играет важнейшую роль как в патогенезе и прогрессировании ХСН ишемического генеза, так и формировании микро-и макроангиопатий у пациентов с СД [223, 141].

У пациентов с ХСН 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 [178]. Исследования последних лет продемонстрировали, что весомый вклад в развитие и прогрессирование ХСН вносит и нарушения влияния парасимпатической нервной системы (ПНС) [220]. 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. Присутствие вегетативной дисфункции и автономной кардиальной нейропатии (АКН) у пациентов СД 2 типа еще более ухудшают прогноз у пациентов с ХСН.

Классическим проявлением вегетативной дисфункции у пациентов с СД является развитие автономной кардиальной нейропатии. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия ДАКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезап-

ной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апноэ во сне, «кардиореспираторных арестов» [154]. Кардиоваскулярная нейропатия является наиболее частым вариантом автономной дисфункции у больных СД с одной стороны, с другой, наиболее прогностически неблагоприятным. Проведенные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что наличие ДАКН значимо ассоциируется с высокой ожидаемой кардиальной смертностью (56% в течение 5 лет с момента появления первых клинических симптомов нарушения автономной иннервации [166]), причинами чего служит внезапная остановка сердца, аритмии, апное во сне, пятикратным увеличением риска общей смерти в ближайшие 5 лет [152, 253]. Кроме того, отмечена достоверная корреляция с заболеваемостью безболевым ишемическим инфарктом миокарда (38% vs 5% у больных СД без ДАКН). Нарушение болевого восприятия ишемии у пациентов с СД может приводить к более поздней диагностике и «задерживать» начало лечения инфаркта миокарда (ИМ), тем самым способствовать ухудшению прогноза пациента в отношении формирования ХСН, увеличивать смертность после перенесенного инфаркта миокарда [152]. По данным литературы ДАКН ассоциирована с 2-х – 3-х кратным риском развития ишемического инсульта, интра- и периперационных осложнений [263], формированием как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [194]. Отмечено, что именно наличие симпатической дисфункции способствует формированию диастолической дисфункции у больных СД даже в отсутствии артериальной гипертензии и коронарной болезни сердца вдвое, увеличивая частоту встречаемости ее втрое [246, 120].

Показано, что ДАКН у больных с СД 2 типа ассоциирована со снижением скорости диастолического пика наполнения и уменьшением прироста фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [201]. Коэффициент вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) при проведении пробы Вальсальвы коррелирует с изменением левожелудочкового скручивания, а парасимпатическая дисфункция - с диастолическим дефицитом [110]. По данным Sacre J.W. с соавторами (2010) диастолическая дисфункция у больных с СД 2 типа значимо ассоциирована как с клиническими маркерами ДАКН по тестам Эвинга, так и по данным оценки вариабельно-

сти сердечного ритма [120]. Имеются единичные работы, в которых показана прямая связь между АКН и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), а также обратная корреляция между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и компонентом высокочастотных волн при анализе вариабельности ритма сердца, характеризующим активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у лиц с ХСН и СД 2 типа [119]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, на сегодняшний день особенности структурных и функциональных параметров сердца у пациентов с сочетанием ХСН и диабетической АКН недостаточно изучены, данные о взаимосвязи этих изменений с тяжестью АКН отсутствуют.

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным и не зависящим от уровня АД фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [7]. По данным Фрамингемского исследования, при появлении признаков ГЛЖ на ЭКГ в течение 5 лет умирают 35% мужчин и 20% женщин в возрасте 35-64 лет. Старше 64 лет – соответственно 50% мужчин и 35% женщин. Продemonстрировано, что у лиц с СД чаще выявляется увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ГЛЖ по сравнению с лицами без сахарного диабета. Известно, что у пациентов СД 2 типа, значимо чаще встречаются неблагоприятные варианты ремоделирования: концентрические ГЛЖ (КГ) и ремоделирование (КР) [79]. Наличие гипертрофии миокарда оказывается главным фактором развития декомпенсации ХСН, превосходящим по значению все остальные, особенно у лиц с сахарным диабетом 2 типа [7]. Показано, что ИММ ЛЖ у пациентов с СД 2 типа тесно коррелирует с выраженностью почечной дисфункции – распространенность ГЛЖ у диабетиков с сохраненной функцией почек составила 48,3%, а у лиц с ХПН – 70,3% [200]. Кроме того, в процессе непрерывной гиперфункции миокарда в условиях сахарного диабета возникает мобилизация энергетических и структурных резервов миокардиальных клеток с последующим истощением миокарда и нарушением его функций. Однако особенности формирования ГЛЖ у пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН в настоящее время не проводилось.

У больных ХСН показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС) (наиболее часто используемого метода для оценки функционального состояния различ-

ных отделов вегетативной нервной системы) значительно снижены по сравнению с нормой [61, 262, 53] и коррелируют с риском внезапной смерти и аритмических осложнений [61, 57, 117, 16]. Прогностическая значимость ВРС не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска, таких как пониженная фракция выброса ЛЖ, повышенная эктопическая желудочковая активность и наличие поздних потенциалов [57, 13]. В последние годы для диагностики ДАКН у больных СД также используется исследование variability сердечного ритма. Признаками наличия ДАКН считаются: снижение мощности во всех частотных диапазонах, отсутствие прироста низкочастотного компонента при вставании, аномально сниженная общая мощность спектра [43, 67, 71]. Подобные изменения описываемых тестов характерны и для больных ХСН. Однако изучение особенностей изменений ВРС у пациентов при сочетании ХСН и ДАКН до настоящего времени не проводилось.

Кроме того, в диагностике ДАКН используется измерение скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии интервала QT (QTd) [264, 198]. В некоторых работах диагностическая ценность измерения интервала QT для выявления ДАКН подвергается сомнению [190] в связи с тем, что удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером ДАКН [238]. Показано, что удлинение интервала QT выше 155мс сопровождается прогрессированием сердечной недостаточности и нарастает по мере снижения фракции выброса левого желудочка [149]. Однако особенности изменений скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии интервала QT (QTd) у пациентов при сочетании ХСН и АКН до настоящего времени не проводилось.

Почки являются органом-мишенью и при ХСН, и при сахарном диабете. Почечная дисфункция прогрессивно утяжеляет течение этих заболеваний и усложняет лечение таких пациентов. В отечественном исследовании РЭМБО-СД ХСН (Рациональная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН) продемонстрировано, что сочетание ХСН и СД приводит к значимому уменьшению СКФ в 1,2 -2 раза по сравнению с больными только СД, а также с изолированной ХСН [23]. В основе этого лежат патогенетические меха-

низмы, связанные, прежде всего с присутствием у пациентов СД 2 типа диабетической нефропатии. Безусловно, основными метаболическими факторами прогрессирования диабетической нефропатии является гиперлипидемия и гипергликемия [28]. В исследовании Gubbio при увеличении уровня общего холестерина на 40 мг/дл вероятность увеличения экскреции альбумина с мочой возрастала в 2 раза [157, 261]. По данным Дедова И.И. и Шестаковой М.В. (2000) повышение холестерина крови и атерогенности сыворотки крови способствует росту альбуминурии [28, 31]. Однако симпатикотония является неотъемлемым патогенетическим компонентом развития поражения почек у пациентов как с ХСН, так и СД 2 типа [55]. Показано, что симпатическая гиперреактивность может быть одним из предикторов формирования ХБП у больных ХСН [239]. Активация симпатико-адреналовой системы сопровождается повышением периферического сосудистого тонуса и уровня катехоламинов в крови, в основном норадреналина. Усиление адренергической активности стимулирует β_1 -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата (ЮГА) почек и увеличивает высвобождение ренина, запускает активацию почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [55]. Активация РААС и симпатико-адреналовой системы вызывает активацию других нейrogормонов и нейромедиаторов, что приводит к задержке соли, воды и вазоконстрикции. В результате длительной вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН [90].

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 [138], являясь распространенным и независимым фактором риска развития заболевания и смерти в популяции пациентов с бессимптомной или клинически проявляющейся ХСН [236]. Анализ данных исследования ОРАКУЛ-РФ показал, что только 16% пациентов с ХСН имели СКФ >90 мл/мин/1,73 м², тогда как 28% и 33% пациентов классифицировались как ХБП 1 стадии и ХБП 2 стадии соответственно. В группе ХБП 1 стадии уровень альбу-

минурии составил: A1- 9%, A2 – 2%. В группе ХБП 2 стадии -11% и 6% соответственно, а A3 - 4% [75]. По данным Беленковой С.В. (2009) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной ХСН достоверно увеличивается распространенность клинически значимого снижения СКФ, истощенного функционального почечного резерва (ФПР) и микроальбуминурии (МАУ) [9].

Наряду с другими патогенетическими факторами активация СНС может играть важную роль в формировании тяжести диабетической нефропатии (ДН) [240, 9]. Полученные Казаковой Л.В. с соавторами (2009) данные свидетельствуют о том, что автономная кардиальная нейропатия и дисрегуляция ренального сосудистого тонуса приводила к более быстрому прогрессированию ДН у пациентов с СД 1 типа [30]. Вегето - сосудистый дисбаланс, по данным проведенного исследования сопровождался нарушениями почечной гемодинамики, степень которых зависела от выраженности вегетативной дисфункции. Значения периферического сопротивления внутрипочечных сосудов при развитии ДН определялись выраженностью ДАКН.

Наличие автономной кардиальной дисфункции у пациентов с СД 2 типа способствует формированию новых случаев ХБП у этой категории пациентов. В 10-ти летнем исследовании Jae-Seung Yun с соавторами (2015) показано, что уже на начальных стадиях ДАКН риск развития ХБП повышается в 1, 79 раза, достигая 2, 62 раза. К концу 10 летнего периода наблюдения у 36% пациентов сформировалась 3 стадия ХБП по данным оценки СКФ [252].

Присутствие ДАКН является независимым фактором развития микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа независимо от возраста, пола, величины артериального давления и других предикторов МАУ [234].

Следует отметить, что присутствие диабетической нефропатии сопровождается развитием КРС - 5 - го типа (вторичный КРС), который также опосредует частоту сердечно - сосудистых осложнений у этой категории пациентов [192]. Отмечено, что уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) при СД риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза, на стадии протеи-

нурии (ПУ) - в 9-10 раз по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотношенных по полу и возрасту [193]. Важную роль в это играет выраженность вегетативной дисфункции. В исследовании Paul E. Drawz с соавторами (2013) показано, что как снижение, так и повышение RMSSD показателя вариабельности сердечного ритма сопровождается повышением смертности от всех причин у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [176].

Параллельно с нарастанием тяжести ДН у больных СД увеличивается частота гипертрофии и ремоделирования ЛЖ сердца. В исследовании Шестаковой М.В. и др. (2005) 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[46]. При этом авторы отмечают доминирование наиболее неблагоприятной, с точки зрения сердечно - сосудистого прогноза, концентрической форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. По данным тех же исследователей корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между структурными значениями ЛЖ миокарда, показателями функционального состояния почек (МАУ, ПУ, СКФ) и маркерами дисфункции эндотелия сосудов (эндотелии-1 и vWf). Чем больше величина ПУ, чем выше уровень АД и тяжелее дисфункция эндотелия, тем более выражена ГЛЖ миокарда.

Патогенетические особенности формирования кардиоренального континуума у больных при сочетании ХСН и СД 2 типа также определяют более высокую частоту развития сердечно – сосудистых событий у этой категории пациентов. В одном из крупных популяционных исследований ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities, 1993), включавших лиц в возрасте 45-64 лет, наличие хронической болезни почек (ХБП) ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), цереброваскулярных заболеваний (с 4,4% до 10%), а также сахарного диабета (с 13% до 24%) [202]. В исследовании Hoorn 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 [212]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, на се-

годняшний день особенности функциональных параметров почек у пациентов с сочетанием ХСН и диабетической АКН недостаточно изучены, данные о взаимосвязи этих изменений с тяжестью АКН отсутствуют.

Улучшение качества жизни (КЖ) больных ХСН является одной из основных задач терапии [15, 175]. Более того, улучшение качества жизни – критерий успешной терапии этой категории пациентов [48]. У больных сахарным диабетом также существенно снижено качество жизни. По имеющимся литературным данным, не только поздние осложнения СД, но и диабетическая автономная нейропатия во всех своих проявлениях (проявляющаяся ортостатической гипотонией, стойкой тахикардией, синдромом нейрогенного мочевого пузыря, желудочно-кишечными нарушениями и импотенцией), существенно ухудшает качество жизни больных СД 2 типа [152, 91, 225]. Немногочисленные работы свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 типа, показатели КЖ ниже таковых у лиц с «изолированной» ХСН. Так, отечественное исследование РЭМБО – СД ХСН (2007)[77] продемонстрировало, что по данным Миннесотского опросника у больных ХСН и сахарным диабетом 2 типа уровень качества жизни был статистически значимо ниже по сравнению с больными ХСН. Дополнительный сравнительный анализ в зависимости от характера гипогликемической терапии показал, что более низкий уровень КЖ встречается у лиц, находящихся на инсулинотерапии. По данным DiaRegis регистра именно коморбидность определяет снижение КЖ у пациентов с СД 2 типа [145].

В доступной литературе мы не встретили работ, в которых изучалась бы взаимосвязь между КЖ и тяжестью автономной кардиальной дисфункции у больных ХСН и СД 2 типа. Единичны работы, в которых оценивалось влияние препаратов различных групп на КЖ у лиц ХСН и СД 2 типа.

1.2. Состояние антиоксидантного статуса, перекисного окисления липидов, инсулинорезистентности, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Следует отметить, что присутствие вегетативного дисбаланса у пациентов с СД 2 типа ассоциировано со значимыми метаболическими расстройствами, опосредующие сердечно - сосудистые события. Баланс симпатической и парасимпатической автономной нервной системы играет важную роль в гомеостазе глюкозы [249]. Показано, что соотношение LF/HF как показатель симпатовагального баланса коррелирует с уровнем глюкозы натощак и ее повышением уже при нарушении толерантности к углеводам [172]. По данным Thiyaagarajan R. С соавторами (2012) у пациентов с нарушением гликемии натощак показатели ВРС в покое коррелировали с уровнем триглицеридов (ТГ), глюкозы крови натощак и инсулинемией, выраженностью инсулинорезистентности [118]. В этом же исследовании отмечены более высокие показатели, характеризующие выраженность окислительного стресса у пациентов с ДАКН. В работе Jun Ji Eun с соавторами (2015) продемонстрировано, что уже ранние признаки автономной кардиальной дисфункции у пациентов СД 2 типа достоверно коррелируют с вариабельностью показателей гликемии в течение как краткострочного ($55,0 \pm 19,6$ мг/дл vs $42,0 \pm 14,9$ мг/дл без ДАКН), так и долгосрочного наблюдения у пациентов с неадекватным гликемическим контролем [255]. Показано, что уровень гликированного гемоглобина у пациентов с ДАКН был достоверно выше, по сравнению с пациентами с СД 2 типа без ДАКН ($8,4 \pm 1,1\%$ vs $7,5 \pm 1,0\%$ соответственно). В работе Anca Moțăția-pu с соавторами (2013) отмечено, что у пациентов с СД 2 типа и ДАКН отмечаются достоверно более высокие показатели Hb_{A1C} ($7,9 \pm 1,4\%$ vs $9,1 \pm 1,2\%$) и общего холестерина (ОХС) ($204,3 \pm 49,6$ мг% vs $234,3 \pm 47,8$ мг%), триглицеридов ($152,0$ ($60,0-996,0$) vs $197,0$ ($95,0-1100,0$) мг/%) [141].

Гиперсимпатикотония может сопровождаться увеличением синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности [248], окислением свободных жирных кислот (СЖК) за счет снижения активности пальмитил карнитилтрансферазы пе-

чени, обеспечивающей транспорт длинно – цепочечных жирных кислот в митохондриях [143] и снижению образования кетоновых тел [128], которые на сегодняшний день рассматриваются как один из важных факторов нарушения энергетического обмена кардиомиоцита [195, 127].

Инсулинорезистентность играет важную роль в формировании как сахарного диабета 2 типа, так и ХСН. Статистически значимая зависимость между величиной индекса HOMA и развитием ХСН была продемонстрирована в крупномасштабных клинических исследованиях RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study), в котором высокий индекс HOMA ассоциировался с развитием симптомной систолической сердечной недостаточности [170], а также Reykjavik Study, где нарушения углеводного обмена статистически значимо увеличивали частоту развития ХСН [254]. Было показано, что ИР приводит к возникновению ремоделирования левого желудочка [183] и служит предиктором систолической [241] и диастолической дисфункции у больных ХСН [189].

Взаимосвязь между ИР и активностью СНС являются реципрокными состояниями. С одной стороны, повышение тонуса симпатической нервной системы при СД 2 типа опосредуется воздействием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [161]. Показано, что инсулин в большом количестве путем трансцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где связывается со специфическими рецепторами паравентрикулярных ядер и оказывает влияние на нейрогуморальную систему. Эта импульсация передается на симпатические ядра и затем на сердечно-сосудистую систему. С другой, повышенная активность СНС может способствовать развитию гиперинсулинемии и опосредовать выраженность ИР [247]. По данным A. Flaa с соавторами (2008) по материалам 18 – ти летнего наблюдения показали, что симпатическая гиперактивность предшествует развитию резистентности к инсулину и преддиабета [184]. А в дальнейшем может способствовать формированию осложнений СД, том числе и ДАКН [112]. Единичные работы посвящены взаимосвязи

между выраженностью ИР и тяжестью ДАКН. Так в работе Бондарь И.А и Шабельниковой О.Ю. (2009) показано, что уровень инсулина и индекс НОМА-IR были повышены во всех группах обследованных больных СД 2-го типа, однако при прогрессировании вегетативных нарушений было зарегистрировано статистически значимое увеличение средней концентрации инсулина, максимально у пациентов с грубыми вегетативными нарушениями [12]. По данным Туркиной С.В. (2014) [93] степень выраженности инсулинорезистентности находилась в прямой зависимости от активности СНС (по данным оценки вариабельности сердечного ритма).

Присутствие «инсулинорезистентной кардиомиопатии» у пациентов с ХСН ишемической этиологии и СД 2 типа обуславливает ряд важных клинических условий: повышение чувствительности к гипертоническому повреждению, увеличение риска смерти после инфаркта миокарда и после реваскуляризирующих манипуляций [167]. Поэтому оценка ИР у пациентов с ХСН и ДАКН различной степени тяжести представляется актуальной проблемой.

Наряду с активацией нейrogормонов важная роль в патогенезе ХСН принадлежит интенсификации процессов свободно-радикального окисления. Активные формы кислорода (АФК) могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота, что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток. Кроме того, свободные радикалы повреждают кардиомиоциты и способствуют структурной модификации их липидного бислоя с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции [37, 162]. Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе ХСН ишемической и неишемической природы [39, 260]. Так, установлено, что у больных с клинически значимой ХСН и клиническими симптомами, уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме - продукта окисления ПОЛ и показателя активности ОС - выше, чем у пациентов без клинических проявлений. Была обнаружена корреляция между уровнем МДА и функциональным классом ХСН. В настоящее

время не вызывает сомнения участие ОС и формировании макро-, микрососудистых, а также нейропатических осложнений СД [256, 169]. При СД возникают идеальные условия для формирования окислительного стресса: увеличивается содержание субстратов окисления (глюкоза и липиды) и уменьшается образование и снижается активность естественных антиоксидантных систем - таких, как глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза [206]. Образующиеся АФК способствуют формированию нейронального повреждения, способствуют активации симпатических нейронов, определяют тяжесть автономной дисфункции, способствуя формированию АКН [268, 209]. В эксперименте показано, что тяжесть нейронального повреждения определяется длительность действия повреждающего фактора, а также уровнем содержания реактивных форм кислорода в культуре клеток [250]. Помимо прямого повреждающего действия, накопление свободных радикалов способствует нарушению энергетического обмена в нервных клетках и развитию эндоневральной гипоксии и нарушению эндоневрального кровотока.

По данным проведенных исследований активность СНС и выраженность ОС у пациентов с нарушениями углеводного обмена взаимосвязаны между собой. Показано, что содержание продуктов ПОЛ коррелирует с выраженностью симпатической кардиальной дисрегуляции по данным оценки ВСР у пациентов с нарушениями углеводного обмена. [118]. По данным Masson G.S., Michelini L.C. (2015) присутствие повышенного количества продуктов свободно-радикального окисления способствует формированию автономной дисфункции и симпатической гиперактивации, а также способствует развитию повреждения органов-мишеней – сердца и почек [209].

Присутствие автономной кардиальной нейропатии у пациентов с ХСН и СД 2 типа как проявление симпатической дисрегуляции может способствовать формированию окислительного стресса и формированию более тяжелого поражения сердца и почек у этой категории пациентов. Однако оценка особенностей процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты у па-

циентов при ХСН у больных с диабетической автономной кардиальной нейропатией до настоящего времени не проводилось.

1.3. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных диабетической кардиальной нейропатией

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности. Основу базисной терапии ХСН, в том числе и при СД, составляют препараты, соответствующие по классификации Европейского общества кардиологов, степени доказанности положительного эффекта А – ингибиторы ангиотензин-превращающего эффекта (ИАПФ), β – адреноблокаторы (β – АБ), антагонисты рецепторов к альдостерону (АА), диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот [64]. Однако, сохраняется неудовлетворенность результатами базисной терапии ХСН у больных с ДАКН, что может быть связано с особенностями формирования «метаболического ремоделирования» органов-мишеней у этой категории пациентов. На клеточном уровне итогом кардиальной дисавтономии при ХСН и СД 2 типа являются нарушения энергетического баланса кардиомиоцитов (КМЦ), связанных с нарушением обмена СЖК и глюкозы, а также опосредованное им подавление Ca^{2+} ионного насоса саркоплазматического ретикулума, Na^+/K^+ - помпы, сарколеммального Ca^{2+} насоса и Na^+/K^+ обмена [168]. Переизбыток кальция в миокарде на фоне подавления гликолиза сопровождается нарушениями электрофизиологических и контрактильных процессов, нарушений расслабления миокарда и возникновению ригидности сердечной мышцы [155]. Особенно неблагоприятно это проявляется в условиях нарушений углеводного обмена. В экспериментальной работе Zhang с соавторами (2012) показано, что перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} сопровождается усилением эффекта глюкозоток-

сичности на сократительную функцию миокарда [131]. Это может сопровождаться не только снижением сократительной способности, но и депрессией максимальной скорости сокращения/расслабления и увеличением длительности фазы сокращения /расслабления у пациентов с диабетическим поражением сердца [133, 265]. Описанные патологические механизмы приводят к тому, что у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета происходит более быстрое снижение систолической и диастолической функции [245].

До настоящего времени отсутствует стандарт патогенетического лечения ДАКН, проводимая терапия носит симптоматический и рекомендательный характер (мидодрин, октреотид при ортостатической гипотензии, ИАПФ, β - блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке) [142]. Поэтому оценка эффективности лекарственных препаратов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы, бороться с негативными последствиями синдромов окислительного стресса, инсулинорезистентности, метаболически агрессивных факторов - дислипидемии и гипергликемии, а также кардиальной симпатической дисрегуляции у больных с ХСН в сочетании с диабетической кардиальной нейропатией представляется перспективным и оправданным.

Ишемическая болезнь сердца (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 цитопротекцию (МЦ). В национальных рекомендациях по лечению ХСН метаболически активные сред-

ства рассматриваются как препараты, использование которых не вызывает ухудшение течения декомпенсации ХСН [64].

Отличительной особенностью МЦ является способность повышать энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики. К достоинствам метаболической терапии можно отнести ее безопасность, возможность использования как в острых случаях сердечно-сосудистых заболеваний, так и при их хронических формах; одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем (сердце, мозг, сетчатка глаза, почки, печень, мышечная система), что сопровождается улучшением функционального состояния органов-мишеней[29]. Универсальность такого действия объясняется общностью метаболических процессов в различных тканях человеческого организма.

В качестве кардиальной цитопротективной терапии у больных с ХСН и диабетической кардиальной нейропатии, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК) — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors) (к которым относятся ранолазин, триметазидин и мельдоний), что связано с ролью СЖК в формировании кардиальной дисавтономии, а также митохондриальной дисфункции на уровне кардиомиоцита.

Ранолазин - обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [244]. В эксперименте на изолированных миоцитах желудочков собак и мышей он продемонстрировал антиаритмический и антиангинальный эффект, возможность влияния на постишемическую миокардиальную дисфункцию [136, 232, 173]. В клинической практике показана эффективность этого препарата, прежде всего, в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардитических приступов[197]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina)[115] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в

сочетании с атенололом, амлодипином или дилтиаземом [144, 113], или только амлодипином показана возможность ранолазина уменьшать потребность в нитратах, снижать частоту стенокардитических приступов. При сахарном диабете эффективность ранолазина практически не изучалась и отмечена лишь в одном исследовании у пациентов при сочетании сахарного диабета и стабильной стенокардии. Показано, что ранолазин в дозе 750 мг и 1000 мг уменьшал частоту стенокардитических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликированного гемоглобина на $0.48 \pm 0.18\%$ and $0.70 \pm 0.18\%$ соответственно [258].

В настоящее время один из препаратов метаболического действия – триметазидин - включен в европейские и американские рекомендации по лечению стабильной стенокардии [205, 111] . С 2004 года триметазидин рекомендован также российскими экспертами и включен в качестве антиангинального средства в национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии [34].

Отмечены положительные эффекты триметазидаина, которые можно было бы рассматривать как «дополнительные положительные эффекты» именно в группе больных СД: возможность влияния на регуляцию показателей вариабельности сердечного ритма. Добавление триметазидаина к базисной терапии больных Q инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией способствовало увеличению исходно сниженных показателей ВСР, что отражает возможность влияния триметазидаина на вегетативный статус сердца [88]. Работы, посвященные оценке эффективности триметазидаина на вегетативный статус сердца у больных СД единичны [65].

Исследования оценки эффективности триметазидаина у больных СД посвящены, прежде всего, оценке его антиишемического действия. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидаина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом [251, 230]. Показана дополнительная возможность положительного влияния на метаболизм глюкозы. В исследовании G. Fragasso с соавто-

рами по оценке влияния триметазидина у больных СД и ишемической кардиомиопатией отмечено увеличение фракции выброса, снижение уровня натощаковой глюкозы и эндотелиина -1 как при краткосрочном (30 дневном), так и длительном (в течение 6 месяцев) использовании препарата [242]. Сходные результаты по влиянию триметазидина на функциональные параметры левого желудочка больных СД отмечены в работе Thrainsdottir I.S. с соавторами, Rasano G.M. с соавторами, а также у пациентов СД в постинфарктном периоде [226, 259, 160]. В более поздних клинических исследованиях по оценке эффективности триметазидина у больных СД подтверждена возможность препарата уменьшать количество стенокардитических приступов, потребность в нитратах, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам. Все описанные эффекты препарата объяснены с точки зрения влияния его на процессы бета окисления жирных кислот [235] [208, 171]. Одним из препаратов из группы ингибиторов свободных жирных кислот является мельдоний - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат (мельдоний), который уменьшает интенсивность бета - окисления свободных жирных кислот посредством ограничения транспорта 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. 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 [29]. В обзоре Дзерве В.Я. и Калвиныша И.Я. подчеркивается, что 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) , инфаркте миокарда, 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, лимитирует цитолиз и мембранное повреждение опосредованное свободными ради-

калами, сохраняя митохондриальные функции и энергетический метаболизм, участвует в регуляции апоптоза кардиомиоцитов.

Отмечено положительное действие мелдония качество жизни пожилых пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. В работе Посненковой О.М. с соавторами (2009)[72] изучено влияние терапии мелдонием на динамику качества жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. Терапия с добавлением мелдония 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.

Продemonстрирована целесообразность применения мелдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о том, что 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 [47]. Отмечен антиаритмогенный эффект мелдония, что может быть связано с его способностью влиять на выраженность вегетативной дисфункции [14, 22]. Обращает на себя внимание, что мелдоний способен оказывать положительное влияние на патогенетические механизмы ХСН, а также способствующие формированию осложнений сахарного диабета, в том числе АКН: дисфункцию эндотелия [41, 42, 105, 26]. Он обладает антиоксидантным эффектом, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом [82], тормозит агрегацию тромбоцитов, обладает гипогликемизирующим и дислипидемическим потенциалом [29, 44, 18]. Изучалось воздействие мелдония на выраженность периферической нейропатии. В эксперименте продемонстрирована возможность влияния на порог болевой чувствительности (на раздражитель механического давления) у стрептозотоциновых крыс при применении мелдония в дозе 100 мг/кг в течение 6 недель. Эффект снижения болевого порога у диабетических крыс проявлялся с

первой недели применения. Механизм этого эффекта можно объяснить возможным взаимодействием Милдроната с внутриклеточными медиаторами воспаления, например, оксидом азота или фактором NF-κB [188]. Действие мельдония (40 мг/кг, внутривенно) на проявления диабетической невропатии изучалось также у крыс с аллоксановой моделью диабета. Он предотвращал снижение активности супероксиддисмутазы и повышение содержания малонового диальдегида в коре головного мозга диабетических крыс, нормализовывал активность щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, оказывая протективное действие на состояние микрососудов и процессы энергетического метаболизма нейронов коры головного мозга. Кроме того, препарат уменьшал развитие ультраструктурных изменений в коре головного мозга и улучшал поведенческие реакции у диабетических крыс [106].

У пациентов с СД 2 типа с установлено достоверное положительное влияние милдроната на течение диабетической периферической (сенсомоторной) невропатии, что проявлялось улучшением электрофизиологических свойств нервного волокна, оптимизацией кислородного баланса тканей [52]. В этом же исследовании продемонстрирован благоприятный эффект мельдония на показатели углеводного и липидного обменов, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической невропатией [24].

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 [73], ретинопатии [104], единичная работа посвящена оценке его влияния на выраженность АКН [85].

В эксперименте препарат мельдоний продемонстрировал целый ряд плеiotропных эффектов: повышение чувствительность к инсулину [213], влияние на метаболизм глюкозы и липидов [25]. Однако клинического исследования по оценке влияния мельдония на структурно-функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек, качество жизни, показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность и его антиоксидантный потенциал у па-

циентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией не проводилось.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХСН и ДАКН присутствие вегетативной дисфункции может определять особенности формирования клинической картины хронической сердечной недостаточности, тяжелым течением ее, опосредуемых вегетативной дисфункцией. Кроме того, следует ожидать влияние ДАКН на возникновение нарушений структурно – функционального сердца, более значимое, по сравнению с пациентами с ХСН и СД 2 без ДАКН, изменение функционального состояния почек, ухудшение качества жизни. Тяжесть вегетативных нарушений может способствовать более тяжелым нарушениям углеводного и липидного обмена, а также синдрома инсулинорезистентности, окислительного стресса, что имеет принципиальное значение в прогрессировании ХСН и формировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией.

До настоящего времени не опубликовано работ, посвященных комплексной оценке влияния мелдония в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии у больных с диабетической кардиальной нейропатией на клиническую картину ХСН, показатели структурно - функционального состояния сердца, функциональное состояние почек, качество жизни у этой категории пациентов во – взаимосвязи с влияниями на нарушения автономной регуляции сердечной деятельности. Кроме того, несомненный интерес представляет оценка эффективности мелдония в коррекции метаболических нарушений, присущих сахарному диабету 2 типа при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с ДАКН.

ГЛАВА 2

Материалы и методы

2.1. Организация клинического исследования

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского Государственного медицинского университета. Работа проведена в условиях реальной клинической практики на базе кардиологического, терапевтического отделения ГУЗ ГKB № 3 и городского консультативного кардиологического центра ГУЗ ГKB № 3.

Исследование проводилось в два этапа. Целью I этапа исследования стала оценка особенностей клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца, функционального состояния почек, показателей вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и его дисперсии, качества жизни пациентов с ХСН в зависимости от тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии. Также проводилось исследование показателей углеводного, липидного обмена, оценка выраженности инсулинорезистентности, процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза и каталазы у этой категории пациентов.

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) [2]. На I этапе исследования пациенты с ХСН и СД 2 типа в зависимости от присутствия ДАКН были разделены на 2 группы. Группа I (n=60) – основная (19 мужчин и 41 жен-

щина; 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) [180].

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 АКН. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой терапии ХСН и СД 2 типа.

Все больные получали базисную терапию ХСН эналаприлом, бисопрололом, спиронолактоном, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем, симвастатином, при необходимости назначались петлевые диуретики, нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались глибенкламид/Гликлазид МВ $\pm$ метформин. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов и дозировки препаратов базисной терапии представлена в табл. 2.1.

Таблица 2.1. - 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	$62,2 \pm 1,2$	$61,8 \pm 1,6$
Мужчины / женщины абс. (%)	19/41 (31,6/68,4)	13/17 (43,4/56,6)
Длительность ГБ, лет	$14,7 \pm 0,8$	$14,6 \pm 1,1$
Длительность СД, лет	$6,0 \pm 1,4$	$5,4 \pm 1,2$
Длительность ИБС, лет	$5,9 \pm 2,0$	$5,8 \pm 1,8$
ИМ с зубцом Q/ без зубца Q, чел (%)	16/44 (26,6/73,4)	6/24 (20/80)
ФК ХСН	$2,28 \pm 0,39$	$2,23 \pm 0,41$
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
НbA1c, %	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	14,2±2,3	13,9±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

Критериями исключения больных из исследования являлись: стенокардия IV ФК, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (1-21 сут); сердечная недостаточность IV ФК; кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 3-х месяцев; злокачественная и неуправляемая АГ; искусственный водитель ритма; СД типа 1 или декомпенсация гликемии при СД типа 2, НbA1c >8,0%, а также его тяжелые вторичные осложнения (ретинопатия III-IV степени; синдром диабетической стопы; диабетическая нефропатия в стадии протеинурии), 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.

Исходно у больных, включенных в исследование, анализировались жалобы, анамнез заболевания и жизни. Пациентам проводились физикальное обследование, клинические тесты на выявление автономной кардиальной нейропатии, оценка вариабельности ритма сердца, электрокардиография по стандартной методике, оценка скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии интервала QT (QTd), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), изучение функционального состояния почек. Всем пациентам выполнялись биохимические исследования крови: определение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина крови натощак, 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 (супероксиддисмутаза (СОД), каталазы (Кат).

Во II этап работы 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 $62,0 \pm 1,8$ лет), которым в дополнение к базисной терапии ХСН назначался мельдоний (Милдронат, ООО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1г/сутки, перорально (по 500 мг два ра-

за в сутки в первой половине дня). Все пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты.

Группа 2, контрольная, была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа (n=30) (10 мужчин и 20 женщина; средний возраст $60,7 \pm 1,6$ лет), которые получали только базисную терапию ХСН и СД 2 типа.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ДАКН, проводимой базисной терапии хронической сердечной недостаточности и сахароснижающей терапии. Исходная характеристика включенных во 2-ой этап исследование пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией, включенных во второй этап исследования

Показатель	Группа 1 (основная) Базисная терапия ХСН +Мельдоний	Группа 2 (контрольная) Базисная терапия ХСН
Количество больных	30	30
Возраст, лет	$62,0 \pm 1,8$	$60,7 \pm 1,6$
Мужчины / женщины абс. (%)	9/21 (30,0 / 70,0)	10/20 (33,3 / 67,7)
Длительность ГБ, лет	$10,9 \pm 1,5$	$11,4 \pm 1,2$
Длительность СД, лет	$6,1 \pm 1,0$	$5,8 \pm 1,5$
Длительность ИБС (стенокардии), лет	$4,0 \pm 2,0$	$3,7 \pm 1,8$
ИМ с зубцом Q / без зубца Q, чел (%)	7/23 (23,3/76,7)	9/21 (30/70)
ФК по NYHA	$2,38 \pm 0,3$	$2,22 \pm 0,1$
Дистанция 6-минутной ходьбы, метры	$332,93 \pm 10,14$	$337,23 \pm 6,25$
ИМТ, кг/м ²	$30,8 \pm 0,8$	$34,06 \pm 0,9$
ЧСС, мин-1	$66,9 \pm 0,15$	$67,55 \pm 0,20$

САД, мм рт. ст.	126,46±4,4	111,82±3,8
ДАД, мм рт. ст.	73,75±2,1	66,11±2,3
Средняя доза эналапри- ла, мг/сутки	16,8±2,4	17,1±2,5
Средняя доза бисопролола, мг/сутки	7,0±1,4	7,3±1,8
Средняя доза аспирина, мг/сутки	125,0	125,0
Средняя доза клопидо- греля, мг/сутки	75,0	75,0
Средняя доза симваста- тина, мг/сутки	13,7±2,9	12,8±2,6
Средняя доза глибенкла- нида/ гликлазида МВ, мг/сутки	9,6±2,9/62,4±5	8,8±2,6/59,3±4,4
Средняя доза метформи- на, мг/сутки	993,0±22,4	1030,0±24,4
Средняя доза спироно- лактона, мг/сутки	59,7±16,2	62,5±15,6

Исходно и через 12 недель от начала исследования всем пациентам, включенным в исследование, проводился контроль клинического статуса, качества жизни, структурно-функциональных параметров сердца, показателей variability сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, а также функции почек, показателей инсулинорезистентности, углеводного, липидного обменов, активность антиоксидантных ферментов и выраженность процессов перекисного окисления липидов.

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным этическим комитетом (протокол № 124-2010 от 25.02.2011).

2.2. Методы исследования

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

Всем пациентам проводили **расчет ИМТ** по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м², избыточной – от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение I степени диагностировалось при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², II – от 35 до 39,9 кг/м², III – свыше 40 кг/м² (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997) [266].

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 [33]). Также определялась **частота сердечных сокращений (ЧСС)** и проводилась регистрация **электрокардиограммы (ЭКГ)** в 12 отведениях, проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ).

Все пациенты выполняли нагрузку в виде **теста шестиминутной ходьбы (ТШХ)**, по результатам которого в совокупности с **оценкой шкалы клинического состояния (ШОКС)** (в модификации Мареева В.Ю., 2000) [6]. 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 [64].

Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю. Мареева, 2000) [6]. Каждый из пунктов, вошедших в версию этой шкалы, отражает основные симптомы ХСН (наличие одышки при нагрузке, в покое; наличие отеков, хрипов в легких и т.д.). В итоге количество баллов

может быть от 0, что отражает отсутствие признаков ХСН, до 20, что соответствует критической выраженности симптомов декомпенсации. Изменение этих баллов количественно свидетельствует об изменениях состояния больного, даже если не изменяются ФК и толерантность к физическим нагрузкам.

Оценка наличия и тяжести автономной кардиальной нейропатии с помощью нагрузочных тестов (D. Ewing (1975) и одобренных на конференции по диабетической нейропатии (Сан-Антонио, 1988) [165, 164]. Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца использовались 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 2.3.

Таблица 2.3. - Диагностика автономной кардиальной нейропатии. Нормативные показатели кардиоваскулярных проб.

Проба	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
$K_{г-г}$ (дыхательная проба), уд/мин	$\geq 1,21$ или ≥ 15	1,11-1,20 или 11-14	$\leq 1,10$ или ≤ 10

$K_{30:15}$	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
$K_{\text{вальсальва}}$	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Ортостатическая проба (снижение), мм р. ст.	≤ 10	11-29	≥ 30
Проба с изометрической нагрузкой (повышение), мм р. ст.	≥ 16	11-15	≤ 10

Исходные значения показателей нагрузочных тестов у пациентов обеих групп, включенных в исследование, представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4. - Значения показателей кардиоваскулярных тестов Ewing D. J. у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	Группа I ХСН+ СД 2 типа+АКН N=60	Группа II ХСН+СД 2 типа без АКН N=30
Проба Вальсальвы, у. ед.	$1,18 \pm 0,068$	$1,26 \pm 0,062$
Соотношение 30:15 (R-R) отн. ед.	$1,02 \pm 0,133$	$1,06 \pm 0,047$
Вариации ЧСС, при медленном глубоком дыхании, уд/мин.	$12,1 \pm 2,97$	$14,43 \pm 3,93$
Тест Шелонга, (разница САД мм рт. ст.)	$18,18 \pm 2,4$	$11,6 \pm 1,5$
АД при изотонической мышечной нагрузке, мм рт. ст.	$14,03 \pm 11,18$	$17,47 \pm 5,24$

Все пациенты, имеющие клинические признаки ДАКН, по степени тяжести были разделены на следующие подгруппы по Ewing D.J. (1985) [257]: начальная стадия (результаты одного из трех «ЧСС – тестов» положительные

или результаты двух тестов положительные). Средняя стадия (несомненного поражения) - результаты двух или более «ЧСС – тестов» положительные), тяжелая стадия (грубого поражения) - положительные результаты двух или более «ЧСС – тестов» плюс положительные результаты одного или двух «АД – тестов» или пограничные результаты обоих «АД – тестов», а также атипичный вариант (любая другая комбинация положительных результатов тестов).

Качество жизни больных оценивалось с помощью Миннесотского опросника «Качество жизни с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ), Сиетлский опросник качества жизни больных стенокардией.

Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (Minnesota Livingwith Heart Failure Questionnaire - MLHFQ) [233]. 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 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 [243].

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

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), по отношению к площади поверхности тела. О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 110 г/м^2 и более у мужчин, 95 г/м^2 и более у женщин [33].

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 $>42\%$ [33].

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. 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) [59]; TP (мс²) – суммарная мощность спектра ВРС; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF, VLF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента вариабельности 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 [59].

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 [59]. Ортостатическая проба позволяла оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности [1]. Результаты оценивали по коэффициенту 30:15 (K30:15) отношения продолжительности интервалов RR (мах/мин). Последующий расчет коэффициента реакции (Kp) производился как отношение самого продолжительного интервала R-R, «пика» ритмограммы, к самому короткому интервалу R-R по формуле: $Kp = \frac{(R-R_{\max} - R-R_{\min}) * 100}{R-R_{\max}}$. С учетом величины (Kp) различали 3 вида реакции на ортостатическую пробу: нормальную, сниженную и парадоксальную.

Проводился анализ скорректированного **интервала QTс**, а также **дисперсия интервала QT** с помощью записи ЭКГ, производимой одновременно в 12 стандартных отведениях в течение 30 сек.

После оценки интервала QT проводился анализ скорректированного интервала QT (QTк), рассчитанного по формуле Базетта [101]. Дисперсия интервала Q-T (Q-Td) определялась как разница между максимальным и минимальным значением этого интервала в любом из 3-х отведений в мс. Скорректированная дисперсия интервала Q-T (Q-Tdc) определялась, как разница между максимальным и минимальным скорректированным интервалом Q-T (QTс), определяемым по формуле Базетта: $Q-Tdc \text{ (мс)} = Q-Tmax \text{ (мс)} - Q-Tmin \text{ (мс)} / RR(c)$ [100]. Для выявления нарушений ритма сердца проводилось СМ –ЭКГ.

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 [33].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) - рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ(мл/мин/1,73 м²):

Для мужчин: $СКФ^* = 141 \times \min(Scr^{**}/0,9, 1) - 0,411 \times \max(Scr^{**}/0,9, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{Возраст}$

Для женщин: $СКФ^* = 144 \times \min(Scr^{**}/0,7, 1) - 0,329 \times \max(Scr^{**}/0,7, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{Возраст}$

***креатинин сыворотки, мг/дл*

За клинически значимое снижение принимали значение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [96].

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 альбуминурией (АУ); более 300 мг/сутки — протеинурией [96].

Изучение состояния углеводного обмена и инсулинорезистентности. *Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак* 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. Базальный уровень инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. Нормальные величины находились в пределах 2-25 мЕ/мл.

Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле:

$$\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (МЕ/мл)} / 22,5.$$

Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,1.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1) определяли методом боратного аффинного анализа, наборы Nycocard® HbA1c (Axis-Shield, Норвегия). Референсные значения величины HbA1 составляют: 4,0 – 6,0 % [2].

Изучение состояния липидного обмена. Всем больным выполнялось определение содержания общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчет 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).

Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) выполнялось унифицированным методом после преципитации из плазмы под действием гепарина и хлористого марганца с использованием ре-

активов фирмы «Lachema» (Чехия). Нижней границей нормальных величин указанного показателя считали 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

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.

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.

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.

Проводили типирование гиперлипидемий (ГЛП) согласно классификации ВОЗ (Д. Фредриксона), Национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009 г.) [32].

Изучение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Материалом для биохимического исследования служила сыворотка крови и эритроциты больных. 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°C. В течение одного часа после взятия анализа пробы доставлялись в лабораторию кафедры биохимии ВолгГМУ.

Определение диеновых конъюгатов (ДК) проводилось модифицированным методом по Z. Placer et al. (1976). 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 [45]. Результат выражали в единицах абсорбции на 1 мл плазмы (ед. А/мл).

Определение малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977). Принцип метода основан на том, что в кислой среде при высокой температуре из недоокисленных продуктов ПОЛ образуется малоновый диальдегид, 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 [84]. Оптическую плотность проб определяли на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 452 нм. Полученные результаты выражали в мкмоль/л плазмы.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке и эритроцитах периферической крови. Принцип метода основан на определении степени торможения реакции окисления кверцетина под влиянием СОД. На спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 406 нм производили измерение против воды исходной оптической плотности (E_0) и конечной оптической плотности (E_{20}). 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 (Кат) 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 H₂O₂/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, что и для сывороточной каталазы, 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.) 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

3.1. Особенности клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Присутствие сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, даже в отсутствие ДАКН, сопровождается рядом клинических особенностей. По данным Кудиновой С.П. с соавторами (2009) у больных с ХСН и СД, по сравнению с пациентами без СД 2 типа чаще выявлялись жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в частности, желудочковая тахикардия и синдром слабости синусового узла, увеличивалось длительность госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. У больных с ХСН и СД 2 типа установлено увеличение частоты инфарктов миокарда, инсультов в анамнезе, в 2 раза – хронической почечной недостаточности по сравнению с больными без СД 2 типа. Установлено более тяжелое течение ХСН у больных с ХСН и СД 2 типа, низкий ФК ХСН у 47,8% больных. Кроме того, у больных с сочетанием ХСН и СД выявлено увеличение госпитальной летальности, частоты фатальных инсультов и инфарктов миокарда[98].

Наличие диабетической автономной кардиальной нейропатии и гиперсимпатикотонии может у пациентов с ХСН сопровождается более тяжелым сердечно-сосудистым прогнозом. Это может связано с тем, что ДАКН сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений, появлением фиксированного ригидного сердечного ритма, увеличением частоты жизнеугрожающих аритмий, ортостатической гипотензии, безболевого ишемии и инфаркта миокарда, снижением толерантности к физической нагрузке и т.д. Даже доклиническая стадия ДАКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апноэ во сне, «кардиореспираторных арестов» [154]. Однако особенности клинического статуса пациентов ХСН ишемического генеза с сопутствующим сахарным 2 типа и диабетической кардиальной нейропатией остается мало изученными. Поэтому для решения поставленных в нашем исследовании задач было включено 90 пациентов с ХСН ишемического генеза 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, которые в зависимости от присутствия 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 с признаками диабетической автономной кардиальной нейропатии (ХСН+ДАКН), диагностированной на основании пяти стандартных тестов D. Ewing [165].

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.

Все больные получали базисную терапию ХСН эналаприлом, бисопрололом, спиронолактоном, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем, симвастатином, при необходимости назначались петлевые диуретики, нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались глибенкла-

мид/Гликлазид МВ ± метформин. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов и дозировки препаратов базисной терапии представлена в табл. 3.1.1.

Таблица 3.1.1. - 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±12,3	362,5±7,4
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
НвА1с, %	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	14,2±2,3	13,9±3,1
Средняя доза глибенкламида/Гликлазида МВ мг/сутки Средняя доза гликлазида, мг	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

Среди пациентов I 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. Результаты стандартных нагрузочных тестов Эвинга для больных ХСН и СД 2 типа в сочетании АКН различной степени тяжести представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2. - Показатели кардиоваскулярных тестов по D. Ewing у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией в зависимости от степени тяжести автономной кардиальной нейропатии

Параметр	Начальная стадия N=9	Средняя стадия N=14	Тяжелая стадия N=21	Атипичная стадия N=16
Соотношение 30:15 отн. ед.	1,05±0,2	1,03±0,3	1,0±0,1	1,06±0,3
Вариации ЧСС, при медленном глубоком дыхании, уд/мин.	13,11±1,0	12,88±1,3	10,68±1,1 ⁴	15,17±1,02 ³

Проба Вальсальвы, отн. ед.	1,23±0,2 ³	1,15±0,2	1,11±0,4 ¹	1,26±0,3 ³
АД при изотонической нагрузке (разница в мм рт. ст.)	18,0±1,0 ³	15,88±0,8 ³	11,39±0,9 ^{1,2,4}	16,06±0,7
Ортостатическая проба Шеллонга (разница САД) мм рт. ст.	12,22±1,7 ²	18,63±1,5 ¹	21,13±2,0 ⁴	14,61±1,8 ³

Примечание: достоверно различий между группами при $p < 0,05$ - ¹ - по сравнению с начальной стадией, ² - по сравнению со средней стадией, ³ - по сравнению с тяжелой стадией, ⁴ - по сравнению с атипичной стадией.

При анализе исходных данных пациенты с ХСН и ДАКН имели большую длительность СД 2 типа (6,0 vs 5,4 лет) ($p > 0,05$). При оценке клинического статуса пациентов, включенных в исследование, выявлена большая частота встречаемости ИМ с зубцом Q у пациентов с ХСН и ДАКН (26,7 %), по сравнению с пациентами ХСН и СД 2 типа без проявления ДАКН (20 %) ($p > 0,05$). 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, включённые 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 СД 2

типа и ДАКН среднее количество баллов составило $4,12 \pm 1,64$ vs $3,93 \pm 1,39$ балла в контрольной группе ($p < 0,05$), за счет жалобы на перебои в работе сердца и одышку при нагрузке. Обращает на себя внимание, что выраженность основных симптомов ХСН у больных с ХСН + СД и ДАКН коррелировало 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 1- и 2-й группе соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что снижением показателей ТШХ в основной группе коррелировала выраженность симпатической дисрегуляции по данным оценки $VLF_{\text{стоя}}$ ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что несмотря на то, что ФК ХСН в основной и контрольной группе достоверных различий не имел, при дополнительном анализе I группы отмечено, что значимо 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; $2,43 \pm 0,49$ – средней и $2,59 \pm 0,44$ при атипичной ДАКН ($p > 0,05$).

У всех обследованных пациентов выявлено снижение качества жизни. По данным Миннесотского опросника [40, 6] отмечено статистически значимое снижение субъективной оценки качества жизни, более выраженное в группе больных с ХСН + ДАКН - $47,85 \pm 4,79$ балла vs $31 \pm 5,59$ балла во II-й группе ($p < 0,05$). По результатам опросника ухудшение качества жизни у больных ХСН и СД 2 типа с ДАКН определялось за счет ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН: чувство нехватки воздуха и одышки, отеки голеней и стоп, нарушение ночного сна, чувства слабости, вялости, утомления. В группе пациентов с ХСН без признаков ДАКН чаще встречались жалобы на ухудшения внимания и памяти, а также ограничение в любимой еде.

Проведенный в группе пациентов с ХСН + ДАКН корреляционный анализ, 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 - LF ($r = 0,26$, $p<0,05$), $TP_{\text{лежа}}$ ($r = - 0,48$, $p<0,05$), $VLF_{\text{стоя}}$ ($r = - 0,43$, $p<0,05$). 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 КЖ были получены у пациентов из группы контроля (ХСН+СД без ДАКН): $69,3 \pm 3,52$ vs $70,7 \pm 1,8$ балла в группе больных с ХСН+ДАКН ($p>0,05$). 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 ($r=-0,33$, $p<0,05$). Кроме того, отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между КЖ по данным Сиэтлского опросника и активностью СОД ($r=- 0,33$, $p<0,05$).

Таким образом, больные ХСН и СД 2 типа с ДАКН в сравнении с пациентами без ДАКН отмечены следующие клинические особенности: большая частота встречаемости ИМ с зубцом Q, нарушения сердечного ритма и проводимости. Кроме того, по данным оценки ШОКС в группе больных с ХСН и ДАКН среднее количество баллов было достоверно выше, коррелируя с выраженностью симпатической дисфункции. Среди пациентов с ХСН и ДАКН отмечены меньшие показатели при выполнении теста 6-ти минутной ходьбы,

и несмотря на то, что ФК ХСН в основной и контрольной группе достоверных различий не имел, отмечено, что значимо более высокий показатель ФК был выявлен в подгруппе пациентов с ХСН и тяжелой стадией ДАКН.

Пациенты основной группы имели более значимое снижение параметров КЖ как по данным Миннесотского, так и Сиэтлского опросников, коррелирующее с гиперактивацией вегетативной нервной системы.

3.2. Особенности структурно-функциональных параметров сердца, показателей вариабельности ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Гиперактивация симпато - адреналовой системы (САС) играет важнейшую роль как в патогенезе и прогрессировании ХСН ишемического генеза, так и микро-и макроангиопатий у пациентов с СД 2 типа [223, 141]. Прогрессирующая денервация сердца и сосудов в результате диабетической автономной нейропатии у больных с ХСН и СД 2 типа сопровождается формированием не только особенностей клинического течения ХСН, но и формированием более тяжелого поражения органов-мишеней: почек и сердца у этой категории пациентов. Для оценки особенностей проявлений вегетативной дисфункции у больных с ХСН и ДАКН нами проводился сравнительный анализ вариабельности ритма сердца (BPC), а также оценка скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT у пациентов с ХСН и СД 2 типа как в связи с присутствием диабетической кардиальной нейропатии, так и зависимости от тяжести ДАКН.

3.2.1. Особенности показателей вариабельности ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

При изучении показателей вариабельности ритма сердца (BPC) у пациентов обеих групп выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN), что указывает на наличие вегетативной дисфункции и является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН (табл.3.2.1.1.).

Таблица 3.2.1.1 - Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН+СД+ДАКН)	II группа ХСН+СД без ДАКН
SDNN, мс Лежа / Стоя	42,6 ± 9,3 / 40,1 ± 12,2	43,2 ± 8,4 / 41,4 ± 10,4
SDNN<50, % Лежа/ Стоя	65/63,3	46,7/46

IC, у.е. Лежа / Стоя	$4,6 \pm 0,3 / 5,9 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,4 / 5,4 \pm 0,25$
SI, у.е. Лежа / Стоя	$223,55 \pm 149,96 / 284,03 \pm 199,94$	$142,5 \pm 94,9 / 347,8 \pm 223,9$
SI, у.е. стоя / SI, у.е. лежа	$1,23 \pm 0,22^*$	$2,57 \pm 0,37$
TP, $\text{мс}^2 \times 1000$ Лежа / Стоя	$12,98 \pm 2,9 / 11,6 \pm 2,8^*$	$17,01 \pm 1,1 / 20,3 \pm 1,9$
HF, % Лежа / Стоя	$26,5 \pm 0,9 / 22,7 \pm 1,8$	$29 \pm 0,9 / 26,6 \pm 0,6$
LF, % Лежа / Стоя	$43,7 \pm 2,3 / 44,5 \pm 1,4^*$	$41 \pm 1,1 / 38 \pm 1$
VLF, % Лежа / Стоя	$38,4 \pm 2,3 / 40,7 \pm 2,3$	$32,4 \pm 1,9 / 34,9 \pm 2,2$
(LF/HF), у.е. Лежа / Стоя	$5,4 \pm 0,3 / 7,5 \pm 0,3^*$	$4,4 \pm 0,2 / 5,6 \pm 0,1$
K 30:15 Лежа / Стоя	$1,6 \pm 0,7 / 1,6 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7 / 2,05 \pm 0,7$
K 30:15 <1,2, % Лежа / Стоя	25 / 36,7	36,7 / 33,3
KP Лежа / Стоя	$0,23 \pm 0,07 / 0,2 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,03 / 0,22 \pm 0,1$

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

В обеих исследуемых группах у всех больных среднее значение SDNN было < 50 мс как в покое, так при проведении ортопробы, значение, при котором достоверно ухудшается прогноз у больных ХСН [74]. При этом в группе пациентов с ХСН и ДАКН $\text{SDNN}_\text{л} < 50$ мс встречалось чаще – в 65% vs 46,76% в группе контроля, что может свидетельствовать о более значимой активности симпатического отдела ВНС у пациентов I группы ($p > 0,05$).

Стресс индекс - SI, отличающийся очень высокой чувствительностью к усилению тонуса СНС, был существенно повышен в обеих группах пациентов с ХСН и СД 2 типа, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем, преобладании симпатикотонии и центрального контура регуляции над автономным [50]. В то же время, максимальное повышение индекса SI л, было отмечено в группе больных с ХСН и СД с ДАКН: $223,55 \pm 149,96$ и $142,5 \pm 94,9$ у.е. в I –й и II-й группах соответственно ($p > 0,05$).

В нашем исследовании снижение общей мощности спектра (TP мс^2) обнаружено в обеих группах. При проведении активной ортостатической пробы (АОП) показатель TP был значимо ниже ($11,6 \pm 2,8 \text{ мс}^2$) в группе пациентов с ХСН и ДАКН vs $20,2 \pm 1,95 \text{ мс}^2$ в группе контроля. Отмеченные изменения TP у больных с ХСН могут иметь неблагоприятное влияние на течение

ХСН, так как по данным литературы может приводить к изменению левожелудочкового скручивания. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлены достоверные взаимосвязи между снижением показателя ТР и результатами теста D. Ewing - «соотношение 30:15» ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а также с показателями толщины МЖП, мм ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и соотношением Е/А ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

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. 3.2.2). Достоверно более высокие показатели мощности в низкочастотном диапазоне LF стоя у пациентов с ХСН и ДАКН ($44,46 \pm 1,4\%$ в основной группе vs $38,0 \pm 1,0\%$ в контрольной) отражают смещение симпато - вагального баланса в сторону относительного преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы, что подтверждается достоверным повышением коэффициента LF/HF в I-й группе, в сравнении с контрольной ($5,4 \pm 0,2$ vs $4,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,2$ vs $5,6 \pm 0,1$ у.е. лежа и стоя соответственно). Полученные нами результаты, согласуются с данными Михайлова В.М. (2002), отметившего значимые нарушения вагосимпатического баланса у пациентов с ДАКН[61].

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации (IC, у. е.) Однако, отмеченные нарушения были более выражены в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа, осложненным ДАКН - $4,63 \pm 0,32$ у.е. vs $3,7 \pm 0,37$ у.е. в I –й и II –й группах соответственно, $p > 0,05$. Это указывает на преобладание центральной регуляции над автономным и высоким напряжением регуляторных систем организма у этой категории пациентов. Обращает на себя внимание, что тяжесть вегетативной дисфункции по данным оценки вариабельности сердечного ритма нарастала в группе пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от тяжести автономной дисфункции (таб. 3.2.1.2).

Таблица 3.2.1.2. - Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией в зависимости от ее стадии

Показатель	Атипичная стадия N=16	Начальная стадия N=9	Средняя стадия N=14	Тяжелая стадия N=21
SDNN, мс Лежа	41,04 ± 6,25	44,73 ± 6,67	41,71 ± 5,97	42,43 ± 6,11
SDNN, мс Стоя	39,14 ± 7,7	45,14 ± 1,79	38,57 ± 2,24 ¹	40 ± 9,49
SDNN<50, % Лежа	50,0	66,7	71,4	76,2
SDNN<50, % Стоя	75,0	44,4	57,1	71,4
IC, у.е. Лежа	4,6 ± 0,21	4,56 ± 0,29	4,57 ± 0,2	4,68 ± 0,21
IC, у.е. Стоя	5,88 ± 0,4	5,8 ± 0,55	5,63 ± 0,14	6,05 ± 0,12 ²
SI, у.е. Лежа	219 ± 116,1	147,71 ± 38,38	198,71 ± 118,07	260,55 ± 29,36 ³
SI, у.е. Стоя	271,71 ± 151,88	185,29 ± 45,74	271 ± 169,13	333,05 ± 47,83 ³

Примечание: ¹ - достоверность различий между начальной и средней стадиями; ² – достоверность различий между средней и тяжелой стадиями; ³ – достоверность различий между начальной и тяжелой стадиями; все при $p < 0,05$.

По данным литературы развитие диабетической автономной кардиальной нейропатии ассоциируется с субклинической дисфункцией миокарда [201, 120]

. В проведенном нами исследовании у пациентов с ХСН и ДАКН отмечена достоверная корреляционная связь между показателем LF ($r = -0,63$, $p < 0,05$) и соотношением E/A, а также между IC ($r = -0,64$, $p < 0,05$) и дисперсией QTc ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

В группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлены корреляционные взаимосвязи между различными показателями спектрального анализа, липидного обмена и показателями активности ферментов антиоксидантной защиты: LF и ТГ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ЛПНП ($r = 0,37$, $p < 0,05$), уровнем ОХС крови ($r = 0,4$,

$p < 0,05$); HF и уровнем триглицеридов крови ($r = -0,55$ $p < 0,05$). Установлена прямая взаимосвязь между показателем ТР и СОД ($r = 0,26$, $p < 0,05$).

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность показал, что исходно у всех больных преобладал гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (рис.3.2.1.)

С учетом величины стресс-индекса SI определялся исходный вегетативный тонус - ИВТ (ваготония, нормотония, симпатикотония, гиперсимпатикотония) [4]. Обращает внимание относительно небольшой процент пациентов с нормальным вегетативным тономусом среди больных ХСН в сочетании с ДАКН. Среди больных с ДАКН чаще выявляли лиц с гиперсимпатикотоническим типом ВТ, по сравнению с больными без ДАКН - 63,3% vs 43,3% соответственно ($p > 0,05$), прежде всего, за счет снижения процента пациентов с нормотоническим ВТ (рис 3.2.1.1).

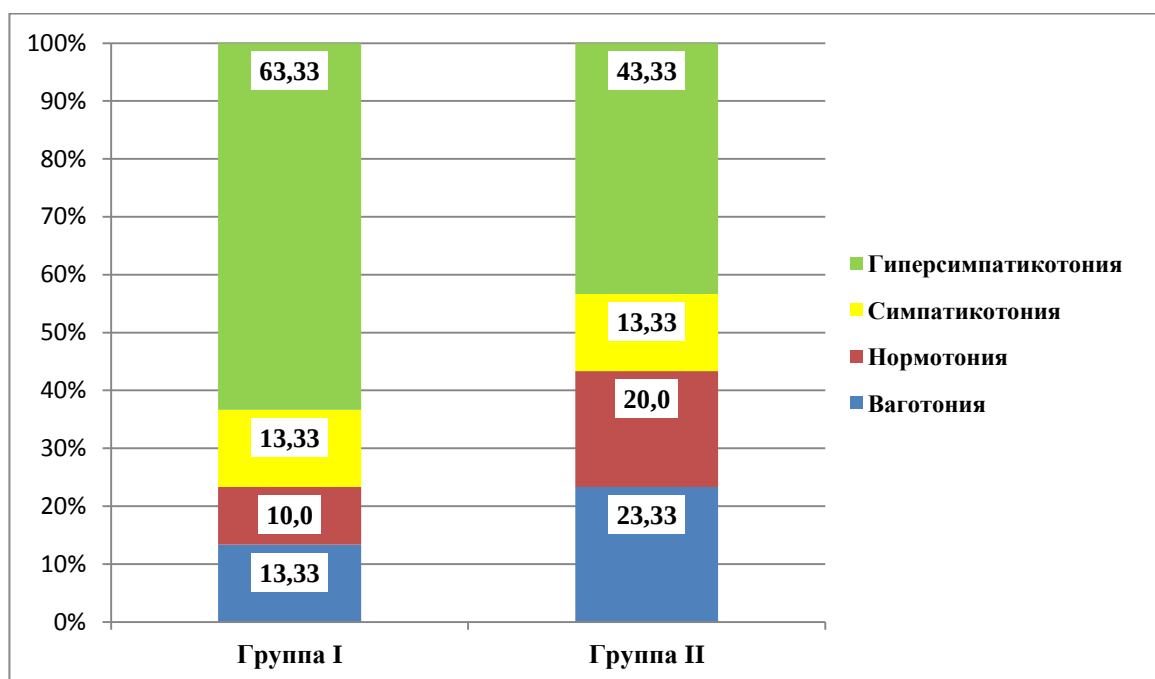


Рисунок 3.2.1.1. Частота встречаемости исходного вегетативного тонуса у больных с ХСН и СД 2 типа.

При проведении АОП отмечено достоверное преобладание гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы: значение $SI_{\text{стоя}}/SI_{\text{лежа}}$ составило $1,23 \pm 0,22$ vs $2,57 \pm 0,37$ у.е, $p < 0,05$, что еще раз подтверждает мысль о

снижении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных ХСН и АКН. Оценка показателей вегетативной реактивности, позволяющей оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности, выявила, что у пациентов с ХСН и АКН чаще выявлялись лица с гиперсимпатикотонией по сравнению с больными без АКН (53,3 vs 43,3% соответственно, $p>0,05$). При этом у пациентов с ХСН и СД без АКН в 16,7 % отмечена асимпатикотоническая вегетативная реактивность при проведении АОП, а I группе она встречалась лишь в 6,7% ($p>0,05$) (рис 3.2.2.2.).

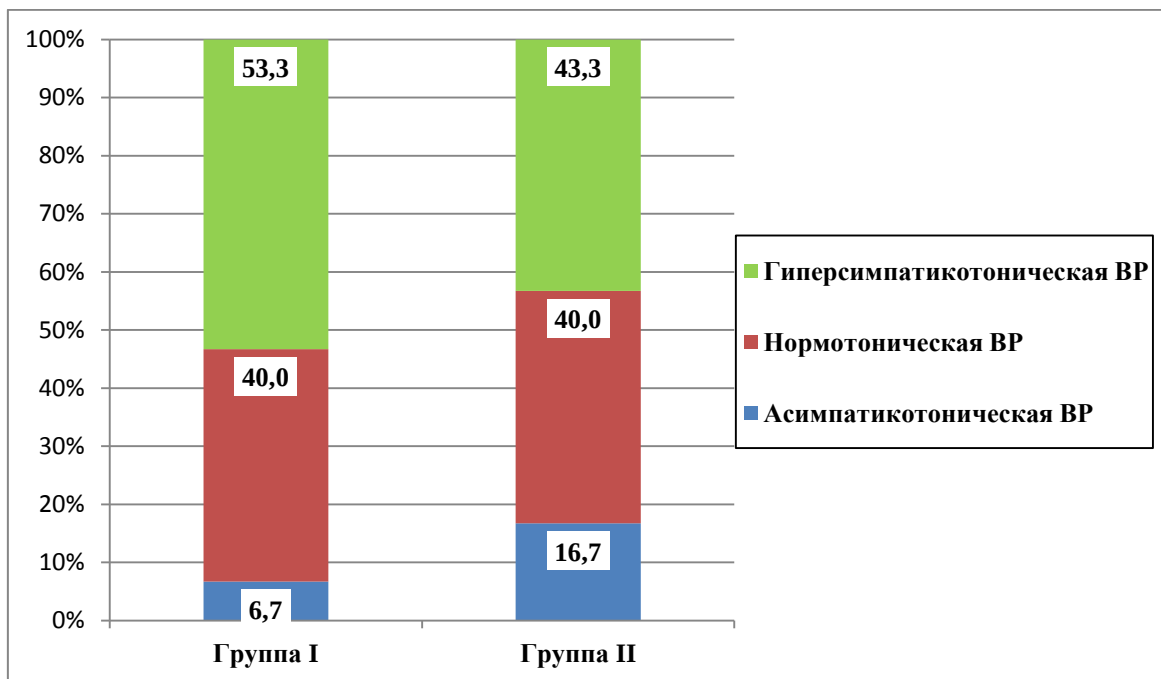


Рисунок 3.2.2.2. Частота встречаемости различных типов вегетативной реактивности больных с ХСН и СД 2 типа. Примечание: VR – вегетативная реактивность.

Корригированный интервал (QTc, мс) у больных ХСН и СД 2 типа достоверно не различался в обеих группах ($427,6 \pm 7,37$ в основной и $422,2 \pm 8,27$ в контрольной группе соответственно, $p>0,05$). Однако обращает на себя внимание статистически значимо более высокое значение дисперсии корригированного интервала (QTd) пациентов с ХСН и ДАКН с, мс в группе пациентов с ХСН и АКН ($34,07 \pm 4,74$ мс в I – й vs $21 \pm 3,27$ мс во II –ой группе, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными Molnar J., с соавто-

рами и могут свидетельствовать о высоком риске нарушений процессов реполяризации желудочков и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и диабетической ДАКН [217].

Таким образом, нарушения вегетативной регуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с ДАКН имеют свои особенности, что, по данным временного и частотного анализа ВРС, проявляется более значимым 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. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи нарушений автономной регуляции и показателями липидного профиля и окислительного стресса.

3.2.2. Особенности структурно – функционального состояния сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Вегетативная дисфункция может вносить особый вклад в формирование структурно - функциональных изменений сердца. Показано, что присутствие ДАКН у пациентов сахарным диабетом сопровождается формированием как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [194], имеются единичные работы, в которых показана прямая связь между ДАКН и гипертрофией левого желудочка [119]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, на сегодняшний день особенности структурных и функциональных параметров сердца у пациентов с сочетанием ХСН и диабетической АКН не-

достаточно изучены, данные о взаимосвязи этих изменений с тяжестью ДАКН отсутствуют.

По данным эхокардиографического исследования на момент включения в исследование достоверных различий полостных размеров сердца между больными обеих групп не было (таблица 3.2.2.1). ФВ у пациентов основной группы составила $45,5 \pm 5,9\%$ vs $46,7 \pm 2,7\%$ в контрольной ($p>0,05$). Частота встречаемости ФВ менее 45% составила в I- группе 43,3% vs 30% во второй ($p>0,05$).

Однако в группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлена прямая корреляция ФВ с показателем скорректированного интервала QTc ($r=0,34$, $p<0,05$), имеющим важное прогностическое значение в прогнозе нарушений ритма сердца. [100].

Таблица 3.2.2.1 - Структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Группа I ХСН+СД +ДАКН	Группа II ХСН+СД без ДАКН
ФВ, %	$45,5 \pm 5,9$	$46,7 \pm 2,7$
ФВ<45% (%/абс)	43,3/26	30/9
ТЗСЛЖ, мм	$11,2 \pm 1,4$	$10,3 \pm 0,6$
МЖП, мм	$10,45 \pm 1,8$	$9,57 \pm 2,2$
ИММЛЖ, г/м ²	$157,24 \pm 4,5^*$	$142,35 \pm 4,7$
КСР ЛЖ, мм	$39,15 \pm 3,5$	$37,43 \pm 2,2$
КДР ЛЖ, мм	$54,8 \pm 6,2$	$53,7 \pm 2,2$
IVRT, мс	$129,6 \pm 10,4$	$129,3 \pm 5,8$
Е/А	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,04$
ΔТ, мс	$220,6 \pm 11,4$	$215,5 \pm 4,8$

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

Толщина МЖП была выше в I группе больных - $10,45 \pm 1,8$ мм vs $9,57 \pm 2,2$ мм во II-ой ($p > 0,05$) коррелируя 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 ТЗЛ ЛЖ в группе больных с ХСН и АКН и коэффициентом LF/HF, ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Гипертрофия ЛЖ в нашем исследовании была диагностирована у всех пациентов, что является независимым предиктором развития и прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти [116]. Однако у пациентов с ХСН и ДАКН ИММЛЖ был достоверно выше по сравнению с больными контрольной группы ($157,24 \pm 4,53$ vs $142,35 \pm 4,76$, $p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами работы Nishimura M. с соавторами (2004), которые отметили, что ИММЛЖ и показатели дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с СД 2 типа, находящихся на гемодиализе [119]. Обращает на себя внимание, что статистически значимо ИММ ЛЖ был выше в группе пациентов с тяжелой стадией АКН $158,72 \pm 1,2$ 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 средней стадии и атипичной стадии соответственно.

В группе больных с ХСН и СД с ДАКН выявлены корреляционные связи между показателями пробы «АД при изотонической нагрузке» и «тестом Шеллонга» 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 Шеллонга и «АД при изотонической нагрузке» и КДР ($r = -0,34$ и $r = 0,28$ соответственно, $p < 0,05$), тестом Шеллонга 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) [122], 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 ги-

пертрофии левого желудочка. В группе пациентов с ХСН +СД 2 типа без ДАКН подобных корреляционных связей отмечено не было.

ХСН приводит к изменению геометрии ЛЖ [54]. Тип ремоделирования не только оказывает влияние на параметры гемодинамики, но и имеет прогностическое значение для пациента [78]. Среди пациентов с ХСН и СД 2 типа в нашем исследовании встречались только прогностически неблагоприятные типы ремоделирования: эксцентрическая (ЭГ) и концентрическая (КГ) гипертрофии ЛЖ. Пациенты, имеющие концентрическое ремоделирование и нормальную геометрию левого желудочка, отсутствовали. Частота встречаемости ЭГ ЛЖ в группе пациентов с ХСН и ДАКН составила 61,7% vs 66,7% в контрольной группе пациентов, КГ ЛЖ была выявлена у 38,3% пациентов основной и у 33,3% контрольной групп ($p>0,05$) (рис.3.2.2.1).

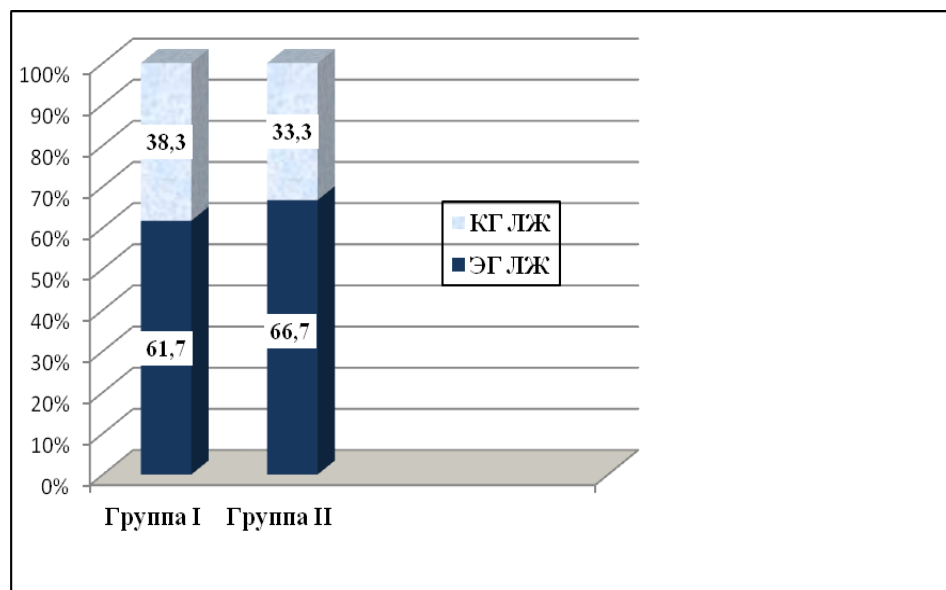


Рис. 3.2.2.1. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с ХСН и СД 2 типа с различной выраженностью вегетативных нарушений. Примечание: КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с различной степенью тяжести ДАКН представлена на рис.3.2.2.2. 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 АКН ($p < 0,05$).

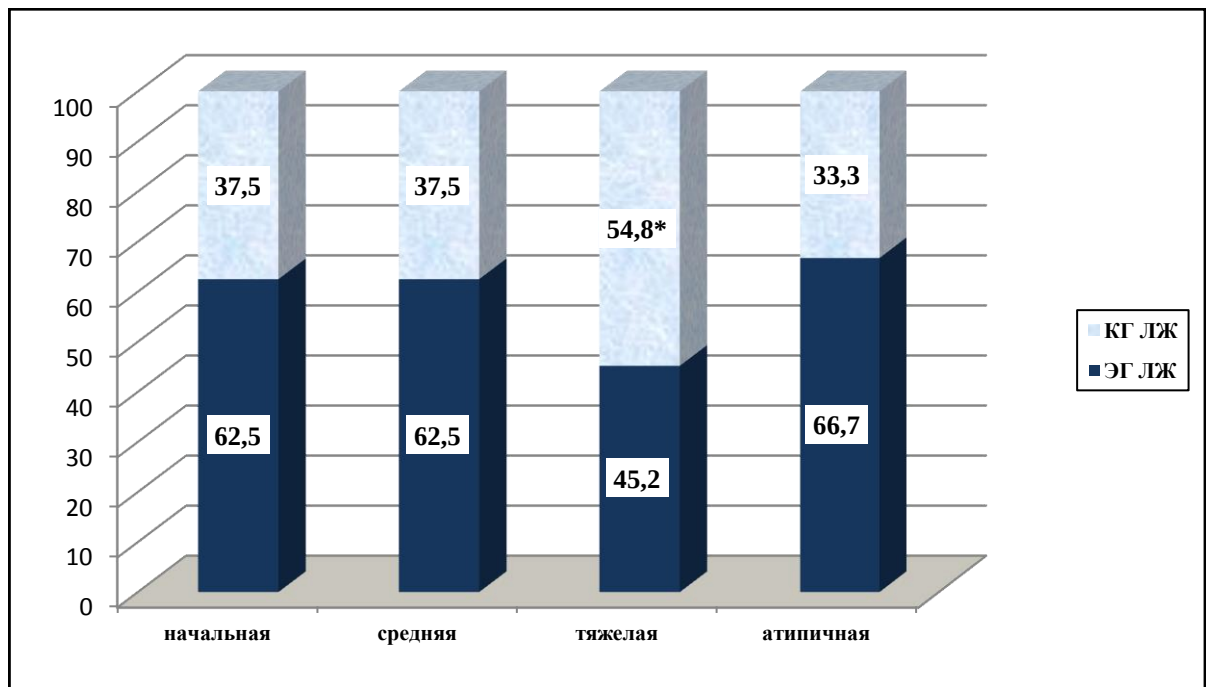


Рисунок 3.2.2.2. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ в группах больных с ХСН и СД 2 типа с различной выраженностью вегетативных нарушений (степень тяжести АКН). Примечание: КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

По данным литературы у пациентов с ХСН и СД 2 типа наиболее часто встречается диастолическая дисфункция (ДД) при сохраненной систолической функции [148], даже в отсутствии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [227]. В нашем исследовании ДД ЛЖ была выявлена у пациентов обеих групп. 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 1 группы против 60% больных 2 группы (рис. 3.2.2.3). Таким

образом, нами отмечена тенденция к утяжелению стадии ДД у пациентов СД 2 типа с ХСН и ДАКН по сравнению с лицами с ХСН и СД 2 типа без ДАКН, хотя различия и не были достоверными. Прогрессирование диастолической дисфункции у больных ХСН и АКН, по всей видимости, связана с ранней денервацией парасимпатического отдела.

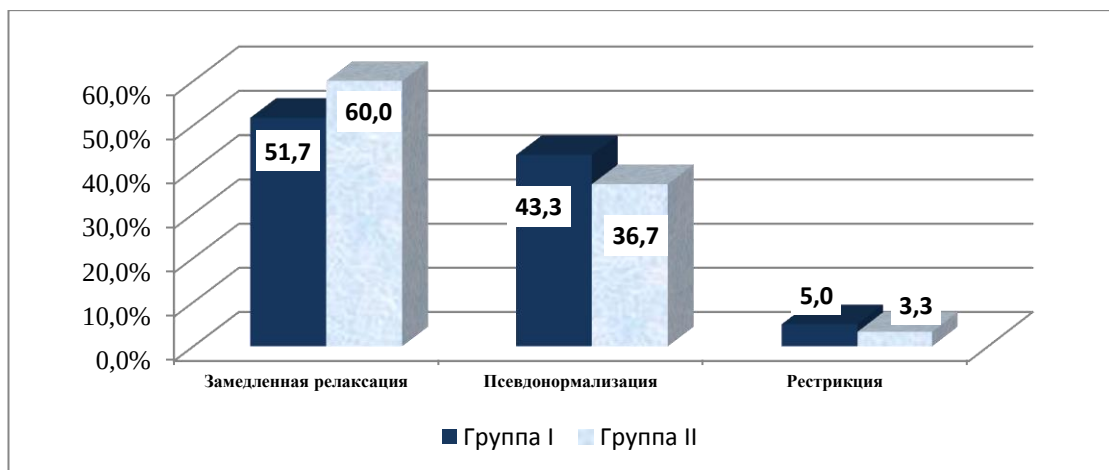


Рисунок 3.2.2.3. Частота встречаемости диастолической дисфункции у больных с ХСН и СД 2 типа.

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. 3.2.2.4.

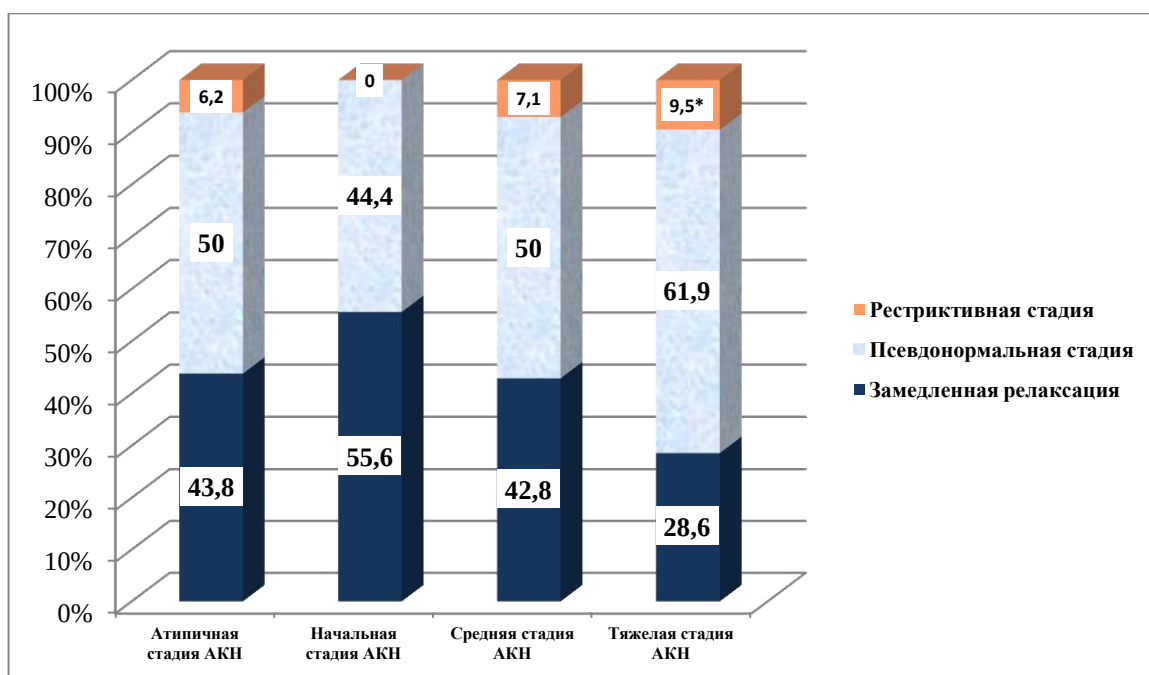


Рис. 3.2.2.4 Частота выявления стадий диастолической дисфункции ЛЖ в группе пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от тяжести вегетативной дисфункции (стадии ДАКН). Примечание - * достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание, что рестриктивная стадия ДД ЛЖ не встречалась в подгруппе пациентов с ХСН +СД 2 типа и начальной стадией АКН. Это имеет важное значение для формирования прогноза пациента с ХСН, так как рестриктивный тип ДД ЛЖ у больных ХСН выступает предиктором сердечно - сосудистой смертности. Поэтому, статистически значимое увеличение частоты ее встречаемости у пациентов с тяжелым вариантом вегетативной дисфункции, может свидетельствовать о более тяжелом течении ХСН у данной категории больных [91].

Нарушения вегетативной регуляции сердца является одним из факторов, влияющих на развитие ДД у больных СД 2 типа, даже в отсутствии сердечно – сосудистой патологии [224], что нашло подтверждение в проведенном исследовании в наличии корреляционных взаимосвязей в группе больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН. В этой группе пациентов 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 ($r=-0,21$, $p<0,05$).

3.2.3. Особенности функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Почки являются неотъемлемым компонентом сердечно - сосудистого континуума, представляя собой одновременно и орган-мишень, и одну из причин прогрессирования сосудистых осложнений. Поэтому оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии (АУ) являются важнейшими составляющими алгоритма обследования пациента как с ХСН, так и СД [196].

При оценке функционального состояния почек среди пациентов обследуемых групп были установлены следующие данные (таб. 3.2.3.1.). Уровень креатинина крови у больных ХСН и ДАКН составил $97,93 \pm 10,48$ мкмоль/л, в группе ХСН+СД без ДАКН $101,56 \pm 8,95$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Несмотря на то, что как в основной, 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 30% и 20 % пациентов первой и второй группы соответственно.

Таблица 3.2.3.1 - Показатели функционального состояния почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН+СД+ДАКН	II группа ХСН+СД без ДАКН
Креатинин крови, мкмоль/л	$97,93 \pm 10,48$	$101,56 \pm 8,95$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$62,0 \pm 4,8^*$	$78,0 \pm 5,1$
Глюбумин мочи мг/сутки	$292,82 \pm 6,53$	$283,8 \pm 4,17$

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

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более значимом уменьшении средних значений СКФ у больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами с ХСН без ДАКН - $62,0 \pm 4,8$ мл/мин/1,73 м² vs $78,0 \pm 5,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p < 0,05$). Снижение СКФ являются при-

знанным фактором быстрого развития прогрессирования патологии почек и ассоциируются с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и значительным повышением риска смертности от сердечно - сосудистой патологии [203].

Уровень альбуминурии (АУ) составил $292,82 \pm 6,53$ мг/сутки и $283,8 \pm 4,17$ мг/сутки в основной и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$). Однако частота встречаемости экскреции альбумина с мочой выше 100 мг/сутки была выше в I группе больных (75% и 73,3%, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов ХСН и тяжелой стадией ДАКН выраженность альбуминурии была статистически значимо самой высокой - $298,75 \pm 4,79$ мг/сутки vs $283,8 \pm 4,18$ мг/сутки в контрольной группе. Наличие альбуминурии говорит о значимой дисфункции почек и ассоциируется с неблагоприятным сердечно - сосудистым прогнозом, как в общей популяции, так и у больных с СД [177].

Выраженность альбуминурии в группе пациентов с ХСН и ДАКН 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 альбуминурия статистически значимо коррелировала с ИММЛЖ ($r = 0,64$, $p < 0,05$), КСР ЛЖ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), показателями ДД - Е/А ($r = -0,34$, $p < 0,05$), DT ($r = 0,27$, $p < 0,05$). Отмечен ряд корреляционных достоверных взаимоотношений выраженности АУ и рядом биохимических показателей, характеризую-

ющих липидный обмен - 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 ($r=-0,70$, $p<0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными Беленковой С.В. (2009) и Евтеревой Е.В. (2012), свидетельствующими о взаимосвязи нарушения функции почек и вегетативной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом [9, 36].

Проведенный в рамках кардиоренального континуума корреляционный анализ подтвердил связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ среди пациентов с ХСН и ХСН и СД с ДАКН ($r=0,64$, $p<0,05$). Полученные результаты представлены на рисунке 3.2.3.1.

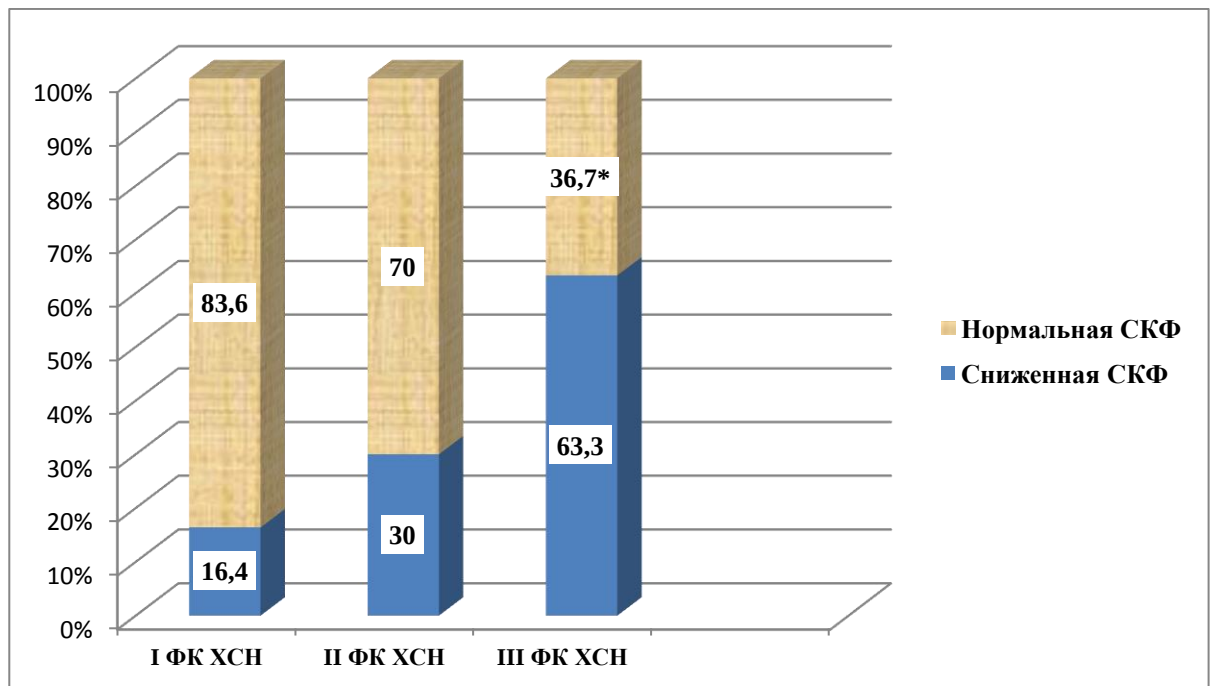


Рисунок 3.2.3.1. Частота встречаемости сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от функционального класса ХСН. Примечание: * - достоверность различий при $p<0,05$

У пациентов с III ФК ХСН частота встречаемости сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73м²) составила 67,3%, что было достоверно выше, по сравнению с пациентами с ХСН и ДАКН с I и II ФК ХСН. Частота выявления сниженной СКФ в зависимости от ФК ХСН составила соответственно при ФК I – 16,6%, ФК II – 30%, ФК III – 63,3% ($p < 0,05$).

Была выявлена умеренной силы корреляционная связь между СКФ и систолической функцией сердца, которая показала, что снижение ФВ у пациентов с ХСН и ДАКН коррелирует со снижением СКФ ($r = 0,65$, $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязи степени тяжести ХСН с выраженностью АУ в группах больных с ХСН и ДАКН, выявлен прогрессирующий рост альбуминурии при увеличении ФК ХСН ($r = 0,514$, $p < 0,05$). У больных с I ФК ХСН средний уровень АУ составил $228,7 \pm 14,3$ мг/сутки, у больных со II ФК – $273,2 \pm 15,2$ мг/сутки, а среди пациентов с III ФК – $289,0 \pm 18,2$ мг/сутки.

Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с ХСН и ДАКН, в зависимости от тяжести последней, продемонстрировал, что с утяжелением вегетативной дисфункции ухудшаются и показатели, характеризующие клубочковые функции почек. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.3.2.

Таблица 3.2.3.2 - Показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и идиопатической автономной кардиальной нейропатией в зависимости от тяжести ДАКН

Показатель	Атипичная стадия n=16	Начальная стадия n=9	Средняя стадия n=14	Тяжелая стадия n=21
Креатинин крови, мкмоль/л	$95,99 \pm 6,39$	$91,35 \pm 3,43$	$98,69 \pm 6,57$	$101,41 \pm 2,9^*$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$62,20 \pm 7,13$	$65,30 \pm 2,05$	$63,40 \pm 5,26$	$58,80 \pm 2,03^*$
Альбумин мочи мг/сутки	$294,2 \pm 3,8$	$284,50 \pm 4,0$	$292,5 \pm 357$	$298,75 \pm 4,8^*$

Примечание: * - достоверность различий между начальной и тяжелой стадией АКН при $p < 0,05$

Уровень креатинина крови был достоверно выше в группе пациентов ХСН с тяжелой стадией ДАКН - $101,41 \pm 2,92$ мкмоль/л vs $91,35 \pm 3,43$ мкмоль/л в начальной стадии, что сопровождалось статистически значимо более выраженным снижением СКФ 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, $p < 0,05$).

Уровень альбуминурии у пациентов с тяжелыми проявлениями автономной кардиальной дисфункции был также 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).

Таким образом, у больных ХСН в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией выявлены более значимые изменения в клубочковом аппарате почек, о чем свидетельствует достоверное снижение СКФ, увеличение распространенности клинически значимого снижения СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами с ХСН и СД 2 типа без ДАКН. Обращает на себя внимание, что показатели, характеризующие функциональное состояние почек у пациентов с ХСН и ДАКН, статистически значимо ухудшаются по мере утяжеления вегетативной дисфункции: при тяжелой стадии ДАКН отмечается достоверно более высокие показатели альбуминурии и статистически значимо более выраженное снижение СКФ.

3.3. Особенности состояния углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

При анализе показателей углеводного, липидного обмена установлены следующие данные (таблица 3.3.1). Уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов с ХСН и ДАКН составил $7,68 \pm 0,59$ % vs $7,57 \pm 0,48$ % в

группе пациентов с ХСН и СД без ДАКН ($p > 0,05$), 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 ($p > 0,05$). Индекс НОМА был достоверно повышен в обеих группах пациентов ($5,46 \pm 1,35$ ед. vs $5,89 \pm 0,92$ ед. в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$). Выраженность инсулинорезистентности 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 (таб.3.3.2.).

Таблица 3.3.1. - Показатели липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН+СД+ДАКН	II группа ХСН+СД без ДАКН
Общий холестерин, ммоль/л	$5,15 \pm 0,45$	$4,96 \pm 0,21$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,04 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,04$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,35 \pm 0,37^*$	$2,45 \pm 0,15$
Триглицериды, ммоль/л	$1,94 \pm 0,13$	$1,88 \pm 0,08$
Индекс атерогенности, ед	$4,81 \pm 0,47$	$4,59 \pm 0,21$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$6,81 \pm 0,29$	$6,86 \pm 0,29$
Hb A1c, %	$7,68 \pm 0,59$	$7,57 \pm 0,48$
Базальный уровень инсулина, Ед/мл	$18,07 \pm 4,38$	$19,33 \pm 2,87$
Индекс НОМА	$5,46 \pm 1,35$	$5,89 \pm 0,92$

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

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, что согласуется с данными, полученными Tavares F.L., Seelaender M.C. (2008), который продемонстрировал, что гиперсимпатикотония может

сопровождаться увеличением синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности [248].

По данным оценки особенностей метаболического статуса пациентов с ХСН и автономной кардиальной нейропатией в зависимости от тяжести последней получены следующие результаты (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2. - Показатели липидного, углеводного обменов и инсулинорезистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией различной степени тяжести

Показатель	Атипичная стадия N=16	Начальная стадия N=9	Средняя стадия N=14	Тяжелая стадия N=21
Общий холестерин, ммоль/л	$5,08 \pm 0,06$	$5,16 \pm 0,38$	$5,2 \pm 0,28$	$5,26 \pm 0,05^1$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,05 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,34 \pm 0,04$	$3,04 \pm 0,05$	$3,18 \pm 0,06$	$3,63 \pm 0,42^3$
Триглицериды, ммоль/л	$1,92 \pm 0,1$	$1,84 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,11$	$1,95 \pm 0,07$
Индекс атерогенности	$4,92 \pm 0,34$	$4,74 \pm 0,22$	$4,85 \pm 0,28$	$4,83 \pm 0,4$
Hb A1c, %	$7,57 \pm 0,39$	$7,56 \pm 0,5$	$7,74 \pm 0,42$	$7,94 \pm 0,05$
Индекс НОМА	$5,62 \pm 0,72$	$4,46 \pm 0,58$	$5,36 \pm 0,51$	$6,30 \pm 0,58^3$

Примечание: ¹ – достоверность различий между атипичной и тяжелой стадией; ² – достоверность различий между средней и тяжелой стадией; ³ – достоверность различий между начальной и тяжелой стадией при $p < 0,05$

Обращает на себя внимание, что прогностически более неблагоприятные для пациентов с ХСН и СД 2 типа показатели липидограммы были отмечены у пациентов с ХСН и тяжелой стадией автономной кардиальной нейропатии. Общий холестерин 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. Холестерин липопротеинов низкой плотности был достоверно повышен у всех пациентов, включенных в исследование, однако

статистически более высоким при тяжелой стадии ДАКН - $3,63 \pm 0,42$ ммоль/л vs $3,04 \pm 0,05$ ммоль/л в начальной стадии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень ХС ЛПНП и индекса инсулинорезистентности НОМА у пациентов с ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с ХСН и СД 2 типа без ДАКН, коррелируя с тяжестью ДАКН.

3.4. Особенности состояния антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией

Не вызывает сомнений, что окислительный стресс играет особую роль в патогенезе развития всех осложнений сахарного диабета, в том числе и развития ДАКН [150].

В проведенном исследовании было отмечено изменения активности антиоксидантных ферментов в обеих группах пациентов. Активность каталазы эритроцитов была статистически значимо ниже по сравнению с контрольными показателями здоровых лиц у пациентов как I – й, так и II – й группы. Однако в группе пациентов с ХСН и ДАКН отмечены достоверно более низкие показатели активности этого антиоксидантного фермента - $563,9 \pm 17,9$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин vs $607,8 \pm 4,4$ в контрольной группе (таб. 3.4.1). Следует отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование активность супероксиддисмутаза была достоверно выше в сравнении с показателями здоровых лиц. Наряду с этим в группе больных ХСН и СД 2 типа с ДАКН выявлены статистически более высокие показатели активности СОД - $43,0 \pm 1,3\%$ vs $37 \pm 1,9\%$ во II-ой группе. Таким образом, изменения активно-

сти антиоксидантных ферментов - каталазы и супероксиддисмутазы- у пациентов с ХСН и СД 2 типа были разнонаправленными (Табл. 3.4.1).

Для многих ферментов, в том числе для супероксиддисмутазы и каталазы, характерно явление перекрёстной регуляции активности [86].

Таблица 3.4.1. - Показатели активности антиоксидантных ферментов у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН+ СД+ ДАКН	II группа ХСН+СД без ДАКН
Каталаза эр, мкмоль/ H_2O_2 /мл мин	$563,9 \pm 17,9^*$	$607,8 \pm 4,4$
СОД эр, % ингибиции	$43,0 \pm 1,3^*$	$37 \pm 1,9$

Примечание: * - достоверность различий между первой и второй группой, $p < 0,05$.

Согласно данным литературы, такого типа разнонаправленное изменение активности ферментов антиоксидантной защиты характерно для гипоксии [179]. Существует мнение о том, что восстановление пероксида водорода может служить дополнительным источником молекулярного кислорода [83]. Каталаза, выполняя антиоксидантную функцию, компенсаторно повышает коэффициент полезного использования экзогенного кислорода в энергетических целях. [5]. Отмечаемое в исследовании снижение активности каталазы и повышение активности супероксиддисмутазы, таким образом, можно расценить как признак нарастающих гипоксических изменений.

В результате, проведенного корреляционного анализа у пациентов с ХСН и ДАКН выявлена зависимость между уровнем активности ферментов антиоксидантной защиты и показателями ВРС: активностью каталазы и ИС % ($r = -0,65$, $p < 0,05$), СОД эритроцитов и ИС % ($r = -0,67$, $p < 0,05$); прямая взаимосвязь выявлена между уровнем СОД и мощностью ТР ($r = 0,26$, $p < 0,05$); КТ и 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); активностью каталазы и супероксид-

дисмутазы и коэффициентом вагосимпатического равновесия LF/HF ($r=0,49$, $p<0,05$ и $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно).

Обращает на себя внимание, что имеют место достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями активности антиоксидантного статуса и функционального состояния почек: СОД и уровнем АУ ($r=-0,34$, $p<0,05$), КТ, СОД и уровнем креатинина сыворотки крови ($r=-0,61$, $p<0,05$; $r=-0,55$, $p<0,05$ соответственно); КТ и СОД со снижением СКФ ($r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,31$, $p<0,05$ соответственно).

Оценка показателей ПОЛ у больных ХСН и сахарным диабетом 2 типа выявила отчетливую активацию этих процессов ПОЛ у пациентов, как ДАКН, так и без нее (таб. 3.4.2).

Таблица 3.4.2. - Исходные показатели перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН+СД+ДАКН	II группа ХСН+ СД без ДАКН
Диеновые конъюгаты, ед. А/мл	$0,45 \pm 0,028^*$	$0,38 \pm 0,013$
Малоновый диальдегид, ммоль/л	$7,5 \pm 0,34^*$	$6,17 \pm 0,11$

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

Средние значения содержания диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови в группе больных с ХСН и ДАКН на 15,56% были достоверно выше, по сравнению с группой контроля ($0,45 \pm 0,028$ ед. А/мл vs $0,38 \pm 0,013$ ед. А/мл. По данным литературы одним из ранних биологических маркеров окислительного стресса из группы продуктов оксидации является именно малоновый диальдегид (МДА) (а не ДК) [204, 207]

, и увеличение его уровня может быть следствием нарушений в ферментативных механизмах антиоксидантной защиты. Уровень малонового диальдегида было также достоверно выше на 17,7% в группе пациентов с

ХСН и СД с ДАКН ($7,5 \pm 0,34$ ммоль/л vs $6,17 \pm 0,11$ ммоль/л в контрольной группе). Повышенное накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови характерно для состояний сопровождающихся оксидантным стрессом, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность ферментов антиоксидантной защиты [211].

Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость показателей центральной и автономной регуляции по данным оценки вариабельности сердечного ритма 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 корреляционного анализа косвенно могут свидетельствовать о напряжении всех регуляторных систем в условиях окислительного стресса и поддержанием ОС в условиях гиперсипатикотонии [61].

В ходе исследования была проведена оценка показателей, характеризующих состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в зависимости от степени тяжести ДАКН (таб.3.4.3). Полученные результаты продемонстрировали нарастание выраженности дисбаланса между процессами ПОЛ и АОС по мере утяжеления ДАКН. Отмечается нарастание содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ – ДК и МДА, снижение активности КТ, а также уменьшение изначально высокой активности СОД эритроцитов (исключение составляет атипичный вариант ДАКН), что может свидетельствовать об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы.

Таблица.3.4.3. – 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
КТ 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.

Обращает на себя внимание, что имеет место значимые корреляционные взаимосвязи между показателями ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов, а также ФК ХСН и клиническими проявлениями ДАКН в группах с различной степенью тяжести ДАКН. В группе с начальной степенью тяжести были отмечены корреляционные взаимосвязи между активностью КТ и ФК ХСН (r=-0,38, при p<0,05). А в группе больных со средней степенью выраженности ДАКН отмечены отрицательные достоверные связи между содержанием ДК (r= -0,66, при p<0,05), и пробой «разницы ЧСС при глубоком дыхании» (r=-0,66, при p<0,05), а также с пробой «соотношение 30:15» (r=-0,6, при p<0,05). Выявлена прямая достоверная корреляция между результатами ортостатической пробы Шелонга и уровнем МДА (r=0,32, p<0,05); пробой Вальсальвы и СОД (r=0,4, p<0,05). В группе с грубым поражением выявлена достоверная прямая связь умеренной силы между содержанием КТ крови и показателями пробы «разницы АД при изотонической нагрузке» (r=0,3,

$p < 0,05$), а также результатом пробы «разницы ЧСС при глубоком дыхании» ($r = 0,38$, $p < 0,05$); СОД и пробой Вальсальвы ($r = 0,49$, при $p < 0,05$). В группе с атипичным течением автономной кардионейропатии выявлена прямая достоверная взаимосвязь между активностью СОД и пробой «разницы АД при изотонической нагрузке» ($r = 0,44$, при $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХСН и СД 2 типа с ДАКН отмечено более высокое содержание как первичных, так и вторичных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), а также более значимый дисбаланс активности антиоксидантных ферментов – повышение активности супероксиддисмутазы и снижение активности каталазы по сравнению с пациентами с ХСН и СД 2 типа без признаков автономного поражения сердца. Отмеченные у больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН нарушения активности антиоксидантных ферментов и накопление продуктов ПОЛ нарастают по мере утяжеления автономной кардиальной нейропатии.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

4.1. Влияние терапии мельдонием на клинический статус и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

За последние годы проведен ряд исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения мельдония (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат), относящегося к группе р-fox ингибиторов

при лечении ХСН [51, 60, 109]. Установлено, что цитопротектор мельдоний, ингибирующий β - окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции [26].

В ранее проведенных исследованиях показан эффект мельдония в лечении периферических форм диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 типа [68], и его высокая эффективность при применении в комбинированном лечении больных с ХСН и СД 2 типа [73, 18].

Однако мы не встретили исследований, посвященных комплексному изучению влияния мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у больных с диабетической кардиальной нейропатией на клинический статус, качество жизни, структурно-функциональные параметры сердца и показатели вариабельности ритма сердца, величину скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функциональное состояние почек, а также на показатели углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентности и окислительного стресса у пациентов с ХСН и ДАКН.

В связи с выше изложенным, цель второго этапа исследования состояла в оценке клинической эффективности применения мельдония в составе комбинированной терапии у больных с ХСН и СД 2 типа осложненным ДАКН. Для решения поставленной задачи было обследовано 60 пациентов с ХСН II-III ФК (по классификации ОССН 2002) ишемической этиологии при наличии СД-2 типа с автономной кардионейропатией. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ую, основную группу (n=30) было включено 9 мужчин и 21 женщина, среднего возраста $62,0 \pm 1,8$ лет, которым в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2 типа назначался мельдоний (Милдронат, ООО «Фарм-стандарт», 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 $60,7 \pm 1,6$ лет) получали только базисную терапию ХСН и сахароснижающую терапию. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по воз-

расту, полу, тяжести заболевания, основным клиническим и гемодинамическим параметрам, а также используемым дозам стандартной терапии ХСН. Основная и контрольная группы группа включала пациентов с ХСН и автономной кардиальной нейропатией разной степени тяжести: в основной группе 4 (13,3%) человека имели начальную степень, 8 (26,7%) человек имели среднюю, 7(23,3%) человек – тяжелую и 11 (36,7%) -атипичный вариант ДАКН. В контрольной группе начальную степень ДАКН имели - 5 (16,6%) пациентов, 9 (30%) - среднюю степень, 8 (26,7%) -тяжелую и 8 (26,6%) человек - атипичный вариант ДАКН.

Исходная характеристика пациентов, включенных во второй этап исследования, представлен в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1. - Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и автономной кардиальной нейропатией, включенных во второй этап исследования

Показатель	Группа 1 Базисная терапия ХСН +Мельдоний	Группа 2 Базисная терапия ХСН
Количество больных	30	30
Возраст, лет	62,0 ±1,8	60,7±1,6
Мужчины / женщины абс. (%)	9/21 (30,0 / 70,0)	10/20 (33,3 / 67,7)
Длительность ГБ, лет	10,9±1,5	11,4±1,2
Длительность СД, лет	6,1 ± 1,0	5,8 ± 1,5
Длительность ИБС (стенокардии), лет	4,0±2,0	3,7±1,8
ИМ с зубцом Q / без зуб- ца Q, чел (%)	7/23 (23,3/76,7)	9/21 (30/70)
ФК по NYHA	2,38±0,3	2,22±0,1
Дистанция 6-минутной ходьбы, метры	332,93 ± 10,1	337,23 ± 6,2
ИМТ, кг/м2	30,8±0,8	34,06±0,9

ЧСС, мин ⁻¹	66,9±0,15	67,55±0,20
САД, мм рт. ст.	126,46±4,4	111,82±3,8
ДАД, мм рт. ст.	73,75±2,1	66,11±2,3
Средняя доза эналапри- ла, мг/сутки	16,8±2,4	17,1±2,5
Средняя доза бисопролола, мг/сутки	7,0±1,4	7,3±1,8
Средняя доза аспирина, мг/сутки	125,0	125,0
Средняя доза клопидо- греля, мг/сутки	75,0	75,0
Средняя доза симваста- тина, мг/сутки	13,7±2,9	12,8±2,6
Средняя доза глибенкла- нида/ гликлазида МВ, мг/сутки	9,6±2,9/62,4±5	8,8±2,6/59,3±4,4
Средняя доза метформина, мг/сутки	993,0±22,4	1030,0±24,4
Средняя доза спироно- лактона, мг/сутки	59,7±16,2	62,5±15,6

За время 12 ти недельного наблюдения среди пациентов обеих групп летальных исход и побочных эффектов терапии зарегистрировано не было.

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 через 12 недель терапии больных ХСН и ДАКН с включением мельдония отмечено снижение вариабельности 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 основной и кон-

трольной 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 сможет свидетельствовать об улучшении проведения импульса по эфферентным волокнам (табл. 4.1.2).

Таблица 4.1.2. - Влияние базисной терапии ХСН с включением мельдония на динамику показателей кардиоваскулярных тестов Ewing у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	1 группа Базисная терапия ХСН+мельдоний N=30			2 группа Базисная терапия ХСН N=30		
	Исходно	Через 12 нед.	$\Delta\%$	Исх.	Через 12 нед.	$\Delta\%$
Проба Вальсальвы, ед	1,18± 0,04	1,21 ± 0,04	2,5	1,19 ± 0,06	1,2 ± 0,1	0,8
Соотношение 30:15 (R-R) отн. ед	1,02 ± 0,06	1,04 ± 0,06	1,9	1,01 ± 0,12	1,02 ± 0,1	0,9
Вариации ЧСС, уд/мин.	12,13 ± 0,9	15,1 ± 0,8*	24,5	12,07 ± 2,8	12,6 ± 0,8 [#]	4,1
Тест Шелонга, (разница САД, мм рт. ст.)	18,2 ± 0,8	15,5 ± 0,8*	- 14,9	18,2 ± 2,3	16,8 ± 8,4	- 7,7

АД при изотонической мышечной нагрузке, мм рт.ст.	13,8 ± 9,7	16,7 ± 9,9	20,5	14,2 ± 5,5	15,5 ± 4,8	8,9
---	------------	------------	------	------------	------------	-----

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения при $p < 0,05$; # - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Добавление мельдония к базисной терапии пациентов ХСН и ДАКН привело к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению клинического состояния (табл. 4.1.3).

Таблица 4.1.3. - Влияние базисной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии ХСН у пациентов с автономной кардиальной нейропатией на клиническое состояние

Показатель	1 группа Базисная терапия ХСН+мельдоний N=30			2 группа Базисная терапия ХСН N=30		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
ФК по NY-НА	2,3 ± 0,5	2,07 ± 0,3	- 10,0	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,6	-1,3
Дистанция 6-минутной ходьбы, метры	332,93 ± 10,1	441,43 ± 21,98*	32,6 %	337,23 ± 6,2	383,07 ± 14,4	13,6 %
Шкала ШОКС	4 ± 0,4	2,6 ± 0,5*	- 35,7	4,2 ± 1,6	3,6 ± 1,6	-14,9

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения при $p < 0,05$; # -достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

По данным оценки ТШХ в 1-й группе пациентов пройденная дистанция достоверно увеличилась на 32,6% ($p < 0,05$) vs 13,6% в контрольной группе (рис. 4.1.1.). Прием мельдония способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. По окончании периода исследования наблюдалось уменьшение ФК тяжести ХСН группе больных с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний на 10% vs 1,3 % во - второй группе ($p > 0,05$). 12-недельная терапия медльдонием привела к статистически значимому уменьшению среднего балла ШОКС в основной группе по сравнению с контрольной (на 35,75% vs 14,89% соответственно) (рис.4.1.1).

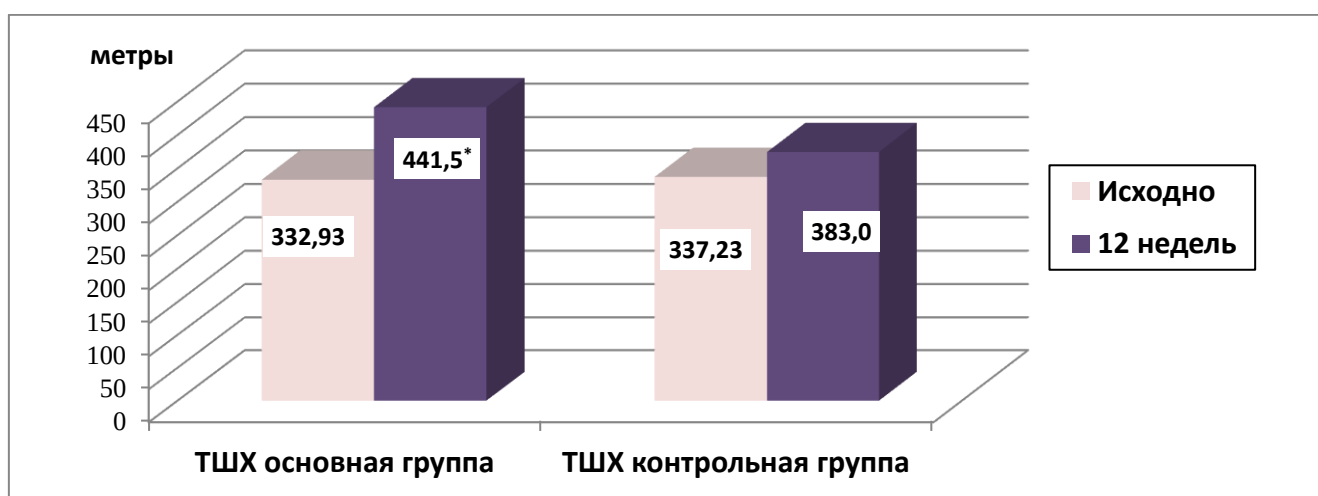


Рисунок 4.1.1. Влияние базисной терапии с включением мельдония на результаты теста 6-ти минутной ходьбы у больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН. Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения- $p < 0,05$

Улучшение качества жизни пациента является одной из основных задач при проведении лечения любого заболевания. У всех обследованных пациентов исходно качество жизни было умеренное снижено, на что указывали результаты Миннесотского опросника КЖ больных ХСН: $40,1 \pm 2,7$ и $35,6 \pm 1,25$ балла в 1-й и 2-й группе соответственно. Через 12 недель комбинированной терапии с включением мельдония, по данным Миннесотского опросника, проявления сердечной недостаточности достоверно уменьшились в 1-й группе на 16,5% и на 4,6% – во 2-й ($p < 0,05$). Улучшение качества жизни опреде-

лялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни.

По результатам Сизтловского опросника (КЖ больных со стенокардией) в двух группах наблюдалось достоверное уменьшение количества приступов стенокардии в неделю в 1-й группе на 16,5% и на 5,7% – во 2-й. Разница между группами статистически не значима. Наибольшая динамика прослеживалась в шкалах, отражающих частоту и интенсивность болей за грудиной (20,3% vs 9,1% в основной и контрольной группах соответственно) и тревоги пациентов в по данному поводу. Соответственно, в основной группе значительно уменьшилась потребность в нитроглицерине. Однако дополнительный прием мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с ДАКН ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии (до $2,2 \pm 0,8$ таблетки в неделю vs $3,3 \pm 0,7$ таблетки в группе контроля; $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие обратной достоверной средней корреляционной связи между улучшением КЖ по данным Миннесотского опросника и значением SDNN ($r = -0,65$; $p < 0,05$) в группе больных, принимавших дополнительно к базисной терапии ХСН мельдоний.

Таким образом, добавление цитопротектора мельдония к базисной терапии пациентов ХСН с ДАКН сопровождалось достоверным улучшением клинического состояния по данным оценки шкалы ШОКС, результатов кардиоваскулярных тестов Эвинга («вариации ЧСС» и теста Шелого), повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни у этой категории пациентов по данным Сизтловского и Миннесотского опросников.

4.2. Влияния мельдония на структурно-функциональные параметры сердца и вариабельность ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функциональное со-

стояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

4.2.1. Влияния мельдония на структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

При анализе структурно-функциональных параметров сердца в обеих группах по завершении исследования значимых изменений КСР и КДР ЛЖ не выявлено (табл. 4.2.1.).

Терапия ХСН у больных с ДАКН в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ: на 4,17% vs 2,2% в группе контроля ($p < 0,05$) (рис. 4.2.1.1). Достоверное увеличение ФВ при включении мельдония в состав комбинированной терапии ХСН сопровождался 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 ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Таблица 4.2.1.- Влияние базисной терапии ХСН с включением мельдония на структурно-функциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия ХСН + мельдоний N=30			Контрольная группа Базисная терапия ХСН N=30		
	Исходно	Через 12 недель	$\Delta\%$	Исходно	Через 12 недель	$\Delta\%$
ФВ, %	$46 \pm 0,5$	$48 \pm 0,6^*$	4,17	$45 \pm 1,2$	$46 \pm 0,8$	2,2

ТЗСЛЖ, мм	11,3 ± 1,04	10,9 ± 0,7	-0,9	10,5 ± 0,9	10,8 ± 0,9	2,0 7
МЖП, мм	10,4 ± 1,6	10,4 ± 0,7	0,3	10,5 ± 0,7	10,5 ± 0,8	0,0
ИММЛЖ, г/м2	158,5 ± 2,5	150,9 ± 2,2	-4,8	159,3 ± 6,9	156,2 ± 8,06	-1,9
КСР ЛЖ, мм	39,13 ± 2,2	36,9 ± 2,1	-5,5	39,2 ± 2,7	37,1 ± 1,5	-5,2
КДР ЛЖ, мм	54,4 ± 4,6	53,8 ± 3,3	-1,1	55,4 ± 4,01	55,2 ± 4,1	-0,3
IVRT, мс	130,6 ± 6,9	130,07 ± 5,8	-0,4	128,6 ± 7,6	127,8 ± 7,1	-0,6
Е/А	1,12 ± 0,03	1,31 ± 0,03 ^{*#}	16,9	1,4 ± 0,05	1,5 ± 0,06	4,9
ΔТ, мс	222,7 ± 8,3	218,9 ± 7,1	-1,7	218,4 ± 7,1	214,3 ± 7,4	-1,9
ОТС %	40,6 ± 7,7	40,5 ± 4,2	-0,2	38,9 ± 5,1	39,06 ± 5,2	0,3

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения при $p < 0,05$; # - достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

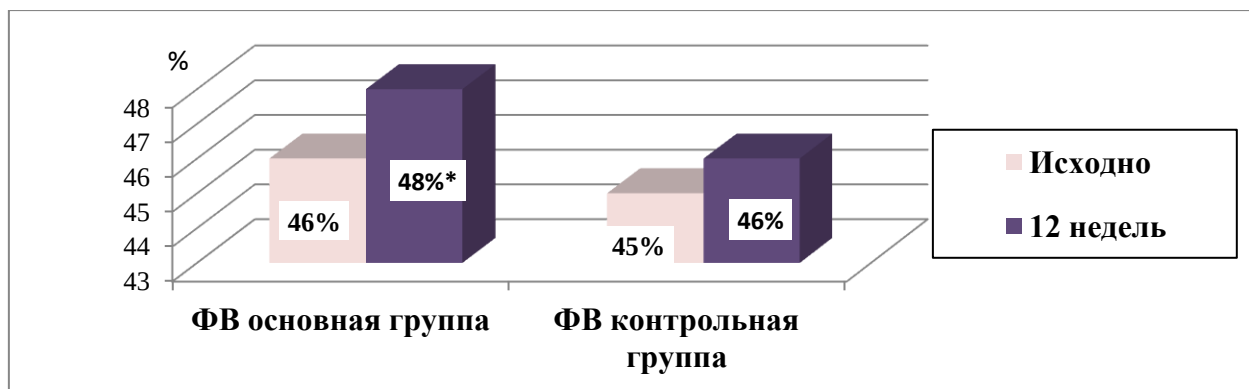


Рисунок 4.2.1.1. Влияние базисной терапии с включение мельдония на систолическую функцию ЛЖ у больных с ХСН и СД 2 с АН. Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения при $p < 0,05$.

Пациенты обеих групп в 100% случаев имели гипертрофию левого желудочка по данным оценки ИММЛЖ. По окончании периода исследования в обеих группах отмечалось снижение ИММЛЖ: 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 момент включения в исследование у большинства пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция, которая, как известно, ассоциируется с высоким риском смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [228]. На фоне 12 недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии в основной группе отмечено увеличение количества больных с I стадией ДД на 13,3% за счет уменьшения числа лиц со 2 стадией ДД на 7,1 % и исчезновение пациентов с рестриктивным типом заполнения ЛЖ. В контрольной группе число больных с 3 стадией ДД увеличилось до 10%. Различия между группами были статистически значимы, значения при $p < 0,05$ (рис.4.2.1.2).

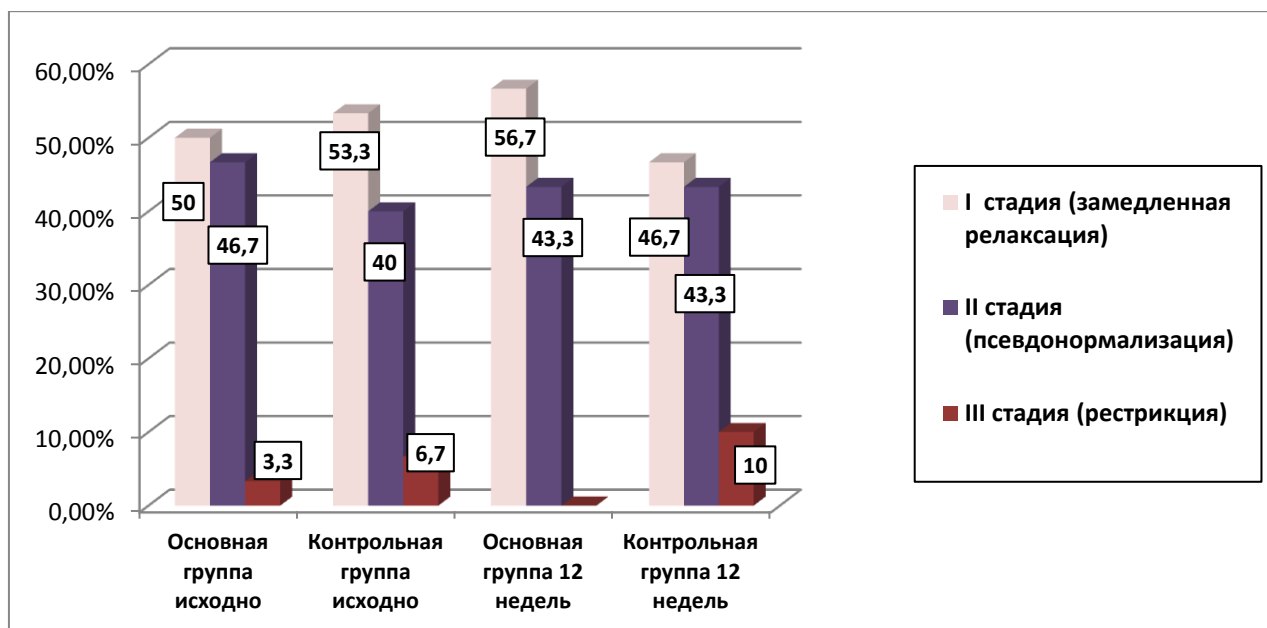


Рисунок 4.2.1.2. Влияние базисной терапии с включением мельдония на частоту встречаемости различных стадий диастолической дисфункции у больных с ХСН и ДАКН.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии по окончании 12 – ти недельной терапии изменения структурно – функциональных параметров сердца коррелировали с улучшением клинических показателей по данным оценки тестов по Ewing : ТЗСЛЖ) и результатом теста Шелонга($r=0,38$, $p<0,05$, соотношением Е/А и пробой на «вариации ЧСС при глубоком дыхании» ($r=0,35$, $p<0,05$), КДР ЛЖ и результатом пробы «АД при изотонической нагрузке» ($r=-0,35$, $p<0,05$).

4.2.2. Влияния мельдония на вариабельность ритма сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Оценка влияния 12- ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на показатели вариабельности сердечного ритма выявили следующие закономерности. Отмечено положительное влияние мельдония в составе 12 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с АКН на показатели вегетативной регуляции сердца, что, прежде всего, проявилось в увеличении исходно сниженного SDNN на 22,61% в положении лежа, а также снижение количества пациентов с SDNN <50 мс, стоя на 38,9%. У больных контрольной группы и количество больных со значениями SDNN<50 мс снизилось на 30% (табл. 4.2.2.1).

Таблица 4.2.2.1 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на показатели вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ мельдоний N=30	Контрольная группа Базисная терапия N=30
------------	--	--

	Исходно	16 недель	Δ%	Исходно	16 недель	Δ%
SDNN, мс Лежа / Стоя	41,3 ± 7,1* / 39,0 ± 9,9	50,6 ± 1,7 / 50,3 ± 2,0	22,6% / 29%	44 ± 5,7 / 41,3 ± 7,0	45,4 ± 4,7 / 46,6 ± 5,6	3,1% / 12,9%
SDNN<50 (%), Лежа / Стоя	66,7 / 60	0,5 / 36,7	-25% / -38,9%	63,3 / 66,7	63,3 / 46,7	0% / -30%
IC, у.е. Лежа / Стоя	4,7 ± 0,2 / 6,2 ± 0,3	3,5 ± 0,2* / 4,4 ± 0,3*	-25,4% / -29,4%	4,5 ± 0,2 / 5,6 ± 0,4	4,8 ± 0,3 # / 6,8 ± 0,5 #	6,4% / 20,9%
SI, у.е. Лежа / Стоя	228,0 ± 105,9 / 279,0 ± 136,1	216,7 ± 100,5 / 342,5 ± 160,9	-5% / 22,8%	219,1 ± 106 / 289,1 ± 146,3	197,2 ± 95,5 / 274,8 ± 139,0	-10% / -5%
SI, у.е. стоя / SI, у.е. лежа	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,1*	31,93%	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	5,47%
TP, мс²×1000 Лежа / Стоя	12,6 ± 1,5 / 11,2 ± 1,9	16,2 ± 1,9 / 17,9 ± 2,2*	28,7% / 60,1%	13,4 ± 2,4 / 12,0 ± 2,0	16,7 ± 2,0 / 16,5 ± 1,8	24,8% / 37,2%
HF(%), Лежа / Стоя	26,2 ± 0,6 / 21,6 ± 0,6	31,7 ± 0,8* / 25,7 ± 0,6*	21,1% / 19,1%	26,8 ± 0,5* / 23,8 ± 0,7	30,5 ± 0,6* / 26,3 ± 0,9	13,8% / 10,2%
LF(%) Лежа / Стоя	44,8 ± 1,1 / 45,0 ± 1,1	39,1 ± 0,9* / 40,0 ± 0,7*	-12,7% / -11%	42,6 ± 1,3 / 44,0 ± 0,6	40,1 ± 1,4 / 42,5 ± 0,6 #	-5,9% / -3,4%
VLF (%), Лежа / Стоя	39,6 ± 1,1 / 41,2 ± 1,4	31,6 ± 0,9* / 33,5 ± 2,3*	-20,3% / -18,7%	37,1 ± 1% / 40,2 ± 1,8	36,3 ± 0,7 # / 37,7 ± 2,1	-2,2% / -6,3%
LF/HF, у.е. Лежа / Стоя	5,4 ± 0,1 / 7,4 ± 0,2	4,8 ± 0,5 / 6,3 ± 0,2*	-11,9% / -15,4%	5,5 ± 0,2 / 7,6 ± 0,2	5,4 ± 0,3 / 7,9 ± 0,2 #	-1,5% / 3,1%
MxRMn Лежа / Стоя	1,7 ± 0,3 / 1,6 ± 0,4	2,5 ± 0,3* / 1,9 ± 0,5	50,6% / 20,8%	1,6 ± 0,4 / 1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4 / 1,6 ± 0,3	-1,2% / 5,2%
MxRMn<1,2 (%), Лежа / Стоя	13,3 / 36,7	0,0* / 26,7	-100% / -27,3%	36,7 / 36,7	40,0# / 30	9,1% / -18,2%
KP(%), Лежа / Стоя	22 ± 5,5 / 19 ± 7,4	24 ± 6,2 / 26 ± 4,7	9,1% / 36,8%	23 ± 5,2 / 20 ± 7,6	23 ± 5,5 / 24 ± 6,1	0% / 20%
KP<30 (%), Лежа / Стоя	70 / 70	56,7 / 56,7	-19,1% / -19,1%	66,7 / 63,3	63,3 / 63,3	-5% / 0%

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

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации - IC ($6,22 \pm 0,5$ и $5,6 \pm 0,7$ стоя в 1-ой и 2-ой группе соответственно), что свидетельствует о преобладании активности автономного контура регуляции над центральным. В первой группе в динамике лечения мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН отмечено достоверное снижение IC на 29,4%, в то время как во второй группе при проведении ортостатической пробы IC увеличился на 20,9%. В горизонтальном положении на фоне терапии мельдонием IC уменьшился в основной группе на 25,37% ($p < 0,05$), тогда как во 2-ой группе возрос на 6,42%. Различие между группами статистически значимы. Полученные результаты свидетельствуют о том, несмотря на проводимую базисную терапию ХСН у больных контрольной группы сохраняется дисбаланс вегетативной регуляции сердца.

В течение 12-ти недель терапии у больных с ХСН и СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией произошло статистически значимое увеличение показателя общей мощности спектра TP в группе больных, получавших комбинированную терапию ХСН с применением мельдония на 60,1%, тогда как в контрольной группе показатель TP практически не изменился.

В обеих группах пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН при анализе данных спектральных составляющих исходно выявлено нарушение соотношения парасимпатического компонента HF и симпатического - LF. В 1-ой группе больных значение LF лежа составило $44,8 \pm 1,9\%$, во второй – $42,57 \pm 1,0\%$, а в положении стоя $45 \pm 1,1\%$ и $44 \pm 0,6\%$ соответственно. По окончании 12-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН показатель LF в основной группе достоверно снизился на 12,66% в положении лежа и на 11% в положении ортостаза, тогда как изменения показателя LF во второй группе носили статистически незначимый характер. Различия между группами были статистически значимы. К концу 12-ти недельного периода наблюдения отмечено достоверное увеличение HF как в

основной группе, так и в контрольной группе больных в положении лежа на 21,13% vs 13,9% соответственно. При проведении АОП достоверное увеличение HF отмечено лишь в группе дополнительно получавших мельдоний в составе комбинированной терапии на 19,0 % vs 10,1% в группе контроля ($p<0,05$). Статистически достоверные изменения соотношения LF/HF, характеризующего баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями, отмечены только в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН, в ходе лечения которых дополнительно применялся мельдоний. Так, в первой группе показатель LF/HF на фоне лечения уменьшился на 15,38% ($p<0,05$), а в группе контроля имел тенденцию к увеличению на 3,14%, различия между обследуемыми группами были значимы ($p<0,05$), что также свидетельствует о достоверном улучшении вегетативного баланса при использовании мельдония в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с автономной кардиальной нейропатией (таб. 4.2.2.1).

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 на ослабление неблагоприятного, гуморально-метаболического типа регуляции сердечного ритма и о переходе регуляции на более высокий рефлексорный уровень руководства.

Обращает на себя внимание, что большинство отмеченных положительных эффектов мельдония отчётливо проявили себя в ходе ортостатических проб, в положении «стоя», что косвенно может свидетельствовать о снижении эфферентной гиперсимпатикотонии у больных. Таким образом, терапия мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией способствовала улучшению нарушенной автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности.

Выявлено достоверное увеличение коэффициента 30:15 (MxRMn) в основной группе на 50,6% в положении лежа в основной группе vs 1,23% в контрольной. Важно отметить, что в основной группе за период наблюдения все пациенты достигли нормальных или пограничных значений RR max/min ($p < 0,05$), у пациентов группы контроля в большинстве случаев охранялись патологические значения К 30:15 – менее 1,2%.

По окончании 12 – ти недельного лечения в группе пациентов, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии отмечено увеличение количества пациентов с нормальным вегетативным тонусом до 16,6%, снижение количества больных с гиперсимпатическим вегетативным тонусом на 20% vs 11,1% в контрольной группе и увеличение количества пациентов с ваготонией до 16,7% vs 13,3% у пациентов контрольной группы, ($p > 0,05$) (рис. 4.2.2.1).

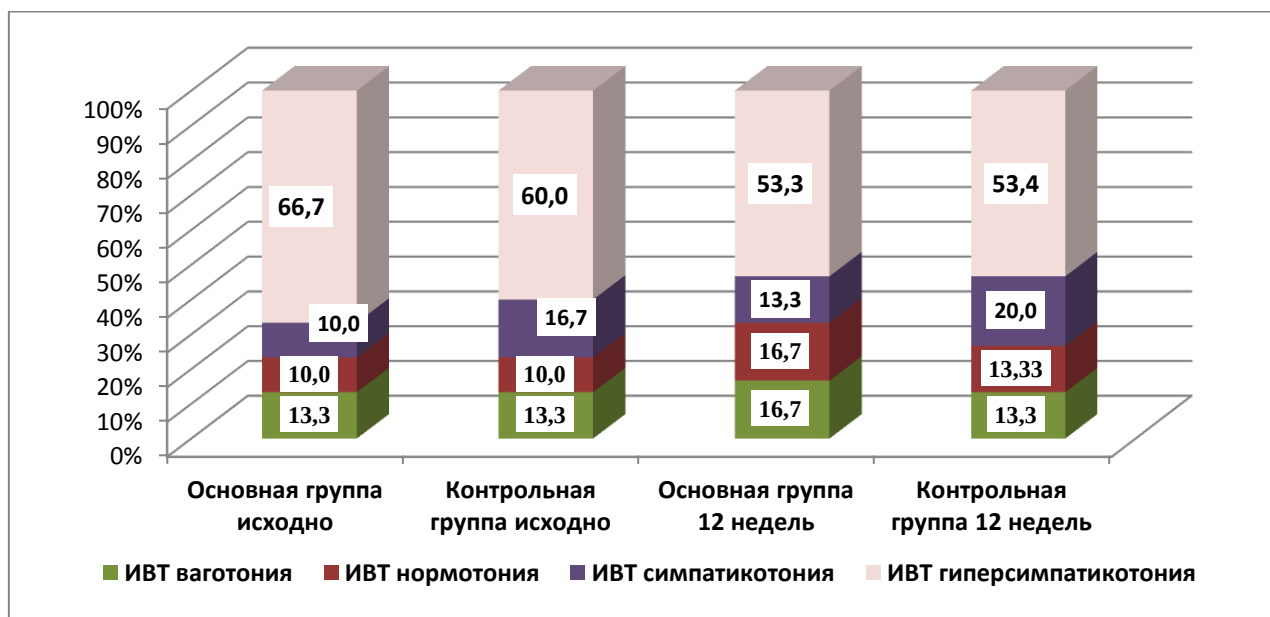


Рисунок 4.2.2.1. Влияние базисной терапии с включением мельдония на показатели вегетативного тонуса у больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН.

Результаты пробы на вегетативную реактивность продемонстрировали, что через 12 недель терапии с включением мельдония нормотонический тип ВР стал регистрироваться чаще в 33,3% в основной группе vs 15,4% в группе контроля, а количество больных с асимпатикотонией уменьшилось на 50%,

гиперсимпатикотонией на 18,5% ($p>0,05$). 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 ($p>0,05$). Полученные результаты представлены на рис. 4.2.2.2.

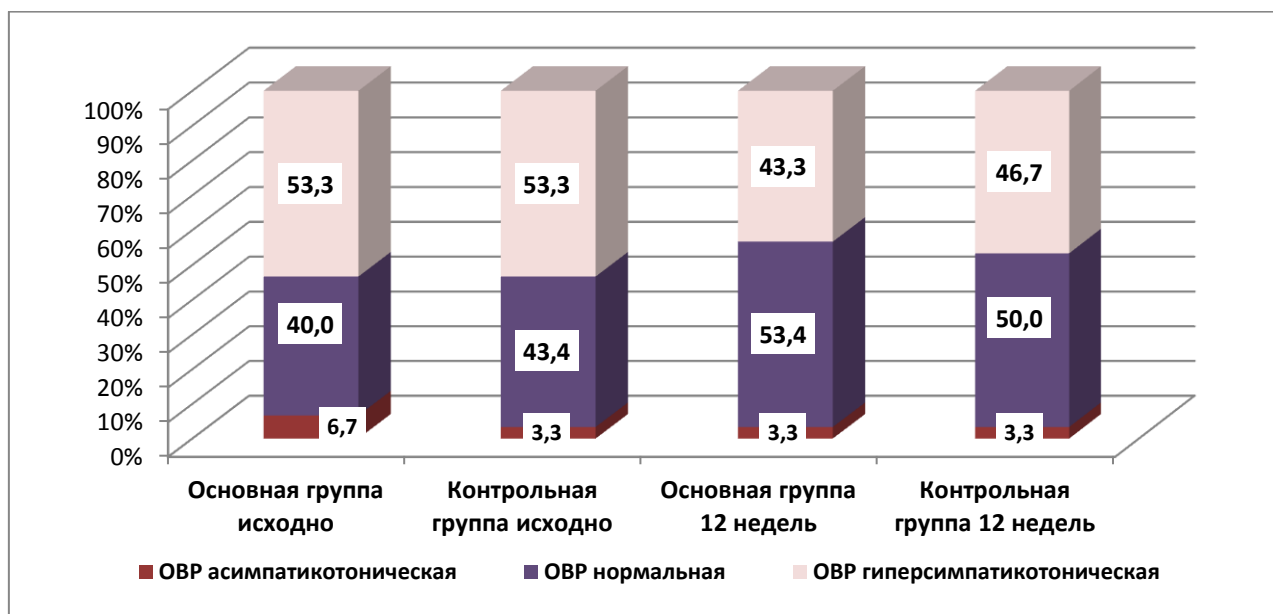


Рисунок 4.2.2.2. Влияние базисной терапии с включением мельдония на показатели вегетативной реактивности у больных с ХСН и СД 2 типа с ДАКН.

Проведенный корреляционный анализ показал, что улучшение регуляции ритма сердца по данным оценки вариабельности сердечного ритма на фоне дополнительного назначения мельдония у больных ХСН с ДАКН способствовало уменьшению выраженности симптомов кардиальной нейропатии по данным оценки тестов D. Ewing. В основной группе пациентов отмечено появление умеренной силы достоверной корреляция SDNN с результатами пробы Вальсальвы ($r=0,53$, $p<0,05$), «вариации ЧСС» ($r=0,44$, $p<0,05$) и теста Шелонга ($r=-0,37$, $p<0,05$). IC отрицательно коррелировал с пробой Вальсальвы ($r=-0,42$, $p<0,05$) и с функциональным тестом «изменения АД при изотонической нагрузке» ($r=0,39$, $p<0,05$). Отмечалась достоверная кор-

реляция между пробой Вальсальвы и значением ТР ($r=0,46$, $p<0,05$) и отрицательные умеренной силы с LF ($r=-0,33$, $p<0,05$) и соотношением LF/HF ($r=-0,47$, $p<0,05$). Показатель HF умеренно достоверно коррелировал с пробой Шелонга ($r=-0,53$, $p<0,05$), а с симпатический показатель LF- с пробой «вариабельности ЧСС при глубоком дыхании» ($r=-0,46$, $p<0,05$).

Корригированный интервал QTс у больных ХСН и ДАКН в начале лечения не превышал нормальные показатели как в основной, так в контрольной группе ($428,6 \pm 3,05$ сек и $426,6 \pm 6,38$ сек соответственно). В ходе 12 – ти недельной терапии в основной группе исследуемых QTс статистически значимо снизился на 2,54% vs 0,96% в контрольной группе (табл. 4.2.2.2). В результате 12–ти недельного лечения статистически значимо снизилась дисперсия корригированного интервала QTс в группе больных с ХСН и ДАКН, получавших мельдонием в составе комбинированной терапии ($\Delta\%$ -36,5% в основной, vs $\Delta\%$ -16,4% контрольной группе). Различие между группами носило статистически значимый характер, что имеет принципиальное значение для категории пациентов с автономной кардиальной нейропатией, так исследования последних лет говорят о наличии взаимосвязи между нарушениями вегетативной нервной регуляции работы сердца, процессами реполяризации миокарда желудочков и летальности от сердечно-сосудистых причин [210, 1].

Таблица 4.2.2.2 - Влияние базисной терапии с включением мельдония на корригированный интервал и дисперсию интервала QTс у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия + мель- доний n=30	Контрольная группа Базисная терапия n=30
------------	--	--

	Исходно	Через 12 недель	$\Delta\%$	Исходно	Через 12 недель	$\Delta\%$
Корригированный интервал QTс	428,6 $\pm$ 3,05	417,73 $\pm$ 3,32*	-2,54	426,6 $\pm$ 6,56	422,5 $\pm$ 6,38	-0,96
Дисперсия корригированного интервала QTс	35,57 $\pm$ 4,01	22,6 $\pm$ 1,78*	-36,5	32,57 $\pm$ 1,36	27,23 $\pm$ 1,02 [#]	-16,40

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$); [#] -достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, включение мельдония в состав базисной терапии ХСН у пациентов в ДАКН по данным оценки показателей вариабельности сердечного ритма обладает вегетонормализующим действием, что находит отражение и в данных, полученных при проведении тестов Эвинга.

4.2.3. Влияния мельдония на функциональные состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Оценка скорости клубочковой фильтрации и выраженности альбуминурии являются важнейшими компонентами алгоритма обследования пациента как с ХСН, так и СД 2 типа [196]. Поэтому в ходе второго этапа исследования проводилась оценка влияния мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с ДАКН.

В основной группе пациентов снизилось количество больных с повышенным уровнем сывороточного креатинина на 7,6%, тогда как в контрольной группе этот показатель практически не изменился ($p > 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН увеличилась на 9,7% vs 3,5% 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% (табл 4.2.3.1).

Таблица 4.2.3.1. - Влияние терапии с включением мельдония на показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ мельдоний n=30			Контрольная группа Базисная терапия n=30		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
Креатинин крови, мкмоль/л	103,6 ± 5,2	95,7 ± 5	-7,6	92,2 ± 4,3	89,8 ± 4,8	-2,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,0 ± 5,0	70,2 ± 6,4	9,7	65,0 ± 4,7	67,3 ± 7,5	3,5
Альбумин мочи, мг/сутки	294,7 ± 10,7	256,5 ± 12,8*	-12,9	290,9 ± 3,7	276,03 ± 14,6	-1,2

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

В основной группе больных, дополнительно получавшей терапию мельдонием динамика функции почек, отразилась статистически значимым снижением АУ на 12, 9% vs 1,2% во 2-ой группе.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о присутствии у мельдония нефропротективных свойств, что имеет важное значение для пациентов с ХСН и СД 2 типа. Результаты, полученные в ходе исследования ADVANCE, свидетельствуют об исключительном значении нефропротекции как фактора снижения сердечно-сосудистого риска [81].

Улучшение функции почек и восстановление вегетативного тонуса в группе пациентов, принимающих мeldonий в составе комбинированной терапии, носило взаимозависимый характер. Проведенный корреляционный анализ выявил появление достоверных связей в группе больных, получавших мeldonий 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 обратно коррелировало с АУ ($r=-0,52$, $p<0,05$). Изменение IC было достоверно взаимосвязано со снижением креатинина крови ($r=0,45$, $p<0,05$).

Таким образом, мeldonий при совместном назначении с базисной терапией ХСН у пациентов с СД 2 типа и ДАКН оказывает положительное воздействие на структурно-функциональные параметры сердца, уменьшает ИММЛЖ и достоверно увеличивает ФВ. Дополнительная терапия способствует улучшению диастолической функции ЛЖ, исчезновению ригидной стадии по окончании 12-ти недельной терапии у больных ХСН и СД 2 типа, принимавших мeldonий. По данным оценки вариабельности ритма сердца мeldonий в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН обладает вегетонормализующим эффектом. Установлено, что дополнительный прием мeldonия оказывает вегетонормализующее действие. В основной группе больных после 12-ти недельного лечения отмечалось статистически значимое увеличение значений SDNN и снижение количества пациентов с патологическим его значением $SDNN<50$ мс. Также на фоне терапии комбинированной мeldonием у больных через 12 недель наблюдения отмечалось снижение индекса централизации, снижение симпатического влияния волн LF, волн гуморально-метаболического звена VLF, и соотношения LF/HF, увеличение парасимпатического влияния волн HF, а также увеличение общей мощности спектра TP. В группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимавших мeldonий, по окончании 12-ти недельного курса терапии досто-

верно увеличилась доля больных с нормальным вегетативным тонусом с нормотоническим типом реакции, и улучшились результаты ортостатической (пробы коэффициента 30:15) ($p < 0,05$).

Применение в составе комбинированной терапии мельдония привело к значимому снижению дисперсии скорректированного интервала QTс в группе больных с ХСН и ДАКН и сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния почек.

4.3. Влияния мельдония на показатели углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентность у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

В ходе проводимого исследования отмечено положительное воздействие мельдония в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией на показатели, отражающие углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность (таб. 4.3.1.). В конце 12 – ти недельного исследования на фоне проводимой терапии в группе пациентов, дополнительно получавших мельдоний, 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 ($p > 0,05$).

В обеих группах по окончании 12-ти недельного курса терапии наблюдалась положительная динамика показателей липидного обмена. Отмечено снижение уровня общего ОХС - на 8,4% vs 7,2%, индекса атерогенности - на 12,5% vs 10,9% в 1-й и 2-й группе соответственно ($p > 0,05$) (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 - Влияние терапии с включением мельдония на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обменов у больных с

хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ мельдоний N=30			Контрольная группа Базисная терапия N=30		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 ± 0,4	4,7 ± 0,4	-8,4	5,2 ± 0,2	4,8 ± 0,3	-7,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,02	1,15±0,04*	10,6	1,04 ±0,02	1,08 ±0,02*	3,8
ХС ЛПНВ, ммоль/л	3,1 ± 0,3	2,85 ± 0,2	-8,6	3,03 ± 0,12	2,8 ± 0,3	-7,9
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,07	1,7 ± 0,06*	-14,6	1,9 ± 0,08	1,8 ± 0,09	-4,3
ИА	4,6 ± 0,4	4,05 ± 0,5	-12,5	4,6 ± 0,2	4,1 ± 0,4	-10,9
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,8 ± 0,2	6,5 ± 0,2	-4,7	6,8 ± 0,14	6,6 ± 0,2	-2,8
Нб А1с, %	7,7 ± 0,4	7,02 ± 0,4	-8,9	7,6 ± 0,4	7,3 ± 0,4	-5,1
Базальный уровень инсулина Ед/мл	18,2 ± 3,7	16 ± 0,5	-12,2	17,9 ± 2,4	17 ± 3,2	-5,03
Индекс НОМА	5,5 ± 1,15	4,6 ± 0,3	-16,3	5,4 ± 0,7	4,9 ± 0,9	-7,8

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что дополнительное использование мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и ДАКН ассоциировалось с более значимым снижением уровня триглицеридов: 14,6% vs 4,3% в контрольной группе ($p > 0,05$) и ХС ЛПНП: 8,6% vs 7,9% ($p > 0,05$), что имеет принципиальное значение в связи с их патогенетической ролью в развитии прогрессирования ХСН, сердечно – сосудистых осложнений и формирования ХБП у этой категории пациентов.

Обращает на себя внимание, что положительная динамика метаболических показателей в группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН коррелировала с нормализацией вегетативного тонуса и появлением достоверных корреляционных взаимосвязей между ИС 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 ТР ($r=-0,52$, $p<0,05$), а также коэффициентом 30:15 (MxRMn) ($r=-0,55$, $p<0,05$).

Таким образом, включение мельдония в состав базисной терапии у больных с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией способствует снижению показателей гликемии и гликированного гемоглобина, степени выраженности инсулинорезистентности и сопровождается достоверным улучшением показателей триглицеридемии, что патогенетически оправдывает его как дополнение к базисной терапии у этой категории больных.

4.4. Влияния мельдония в составе базисной терапии на состояние антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Синдром окислительного стресса играет важную роль в формировании поражений органов – мишеней у пациентов с ХСН и СД 2 типа, поэтому в рамках проведенного исследования проводилась оценка антиоксидантного эффекта мельдония у этой категории пациентов в ходе 12-ти недельной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимого влияния мельдония на показатели, отражающие состояние АОС (таб. 4.4.1).

Таблица 4.4.1. - Влияние базисной терапии с включением мельдония на состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ мельдоний N=30			Контрольная группа Базисная терапия N=30		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
Диеновые конъюгаты, ед. А/мл	0,46 ± 0,02	0,3 ± 0,02 ^{*#}	-34,8	0,45 ± 0,02	0,4 ± 0,005	-15,6
Малоновый диальдегид, ммоль/л	7,67 ± 0,22	6,02 ± 0,16 [*]	-21,5 [#]	7,33 ± 0,1	6,37 ± 0,22	-13,1
Каталаза эритроцитов, мкмоль/Н ₂ O, /мл мин	553,5 ± 7,4	613,7 ± 8,1 [*]	10,88	574,4 ± 7,2	589,9 ± 7,4	2,70
СОД эритроц., %	36 ± 0,9	47 ± 1,1 ^{*#}	30,56	38 ± 0,8	41,28 ± 1,1 [*]	8,63
СОД эритроц., у.е./мкл эритроцитов	14,6 ± 0,35	17,7 ± 0,4 [*]	21,70	15,16 ± 0,5	16,9 ± 0,64	11,5

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

12-ти недельная терапия мельдониом больных ХСН с СД 2 типа и кардиальной нейропатией сопровождалась достоверным снижением уровня ДК, первичного продукта ПОЛ на $\Delta\% = -34,7\%$ vs -15,5 в контрольной группе, различия между группами были статистически значимы (все при $p < 0,05$)

Уровень МДА, конечного продукта перекисного окисления липидов, снизился у обследуемых пациентов обеих групп после проведенной 12 – ти недельной базисной терапии. Однако статистически значимое снижение этого показателя как по сравнению с исходными показателями, так и между группами получено в основной группе пациентов ($\Delta\%$ -21,5% vs $\Delta\%$ -13,1%, в основной и контрольной группах соответственно, $p < 0,05$).

По результатам нашего 12- ти недельного исследования, отмечалось достоверное положительное влияние терапии мельдонием на показатели, отражающие состояние антиоксидантной системы. Выявлено статистически значимое повышение активности каталазы эритроцитов на 10,9% ($p < 0,05$) в группе пациентов принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН, тогда как активность этого фермента в контрольной группе увеличилась лишь на 2,7% ($p > 0,05$).

В обеих группах пациентов в конце 12 ти недельной терапии отмечено повышение активности антиоксидантного фермента СОД. В основной группе дополнительно принимавших мельдоний уровень СОД статистически значимо увеличился на 30,56%, а в контрольной группе на 8,63%, при $p < 0,05$. Различия между группами были статистически значимыми.

Увеличение уровня СОД эритроцитов, у.е./мкл по окончанию терапии отмечено в обеих групп обследуемых больных (21,7% vs 11,4 %). Однако статистически значимо только в группе больных, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии в исходе 12-ти недельной терапии отмечались корреляционные взаимосвязи между улучшением показателей оксидантно – антиоксидантного статуса и результатами функциональных проб, отражающих АКН и параметрами ВРС. Так уменьшение уровня ДК отрицательно коррелировало с пробой Вальсальвы ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Выявлены отрицательные достоверные корреляция между содержанием МДА в плазме крови и пробами «со-

отношение 30:15» ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и «вариации ЧСС» ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Повышение фермента СОД эритроцитов умеренно прямо коррелировало с результатом пробы Вальсальвы ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и «АД при изотонической мышечной нагрузке» ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а также обратно взаимодействовало с пробой Шелонга ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Прослеживалась прямая взаимосвязь между SDNN (мс) с КТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,30$, $p < 0,05$), индекса централизации IC с уровнем МДА ($r = 0,37$, $p < 0,05$), КТ ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = -0,32$, $p < 0,05$). По окончании курса лечения, в основной группе, выявлены достоверные взаимодействия между ДК ($r = -0,33$, $p < 0,05$), МДА ($r = -0,38$, $p < 0,05$) и значением ортопробы (SIстоя/SIлежа), также между КТ и показателями вегетативной реактивности ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Обнаружена отрицательная умеренная взаимосвязь между общей мощностью спектра TP и ДК ($r = -0,43$, $p < 0,05$) и уровнем КТ ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Уровень LF положительно коррелировали с ДК ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и МДА ($r = 0,42$, $p < 0,05$), а HF умеренно отрицательно коррелировал с ДК ($r = -0,32$, $p < 0,05$) и МДА ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а также со значениями КТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,32$, $p < 0,05$). Коэффициент LF/HF к концу наблюдения у пациентов 1-ой группы, значимо коррелировал с ДК ($r = 0,34$, $p < 0,05$), а также был взаимосвязан с уровнем каталазы ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = -0,35$, $p < 0,05$). В динамике была выявлена статистически значимая корреляция коэффициента 30:15 (MxRMn), как результата ортостатической пробы, с уровнем каталазы ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Метаболические нарушения при оксидативном стрессе (активация полиолового пути, нарушение обмена свободных жирных кислот, развитие гипертриглицеридемии, дисфункция эндотелия) непосредственно влияют на состояние сердечной мышцы, приводя к возникновению «метаболического ремоделирования» миокарда и нарушению функции левого желудочка [159]. В связи с этим важно, что в конце периода наблюдения в группе пациентов, дополнительно к базисной терапии получавших мельдоний, установились

корреляционные взаимосвязи между уровнем ферментов ПОЛ-АОС, показателями ЭХО КГ и ЭКГ. Так выявлены прямые значимые взаимосвязи между ФВ с СОД эр. ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ДК с QTс ($r = 0,41$, $p < 0,05$), между Е/А и СОД эр. ($r = 0,31$, $p < 0,05$), а также взаимозависимости между ФВ и МДА ($r = -0,34$, $p < 0,05$), а также СОД эр. ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и дисперсией QTс.

По данным литературы оксидативный стресс и ИР у больных с СД являются взаимоотягощающими реципрокными состояниями [121]. По окончании 12 – ти недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии в основной группе отмечены корреляции между повышением уровня СОД эр. ($r = -0,57$, $p < 0,05$) и снижением индекса НОМА.

Обращает на себя внимание, что в основной группе в конце 12-ти недельной терапии была отмечена достоверная корреляция между снижением уровня триглицеридов крови и МДА ($r = 0,30$, $p < 0,05$), СОД эр. ($r = -0,34$, $p < 0,05$), а также между ЛПВН и МДА ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Антиоксидантный эффект мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и ДАКН сопровождался улучшением функционального состояния почек, о чем свидетельствует появление корреляционных взаимосвязей между повышением активности показателями КТ эр. ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и СОД эр. у.е. ($r = 0,28$, $p < 0,05$) и увеличением СКФ мл/мин.

Таким образом, в ходе проводимого исследования отмечено положительное воздействие мельдония на состояние антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией, в результате лечения достоверно снизилось содержание ряда продуктов ПОЛ (МДА и ДК) и повысился уровень антиоксидантов (КТ и СОД) в крови.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследовании раскрыты клинические особенности, качества жизни, изменения вариабельности сердечного ритма сердца как показателя вегетативной дисфункции у больных ХСН и СД 2 типа и диабетической кардиальной нейропатией, структурно-функционального состояния сердца, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, функционального состояния почек у больных ХСН с различной степенью тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии. Отражены особенности углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентности, а также перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у этой категории пациентов. Кроме того, на втором этапе исследования проведена оценка влияния мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности на клиническое состояние, качество жизни, структурно-функциональное состояние сердца, вариабельность сердечного ритма и скорректированный интервал и дисперсию интервала QT, функциональное состояние почек и ряд метаболических показателей сердечно - сосудистого риска и осложнений сахарного диабета 2 типа у этой категории пациентов. Для решения поставленных задач 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 неделя от развития инфаркта миокарда с зубцом Q или без него) и сахарным диабетом типа 2, с индивидуальными целевыми уровнями гликозилированного гемоглобина в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2013) [2].

Исследование проводилось в два этапа. В I этап исследования было включено 90 пациентов с ХСН и СД 2 типа, которые в зависимости от присутствия АЖН 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 с признаками диабетической автономной кардиальной нейропатии, диагностированной на основании пяти стандартных тестов D. Ewing. Среди пациентов I группы, включенных в исследование, 15% имели признаки начальной степени тяжести ДАКН, 23,3% пациентов были отнесены в подгруппу со средней степенью тяжести АКН, 35 % имели признаки тяжелой стадии и 26,7% - атипичного течения ДАКН.

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.

Результаты первого этапа исследования позволили выявить существенные отличия клинического статуса, качества жизни, структурно-функциональных параметров сердца, вариабельности сердечного ритма, функционального состояния почек и качества жизни больных ХСН с диабетической кардиальной нейропатией при их сравнении с пациентами с ХСН и сахарным диабетом 2 типа без ДАКН.

При оценке клинического статуса пациентов, включенных в исследование, выявлена большая частота встречаемости ИМ с зубцом Q у пациентов с ХСН и ДАКН (26,7 %) по сравнению с пациентами ХСН и СД 2 типа без проявления ДАКН (20 %) ($p > 0,05$). Наиболее частыми нарушениями сердечного ритма и проводимости среди пациентов основной группы являлись пароксизмальная фибрилляция 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, $p > 0,05$).

Обращает на себя внимание статистически значимое утяжеление и выраженность основных симптомов ХСН у пациентов основной группы. В группе больных с ХСН и ДАКН среднее количество баллов составило $4,0 \pm 0,4$ vs $2,6$

$\pm 0,5$ балла в контрольной группе ($p < 0,05$), за счет жалобы на перебои в работе сердца и одышку при нагрузке. Обращает на себя внимание, что выраженность основных симптомов ХСН у больных с ХСН и ДАКН коррелировало с выраженностью симпатической дисфункции по данным оценки стресс - индекса SI ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Среди пациентов с ХСН и ДАКН отмечены меньшие показатели при выполнении теста 6-ти минутной ходьбы - $335,08 \pm 12,3$ vs $362,5 \pm 7,4$ метров в 1- и 2-й группе соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что снижением показателей ТШХ в основной группе коррелировало с выраженностью симпатической дисрегуляции по данным оценки VLF_{стоя} ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что несмотря на то, что ФК ХСН в основной и контрольной группе достоверных различий не имел, при дополнительном анализе I группы отмечено, что достоверно более высокий показатель 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 ($p < 0,05$); $2,43 \pm 0,49$ – средней и $2,59 \pm 0,44$ при атипичной ДАКН ($p > 0,05$).

У всех обследованных пациентов выявлено снижение качества жизни. По данным Миннесотского опросника отмечено статистически значимое снижение субъективной оценки качества жизни, более выраженное в группе больных с ХСН + ДАКН - $47,85 \pm 4,79$ балла vs $31 \pm 5,59$ балла во II-й группе ($p < 0,05$). Полученные нами данные созвучны результатам исследования Fujita В. С соавторами (2012), которые продемонстрировали, что присутствие СД 2 типа у пациентов с ХСН значимо ухудшают качество жизни пациентов с ХСН по данным Миннесотского опросника [181].

Проведенный корреляционный анализ, выявил в группе пациентов с ХСН + ДАКН, статистически значимую связь между показателями КЖ по результатам Миннесотского опросника и индексом централизации при выполнении ортостатической пробы - IC_{стоя} ($r = 0,5$, $p < 0,05$), величинами спектральной мощности показателей вариабельности сердечного ритма - LF ($r = 0,26$, $p < 0,05$), TP_{лежа} ($r = - 0,48$, $p < 0,05$), VLF_{стоя} ($r = - 0,43$, $p < 0,05$). Полученные

результаты созвучны мнению Pop-Busui R. (2010), который считает, что все без исключения проявления АКН у пациентов с СД 2 типа являются причиной снижения качества жизни у них, причиной чего является именно активация СНС [225].

По результатам Сиэтлского опросника лучшие данные были получены у пациентов из группы контроля (ХСН+СД без ДАКН): $69,3 \pm 3,52$ vs $70,7 \pm 1,8$ балла в группе больных с ХСН+АКН ($p > 0,05$). Количество приступов стенокардии в неделю было больше в I группе пациентов $-3,45 \pm 1,62$ vs $3,07 \pm 1,12$ во - второй. 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 ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Безусловно, как ХСН, так и СД 2 типа способствует формированию нарушений кардиальной вегетативной дисфункции. Следует отметить, что повышение активности симпатoadреналовой системы (САС), развивающееся в результате повреждения миокарда или гемодинамической перегрузки, в современном представлении играет значительную роль в формировании и прогрессировании ХСН [58]. Изначально гиперактивация САС носит компенсаторный характер, направленный на повышение сердечного выброса и перераспределение регионарного кровотока в сторону сердца и почек, что улучшает перфузию жизненно важных органов. Однако длительно существующие нарушения вегетативной регуляции в виде повышения активности САС у больных ХСН характеризуются целым комплексом неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, задержки натрия и воды, а также гипоксии всех органов и систем за счет периферической вазоконстрикции [80]. Присутствие сахарного диабета 2 типа и диабетической кардиальной нейропатии у пациентов с ХСН, безусловно, усугубляет существующие у больных ХСН проявления вегетативной дисрегуляции и может приводить к неизбежному прогрессированию сердечной недостаточ-

ности и формированию более тяжелого поражения органов-мишеней, несмотря на проводимую терапию.

В нашем исследовании мы оценили особенности нарушений вегетативной регуляции у пациентов с ХСН и СД 2 типа и автономной кардиальной нейропатией и провели оценку взаимосвязей между показателями оценки ВСР и особенностями изменений структурно – функционального состояния сердца, функционального состояния почек, а также метаболического статуса пациентов с ХСН и ДАКН.

По данным оценки вариабельности ритма сердца у пациентов обеих групп выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) и высокая частота встречаемости SDNN <50 мс. При этом в группе пациентов с ХСН и АКН SDNN_{лежа} менее 50 мс встречалось чаще – в 65% vs 46,6% в группе контроля, что может свидетельствовать о более значимой активности симпатического отдела ВНС у пациентов I группы.

Стресс индекс - SI, существенно повышен в обеих группах пациентов с ХСН и СД 2 типа, то же время, максимальное повышение индекса SI л, было отмечено в группе больных с ХСН и ДАКН: $223,55 \pm 149,96$ и $142,5 \pm 94,9$ у.е. в I –й и II-й группах соответственно ($p > 0,05$), что свидетельствует о более выраженном напряжении регуляторных систем, преобладании симпатикотонии и преобладании центрального контура регуляции над автономным у этой категории пациентов [50]. Рабочими структурами автономного контура регуляции являются: синусовый узел, блуждающие нервы и их ядра в продолговатом мозгу (контур парасимпатической регуляции). При этом дыхательная система рассматривается как элемент обратной связи в автономном контуре регуляции сердечного ритма. Деятельность центрального контура регуляции, который идентифицируется с симпато-адреналовыми влияниями на ритм сердца, связана с недыхательной синусовой аритмией и характеризуется различными медленноволновыми составляющими сердечного ритма. Прямая связь между центральным и автономным контурами осуществляется через нервные (в основном симпатические) и гуморальные связи. Обратная связь

обеспечивается афферентной импульсацией с барорецепторов сердца и сосудов, хеморецепторов и обширных рецепторных зон различных органов и тканей. Поэтому, отмеченное в ходе проведенного нами исследования выраженное преобладание центрального контура регуляции над автономным в группе пациентов с ХСН и ДАКН, свидетельствующее об активации все более высоких уровней управления для оптимизации регулирования, носит прогностически неблагоприятный характер и способствует нарастанию числа волн медленной регуляции LF 2 – го порядка [59].

Это означает, что, например, процесс регуляции АД осуществляется при участии неспецифических механизмов путем активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, в частности, тесно коррелирует с риском внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий, утяжелением течения ИБС и прогрессированием сердечной недостаточности [130, 229].

В обеих группах было отмечено снижение общей мощности спектра (TP), что указывает на повышение активности симпатoadреналовой системы и является, прежде всего, следствием перенесенного ИМ [107]. Однако при проведении активной ортостатической пробы (АОП) показатель TP был статистически значимо ниже ($11,6 \pm 2,8 \text{ мс}^2$) в группе пациентов с ХСН и ДАКН vs $20,2 \pm 1,95 \text{ мс}^2$ в группе контроля). Отмеченные изменения TP у больных с ХСН основной группы могут иметь неблагоприятное влияние на течение ХСН в этой группе пациентов, так как по данным литературы может приводить к изменению функции левожелудочкового скручивания, которое во многом определяет эффективную насосную работу ЛЖ, обеспечивая увеличение давления внутри желудочка с низким напряжением стенки и потреблением кислорода [129]. Кроме того, отмечено, что изменение механической работы сердца, опосредованное нарушением скручивания ЛЖ может сопровождаться увеличением риска развития ДД.

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» ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а также соотношением E/A ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

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. Достоверно более высокий показатель мощности в низкочастотном диапазоне $LF_{\text{стоя}}$ был выявлен у пациентов с ХСН и АДКН ($44,46 \pm 1,4\%$ в основной группе vs $38,0 \pm 1,0\%$ в контрольной). Это свидетельствует о смещении симпато - вагального баланса в сторону относительного преобладания симпатического отдела ВНС, что подтверждается достоверным повышением коэффициента LF/HF в I-й группе, в сравнении с контрольной ($5,4 \pm 0,2$ vs $4,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,2$ vs $5,6 \pm 0,1$ у.е. лежа и стоя соответственно). Полученные нами результаты, согласуются с данными Михайлова В.М. (2002), отметившего значимые нарушения вагосимпатического баланса у пациентов с АКН [61].

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации (IC, у. е.) Однако, отмеченные нарушения были более выражены в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа, осложненным ДАКН - $4,63 \pm 0,32$ у.е. vs $3,7 \pm 0,37$ у.е. в I –й и II –й группах соответственно, $p > 0,05$. Это еще раз указывает на преобладание центральной регуляции над автономной и высоким напряжением регуляторных систем организма у этой категории пациентов.

Обращает на себя внимание, что тяжесть вегетативной дисфункции по данным оценки вариабельности сердечного ритма нарастала в группе пациентов с ХСН и ДАКН в зависимости от тяжести автономной дисфункции. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что снижение $SDNN_{\text{стоя}}$ отмечается на средней степени тяжести ДАКН. Тогда как нарастание индекса централизации IC и повышение стресс индекса при тяжелой стадии у пациентов с ХСН и ДАКН.

С учетом величины стресс-индекса SI определялся исходный вегетативный тонус - ИВТ (ваготония, нормотония, симпатикотония, гиперсимпатикотония) [4]. Обращает внимание относительно небольшой процент пациентов с нормальным вегетативным тонусом среди больных ХСН в сочетании с СД 2 типа. Среди больных с ДАКН чаще выявляли лиц с гиперсимпатикотоническим типом вегетативного тонуса, по сравнению с больными без ДАКН - 63,3% vs 43,3% соответственно, прежде всего за счет снижения процента пациентов с нормотоническим вегетативным тонусом.

При проведении АОП отмечено достоверное преобладание гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы: значение $SI_{\text{стоя}}/SI_{\text{лежа}}$ составило $1,23 \pm 0,22$ vs $2,57 \pm 0,37$ у.е, $p < 0,05$, что еще раз подтверждает мысль о снижении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных ХСН и ДАКН. Оценка показателей вегетативной реактивности, позволяющей оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности, 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, $p > 0,05$). При этом у пациентов с ХСН и СД без ДАКН в $16,7\%$ отмечена асимпатикотоническая вегетативная реактивность при проведении АОП, а в I группе она встречалась в $6,7\%$ ($p > 0,05$). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН преобладают дезапативные типы вегетативной регуляции.

Корригированный интервал (QTc, мс) у больных ХСН и СД 2 типа достоверно не различался в обеих группах ($427,6 \pm 7,37$ в основной и $422,2 \pm 8,27$ в контрольных группах соответственно, $p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание статистически значимо более высокое значение дисперсии корригированного интервала (QTd) в группе пациентов с ХСН и ДАКН ($34,07 \pm 4,74$ мс в I – й vs $21 \pm 3,27$ мс во II –ой группе, $p < 0,05$). Полученные результаты могут свидетельствовать о высоком риске нарушений процессов реполя-

ризации желудочков и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и диабетической ДАКН [217], особенно имеющих перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе [66].

Отмеченные нами в ходе проводимого исследования особенности вегетативной регуляции нашли отражение и в формировании структурно – функциональных нарушений органов - мишеней у пациентов с ХСН и ДАКН. По данным эхокардиографического исследования на момент включения в исследование достоверных различий полостных размеров сердца и систолической функции сердца между больными обеих групп не было. Однако в группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлена прямая корреляция ФВ с показателем скорректированного интервала QTc ($r=0,34$, $p<0,05$), имеющим важное прогностическое значение в прогнозе нарушений ритма сердца [100]. Отмеченные нами корреляционные взаимосвязи могут косвенно свидетельствовать о неблагоприятной взаимосвязи вегетативной дисфункции и перестройки различных механизмов регуляции гемодинамики, которые лежат в основе структурно-функциональных изменений ССС.

Толщина МЖП была выше в I группе больных - $10,45 \pm 1,8$ мм vs $9,57 \pm 2,2$ мм во II-ой ($p>0,05$), коррелируя 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 ТЗЛ ЛЖ в группе больных с ХСН и ДАКН и коэффициентом LF/HF, ($r=-0,31$; $p<0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, где показано, что автономные кардиальные тесты у пациентов с СД 2 типа могут коррелировать с массой миокарда левого желудочка даже в отсутствии его гипертрофии [122].

По данным эхокардиографического исследования гипертрофия левого желудочка присутствовала у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование. Однако у пациентов с ХСН и ДАКН ИММ ЛЖ был достоверно выше по сравне-

нию с больными контрольной группы ($157,24 \pm 4,53$ vs $142,35 \pm 4,76$, $p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с результатами работы Nishimura M. с соавторами (2004), которые отметили, что ИММ ЛЖ коррелирует с показателями дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов СД 2 типа, находящихся на гемодиализе [119]. Обращает на себя внимание, что статистически значимо ИММ ЛЖ был выше в группе пациентов с тяжелой стадией АЖН $158,72 \pm 1,2$ 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 средней стадии и атипичной стадии соответственно. 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 ДАЖН. 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 [8]. В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа без ДАЖН подобных корреляционных связей отмечено не было.

Гипертрофия миокарда, сопряженная с ростом интерстициального компонента на начальных этапах формирования ХСН носит адаптивный характер, но затем приводит к нарушению диастолической растяжимости миокарда и к формированию различных типов ремоделирования ЛЖ [89, 134, 269]. Среди пациентов с ХСН и СД 2 типа как в основной, так и в контрольной группе в нашем исследовании встречались только прогностически неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ. Пациенты, имеющие концентрическое ремоделирование и нормальную геометрию левого желудочка, отсутствовали. Большая частота формирования неблагоприятных типов ремоделирования у больных с ХСН и сопутствующим СД 2 типа объясняется не только как следствие утраты части функционирующего миокарда после перенесенного инфаркта [54], но и влия-

янием ИР и гиперинсулинемии на процессы формирования структурных изменений в миокарде. Их негативный вклад выражается в стимулирующем эффекте по отношению к кардиомиоцитам, и росту фибробластов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток стенок сосудов, повышенное накопление коллагена в интерстиции, периваскулярный фиброз, уменьшение количества кардиомиоцитов вследствие апоптоза [182]. Частота встречаемости ЭГ ЛЖ в группе пациентов с ХСН и ДАКН составила 61,7% vs 66,7% в контрольной группе пациентов, КГ ЛЖ была выявлена у 38,3% пациентов основной и у 33,3% контрольной групп ($p > 0,05$). Несмотря на то, что статистически значимой разницы по частоте встречаемости различных типов ремоделирования в группах пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН и без ДАКН получено не было, обращает на себя внимание то, что в основной группе пациентов имело место нарастание частоты встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ по мере утяжеления вегетативных нарушений: 37,5% при начальной и средней тяжести ДАКН и 54,8% при тяжелой ДАКН ($p < 0,05$). Полученные нами результаты созвучны данным, которые свидетельствуют о том, что наиболее часто КГ и ЭГ ЛЖ у больных с артериальной гипертензией изменений показателей показатели высоко- и низкочастотных составляющих мощности спектра [97].

В нашем исследовании ДД ЛЖ была выявлена у всех пациентов ХСН и СД 2 типа, включенных в исследование, что согласуется с данным литературы о высокой частоте ее у этой категории пациентов [148, 227]. Накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что диастолическое наполнение левого желудочка определяется многими факторами, среди которых наибольшее значение придают активному расслаблению миокарда левого желудочка в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам самого миокарда, в частности, степени его ригидности, давлению, которое создается в левом предсердии в момент его систолы. Кроме того, к формированию диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ХСН и СД 2 типа

может приводить как наличие хронической ишемии миокарда, когда возрастает жесткость или ригидность ЛЖ, так и диабетическая кардиомиопатия [139, 3]. 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 ДАКН у больных с СД 2 типа ассоциирована с нарушением таких функциональных показателей сердечной деятельности как снижение скорости диастолического пика наполнения [201], коэффициент вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) при проведении пробы Вальсальвы коррелирует с изменением левожелудочкового скручивания, а парасимпатическая дисфункция - с диастолическим дефицитом [110]. По данным Sacre J.W. с соавторами (2010) диастолическая дисфункция у больных с СД 2 типа значимо ассоциирована как с клиническими маркерами ДАКН по тестам Эвинга, так и данными оценки вариабельности сердечного ритма [120]. По результатам 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 симпатической дисрегуляции в формировании различных типов ДД. В проведенном нами исследовании отмечена тенденция к утяжелению стадии ДД у пациентов СД 2 типа с ХСН и ДАКН по сравнению с лицами с ХСН и СД 2 типа без ДАКН. 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 1 группы против 60% больных 2 группы. Таким образом, прогрессирование диастолической дисфункции у больных ХСН и ДАКН, по всей видимости, опосредуется ранней денервацией парасимпатического отдела.

Частота встречаемости той или иной стадии ДД у пациентов с ХСН +СД пациентов с ДАКН статистически значимо зависела от ее стадии. Обра-

щает на себя внимание, что рестриктивная стадия ДД ЛЖ не встречалась в подгруппе пациентов с ХСН и начальной стадией ДАКН, что имеет важное значение для формирования прогноза пациента с ХСН (рестриктивный тип ДД ЛЖ у больных ХСН выступает предиктором сердечно - сосудистой смертности). Поэтому, отмеченное нами в группе пациентов с ХСН и ДАКН статистически значимое увеличение частоты встречаемости рестрикции у пациентов с тяжелым вариантом вегетативной дисфункции, может свидетельствовать о более тяжелом течении ХСН у данной категории больных [91]. В группе пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между типом 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 ($r=-0,21$, $p<0,05$). Полученные в исследовании данные о взаимосвязи вегетативных нарушений и тяжестью ДАКН у пациентов с ХСН коррелирует с данными Laura Poanta с соавт. (2011), которые продемонстрировали наличие корреляционных взаимосвязей между показателями вариабельности ритма сердца и формированием ДД у пациентов с СД 2 типа даже в отсутствии кардиоваскулярной патологии [224].

Формирование кардиоренального синдрома (КРС) у больных с ХСН является закономерным проявлением функциональным взаимосвязанным процессом на органном уровне, представляя собой 2-й тип (хронический КРС) этого состояния [138]. С другой стороны, сахарный диабет 2 типа, влекущий за собой дисфункцию сердца и почек, также сопровождается развитием КРС - 5 - го типа (вторичный КРС). Наряду с другими патогенетическими факторами, активация СНС может играть важную роль в формировании тяжести диабетической нефропатии (ДН) и определять особенности кардиоренальных взаимоотношений при такой коморбидной ситуации как ХСН и СД 2 типа [240]. Однако особенности формирования функциональных нарушений почек у пациентов с ХСН и ДАКН до настоящего времени не проводился. В нашем исследовании уровень креатинина крови у больных ХСН и ДАКН составил $97,93 \pm 10,48$ мкмоль/л, в группе ХСН+СД без ДАКН $-101,56 \pm 8,95$

мкмоль/л, отмечено более значимое уменьшение средних значений СКФ у больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами с ХСН без ДАКН - $62,0 \pm 4,8$ мл/мин/1,73 м² vs $78,0 \pm 5,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p < 0,05$). Полученные нами результаты созвучны данным когортного исследования Tahraní А.А. с соавторами (2014), которое продемонстрировало, что присутствие ДАКН у пациентов с СД 2 типа является предиктором формирования и прогрессирования хронической болезни почек [132].

Отмечено, что у пациентов с ХСН и СД с ДАКН частота выявления сниженной СКФ нарастала в зависимости от ФК ХСН составила соответственно при ФК I – 16,6%, ФК II – 30%, ФК III – 63,3% ($p < 0,05$). Также была выявлена умеренной силы корреляционная связь между СКФ и систолической функцией сердца, которая показала, что снижение ФВ у пациентов с ХСН и СД и ДАКН коррелирует со снижением СКФ ($r = 0,65$, $p < 0,05$).

Уровень альбуминурии составил $292,82 \pm 6,53$ мг/сутки и $283,8 \pm 4,17$ мг/сутки в основной и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$). Частота встречаемости экскреции альбумина с мочой выше 100 мг/сутки была выше в I группе больных (75% и 73,3%, $p > 0,05$).

Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с ХСН и ДАКН, в зависимости от тяжести последней, продемонстрировал, что с утяжелением вегетативной дисфункции ухудшаются и показатели, характеризующие клубочковые функции почек. Уровень креатинина крови был достоверно выше в группе пациентов ХСН с тяжелой стадией ДАКН - $101,41 \pm 2,92$ мкмоль/л vs $91,35 \pm 3,43$ мкмоль/л в начальной стадии, что сопровождалось статистически значимо более выраженным снижением СКФ 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, $p < 0,05$).

Уровень альбуминурии у пациентов с тяжелыми проявлениями автономной кардиальной дисфункции был также 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), что может ассоциироваться с неблагоприятным

ятым сердечно - сосудистым прогнозом, как в общей популяции, так и у больных с СД [177]. Выраженность альбуминурии (АУ) в группе пациентов с ХСН и ДАКН коррелировала с 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). Корреляционные взаимосвязи между тяжестью вегетативной кардиальной дисфункции по данным оценки ВРС у больных СД 2 типа и тяжестью ХБП были получены и в исследовании Thara L. с соавторами (2010), которые показали, что по мере утяжеления ДАКН прогрессивно увеличивалась частота встречаемости 3, 4 и стадии ХБП [140], что объясняется авторами особенностями формирования нарушений функций почек в условиях вегетативного дистонуса.

Кроме того, в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН альбуминурия статистически значимо коррелировала с показателями, характеризующими изменения структурно-функционального состояния сердца: ИММЛЖ ($r=0,64$, $p<0,05$), КСР ЛЖ ($r=0,34$, $p<0,05$), показателями ДД - Е/А ($r=-0,34$, $p<0,05$), DT ($r=0,27$, $p<0,05$).

При анализе взаимосвязи степени тяжести ХСН с выраженностью АУ в группах больных с ХСН и ДАКН, выявлен прогрессирующий рост АУ при увеличении ФК ХСН ($r=0,514$, $p<0,05$). У больных с I ФК ХСН средний уровень АУ составил $228,7 \pm 14,3$ мг/сутки, 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, что, по – видимому, опосредуется вкладом вегетативной дисфункции в формирование тяжести ХСН с одной стороны [191], с другой стороны - тяжесть ХБП.

Этапы формирования и особенности кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХСН и СД 2 типа могут быть опосредованы не только ишемическими механизмами ХСН, но и метаболическими нарушениями, связанными с присутствием СД 2 типа. В нашем исследовании отмечен ряд корреляционных достоверных взаимоотношений выраженности АУ и рядом биохимических показателей, характеризующих липидный обмен - 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 ($r=-0,70$, $p<0,05$). Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями функционального состояния почек и липидограммы: креатинином сыворотки крови и ИА ($r=0,44$, $p<0,05$); АУ и уровнем ТГ крови ($r=0,32$, $p<0,050$). Обращает на себя внимание, что отмеченные корреляционные взаимосвязи были характерны только для группы пациентов с ХСН и ДАКН. По данным литературы баланс симпатической и парасимпатической автономной нервной системы играет важную роль в гомеостазе углеводов, липидов. По данным Thiagarajan R. С соавторами (2012) у пациентов показатели ВРС в покое коррелировали с уровнем триглицеридов (ТГ), глюкозы крови натощак и инсулинемией, выраженностью инсулинорезистентности [118]. В этом же исследовании отмечены более высокие показатели, характеризующие выраженность окислительного стресса у пациентов с ДАКН. В работе Jun Ji Eun с соавторами (2015) показало, что уже ранние признаки автономной кардиальной дисфункции у пациентов СД 2 типа достоверно коррелируют с вариабельностью показателей гликемии в течение как краткострочного, так и долгосрочного наблюдения у пациентов с неадекватным гликемическим контролем [255]. В работе Anca Moțățăianu с соавторами (2013) отмечено, что у пациентов с СД 2 типа и ДАКН отмечаются достоверно более высокие показатели Hb_{A1C} и общего холестерина (ОХС), триглицеридов [141]. Гиперсимпатикотония может сопровождаться увеличением синтеза и секреции холесте-

рина очень низкой плотности [248], что может также определять более тяжелое поражение почек у пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН.

Таким образом, у больных ХСН в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией выявлены более значимые изменения в клубочковом аппарате почек, о чем свидетельствует достоверное снижение СКФ, увеличение распространенности клинически значимого снижения фильтрационной функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), что серьезно утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз. Отмеченные изменения в группе больных с ХСН и ДАКН, признаки поражения почек тесно коррелируют с неблагоприятными изменениями метаболического статуса, липидного обмена и окислительного стресса.

Анализ особенностей ряда биохимических показателей, относящихся к факторам сердечно - сосудистого риска у пациентов с ХСН и СД 2 типа показал, что уровень глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, выраженность инсулинорезистентности были сопоставимо изменены в обеих группах пациентов. Уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов с ХСН и ДАКН составил $7,68 \pm 0,59 \%$ vs $7,57 \pm 0,48 \%$ в группе пациентов с ХСН и СД без ДАКН ($p > 0,05$), уровень гликемии натощак $6,81 \pm 0,29 \text{ ммоль/л}$ и $6,86 \pm 0,29 \text{ ммоль/л}$ в I –ой и II-ой группах соответственно ($p > 0,05$).

Взаимосвязь между ИР и активность СНС являются реципрокными состояниями. С одной стороны, повышение тонуса симпатической нервной системы при СД 2 типа опосредуется воздействием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, присущими СД 2 типа [161]. Показано, что инсулин в большом количестве путем трансцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где связывается со специфическими рецепторами паравентрикулярных ядер и оказывает влияние на нейрогуморальную систему. Эта импульсация передается на симпатические ядра и затем на сердечно-сосудистую систему. С другой, повышенная активность СНС может способствовать развитию гиперинсулинемии и опосредовать выраженность ИР [247].

Индекс НОМА был достоверно повышен в обеих группах пациентов ($5,46 \pm 1,35$ ед. vs $5,89 \pm 0,92$ ед. в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$). Однако выраженность инсулинорезистентности 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. По данным литературы ИР играет важную роль в формировании периферической нейропатии у пациентов уже на стадии метаболическим синдромом [222]. Полученные в нашем исследовании результаты могут косвенно свидетельствовать о том, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия сопровождается активацией СНС, что и лежит в основе формирования тяжести ДАКН [156]. Отмеченная нами связь между выраженностью ИР и тяжестью ДАКН может иметь прогностически неблагоприятные последствия для пациентов с ХСН и СД 2 типа: повышение чувствительности к гипертоническому повреждению, увеличение риска смерти после инфаркта миокарда и после реваскуляризирующих манипуляций [167].

Анализ показателей, характеризующих липидный обмен, показал, 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, что согласуется с данными, полученными Tavares F.L., Seelaender M.C. (2008), который продемонстрировал, что гиперсимпатикотония может сопровождаться увеличением синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности [248]. По данным нашего исследования в группе пациентов с ХСН и ДАКН выявлены корреляционные взаимосвязи между различными показателями спектрального анализа и липидного обмена: LF и ТГ ($r=0,34$, $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r= 0,37$, $p<0,05$), уровнем ОХС крови ($r= 0,4$, $p<0,05$); HF и уровнем триглицеридов крови ($r = -0,55$ $p<0,05$). Обращает на себя внимание, что прогностически более неблагоприятные для пациентов с ХСН показатели липидограммы были отмечены у пациентов с ХСН и тяжелой стадией диабетической автономной кардиальной нейропатии. Общий холестерин 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. Холестерин липопротеинов низкой плотности был достоверно повышен у всех пациентов, включенных в исследование, однако статистически более высоким при тяжелой стадии ДАКН - $3,63 \pm 0,42$ ммоль/л vs $3,04 \pm 0,05$ ммоль/л в начальной стадии. Отмеченные нами взаимосвязи являются не случайными, так как именно повышенный уровень ХС ЛПНП способствует формированию повреждения нервных волокон. По мнению Nonjo T. с соавторами (2008) этот механизм реализуется за счет активации LOX-1 рецепторов, что способствует активации НАДФН-оксидазы и генерации супероксидных радикалов и окислительного стресса [163].

Не вызывает сомнений, что окислительный стресс играет особую роль в патогенезе развития всех осложнений сахарного диабета, в том числе и развития ДАКН [150].

В проведенном нами исследовании было получены данные об изменении активности антиоксидантных ферментов как в основной, так и в контрольной группе пациентов. Активность каталазы эритроцитов была статистически значимо ниже по сравнению с контрольными показателями здоровых лиц. Однако в группе пациентов с ХСН и ДАКН отмечены достоверно более низкие показатели активности этого антиоксидантного фермента - $563,9 \pm 17,9$ мкмоль/ H_2O_2 /мл мин vs $607,8 \pm 4,4$ в контрольной группе. Следует отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование активность супероксиддисмутазы была достоверно выше в сравнении с показателями здоровых лиц. Наряду с этим в группе больных ХСН и СД 2 типа с ДАКН выявлены статистически более высокие показатели активности СОД - $43,0 \pm 1,3\%$ vs $37 \pm 1,9\%$ во II-ой группе. Кроме того, обращает на себя внимание, что изменения активности антиоксидантных ферментов - каталазы и супероксиддисмутазы у пациентов с ХСН и СД 2 типа и ДАКН были разнонаправленными. Для многих ферментов, в том числе для супероксиддисмутазы и каталазы, характерно явление перекрёстной регуляции активности [86]. Согласно данным литературы, такого типа разнонаправленное изменение активности ферментов ан-

тиоксидантной защиты характерно для гипоксии [179]. Существует мнение о том, что восстановление пероксида водорода может служить дополнительным источником молекулярного кислорода [83]. Каталаза, выполняя антиоксидантную функцию, компенсаторно повышает коэффициент полезного использования экзогенного кислорода в энергетических целях. [5]. Отмечаемое в исследовании снижение активности каталазы и повышение активности супероксиддисмутаза, таким образом, можно расценить как признак нарастающих гипоксических изменений.

По данным проведенного корреляционного анализа у пациентов с ХСН и ДАКН выявлена зависимость между уровнем активности ферментов антиоксидантной защиты и показателями ВРС: активностью каталазы и IC % ($r=-0,65$, $p<0,05$), СОД эритроцитов и IC % ($r=-0,67$, $p<0,05$); прямая взаимосвязь выявлена между уровнем СОД и мощностью ТР ($r=0,26$, $p<0,05$); КТ и 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); активностью каталазы и супероксиддисмутаза и коэффициентом вагосимпатического равновесия LF/HF ($r=0,49$, $p<0,05$ и $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно). В настоящее время не вызывает сомнения участие ОС и формирования макро-, микрососудистых, а также нейропатических осложнений СД [256, 169]

При СД возникают идеальные условия для формирования окислительного стресса: увеличивается содержание субстратов окисления (глюкоза и липиды) и уменьшается образование и снижается активность естественных антиоксидантных систем - таких, как глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза [206]. Образующиеся в результате этого активные формы кислорода способствуют формированию нейронального повреждения, активации симпатических нейронов, определяют тяжесть автономной дисфункции, способствуя формированию ДАКН, а также развитию повреждения органов-мишеней – сердца и почек [268, 209]. Обращает на себя внимание, что по результатам нашего исследования имеют место достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями активности антиоксиданного ста-

туса и функционального состояния почек: СОД и уровнем АУ ($r=-0,34$, $p<0,05$), КТ, СОД и уровнем креатинина сыворотки крови ($r= -0,61$, $p <0,05$; $r= -0,55$, $p<0,05$ соответственно); КТ и СОД со снижением СКФ ($r= 0,3$, $p<0,05$; $r= 0,31$, $p<0,05$ соответственно).

Оценка показателей ПОЛ у больных ХСН и сахарным диабетом 2 типа выявила отчетливую активацию этих процессов ПОЛ у пациентов, как ДАКН, так и без нее. Однако, уровень ДК в плазме крови в группе больных с ХСН и ДАКН были достоверно выше на 15,56% по сравнению с группой контроля ($0,45 \pm 0,028$ ед. А/мл vs $0,38 \pm 0,013$ ед. А/мл). Уровень малонового диальдегида был также достоверно выше на 17,7% в группе пациентов с ХСН и СД с ДАКН ($7,5 \pm 0,34$ ммоль/л vs $6,17 \pm 0,11$ ммоль/л в основной и контрольной группах соответственно). Повышенное накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови характерно для состояний, сопровождающихся оксидантным стрессом, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность ферментов антиоксидантной защиты [211].

Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость показателей центральной и автономной регуляции по данным оценки вариабельности сердечного ритма 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 корреляционного анализа косвенно могут свидетельствовать о напряжении всех регуляторных систем в условиях окислительного стресса и поддержанием ОС в условия гиперсипатикотонии [61].

В ходе исследования была проведена оценка показателей, характеризующих состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в зависимости от степени тяжести ДАКН, которая продемонстрировала нарастание выраженности дисбаланса между процессами ПОЛ и АОС по мере утяжеления ДАКН. Отмечено достоверное нарастание содержания первичных и вто-

ричных продуктов ПОЛ – ДК и МДА у пациентов с ХСН и ДАКН средней и тяжелой степени, снижение активности КТ, а также уменьшение изначально высокой активности СОД эритроцитов в этих группах, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы.

Обращает на себя внимание, что в проведенном нами исследовании у пациентов с ХСН и ДАКН имели место значимые корреляционные взаимосвязи между показателями ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов, а также ФК ХСН и клиническими проявлениями ДАКН в группах с различной степенью тяжести АКН. Так, в группе с начальной степенью тяжести были отмечены корреляционные взаимосвязи между активностью КТ и ФК ХСН ($r=-0,38$, при $p<0,05$). А в группе больных со средней степенью выраженности ДАКН отмечены отрицательные достоверные связи между содержанием ДК ($r=-0,66$, при $p<0,05$), и пробой «разницы ЧСС при глубоком дыхании» ($r=-0,66$, при $p<0,05$), а также с пробой «соотношение 30:15» ($r=-0,6$, при $p<0,05$). Выявлена прямая достоверная корреляция между результатами ортостатической пробы Шелонга и уровнем МДА ($r=0,32$, $p<0,05$); пробой Вальсальвы и СОД ($r=0,4$, $p<0,05$). В группе с грубым поражением выявлена достоверная прямая связь умеренной силы между содержанием КТ в плазме крови и показателями пробы «разницы АД при изотонической нагрузке» ($r=0,3$, $p<0,05$), а также с результатом пробы «разницы ЧСС при глубоком дыхании» ($r=0,38$, $p<0,05$); СОД и пробой Вальсальвы ($r=0,49$, при $p<0,05$). В группе с атипичным течением автономной кардионейропатии выявлена прямая достоверная взаимосвязь между активностью СОД (и пробой «разницы АД при изотонической нагрузке $r=0,44$, при $p<0,05$).

Таким образом, в I этапе проведенного исследования впервые изучены корреляционные связи между нарушениями вегетативной регуляции у больных ХСН и СД 2 типа и ДАКН и формированием особенностей нарушений структурно – функционального состояния сердца, функционального состояния почек, метаболического статуса. Отмечено, что в группе больных с

ХСН и ДАКН, по сравнению с пациентами без ДАКН, имеет место более выраженные симптомы ХСН, статистически значимое снижение КЖ по данным оценки Миннесотского и Сизтлского опросников. В группе больных ХСН и ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН при сопоставимом ФК ХСН установлены более выраженные изменения структурно-функционального состояния сердца и функционального состояния почек. У больных ХСН в сочетании с ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН выявлялись достоверно более высокие уровни ХС ЛПНП и ТГ, выраженность ИР, нарастающие в связи с тяжестью ДАКН. Выраженность нарушений процессов перекисного окисления липидов и изменения активности антиоксидантных ферментов в группе пациентов с ХСН и ДАКН коррелировали с тяжестью последней.

Сочетание ХСН и СД 2 типа с ДАКН сопровождается развитием гипоксии как универсального патологического процесса, ассоциируемого с развитием поражения органов – мишеней при этой сочетанной патологии и развитием нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования в любой клетке. Кроме того, нарушение окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ - универсального источника энергии.

Современным и перспективным направлением в лечении ХСН является цитопротекторная терапия, направленная на повышение эффективности работы миокарда не за счет прямого инотропного эффекта, а за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода [63]. За последние годы проведен ряд исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения мельдония (3-(2,2,2-триметилгидразиний пропионат), относящегося к

группе р-fox ингибиторов при лечении ХСН [51, 60, 109]. Установлено, что цитопротектор мельдоний, ингибирующий β - окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции [26].

В ранее проведенных исследованиях показан эффект мельдония в лечении периферических форм диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 типа [68], и его высокая эффективность при применении в комбинированном лечении больных с ХСН и СД 2 типа [73, 18]. Однако данных о возможности применения мельдония у пациентов ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией до последнего времени не было.

Во II этап работы, целью которого была оценка влияния мельдония на клиническое состояние, качество жизни, структурно-функциональное состояние сердца, почек, вариабельность сердечного ритма, скорректированный интервал QT и его дисперсию у пациентов с ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией. Также проводилось исследование показателей углеводного, липидного обмена, оценка выраженности инсулинорезистентности, процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза и каталазы у этой категории пациентов в ходе назначения препарата. Во II этап исследования 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, пациенты 1- основной группы 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).

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 *клинических кардиоваскулярных тестов Эвинга*. По результатам теста Ше-

лонга в основной группе пациентов зафиксировано снижение изменения САД при проведении активной ортостатической 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 сможет свидетельствовать об улучшении проведения импульса по эфферентным волокнам.

Вегетонормализующее действие мельдония в ходе 12-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН сопровождалось улучшением клинического состояния пациента с ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке. 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 ($p > 0,05$). Полученные нами результаты созвучны данным полученным как в эксперименте, так и клинических исследований. Скарда И. и соавторы [216] в рандомизированном проспективном двойном слепом исследовании больных с ХСН II ФК на фоне ИБС (с ФВ ниже 50 %) использовали мельдоний в дозе от 500 мг до 1,5 г в сутки в течение 2-6 недель. Было доказано статистически достоверное улучшение контрактильности миокарда (по данным ЭхоКГ) и толерантности к физической нагрузке (по всем показателям ВЭМ) в группах больных с ИБС, получавших мельдоний 1,0 и 1,5 г в день, при Холтеровском мониторинге было выявлено уменьшение количества вентрикулярных

экстрасистол и уменьшение случаев депрессии сегмента ST как причины прекращения ВЭМ нагрузки. В работах Драпкиной О.М. (2010) [35] и Конова С.К. (2011) [103] также была показана способность мельдония снижать частоту и продолжительность периодов желудочковых экстрасистол у больных с ИБС в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза и аневризмы левого желудочка.

12-недельная терапия привела к статистически значимому уменьшению среднего балла ШОКС в основной группе по сравнению с контрольной (на 35,8% vs 14,9% соответственно, за счет снижения частоты жалоб на ощущение перебоев. Полученные результаты могут быть опосредованы возможностью мельдония оказывать антиаритмическое действие и снижать количество случаев фибрилляции предсердий в эксперименте ишемии [135]. Авторы связывают это с улучшением внутрисердечной гемодинамики и снижением содержания ацилкарнитина и длинноцепочечного карнитина при введении мельдония. Полученные экспериментальные данные подтверждены Люсовым В.А. с соавторами, которые отметили электростабилизирующее действие мельдония, который статистически достоверно повышал порог фибрилляции желудочков и сокращал длительность фибрилляции [56].

Улучшение качества жизни пациента является одной из основных задач при проведении лечения любого пациента. У всех обследованных пациентов исходно качество жизни было умеренное снижено, на что указывали результаты Миннесотского опросника: $40,1 \pm 2,7$ и $35,6 \pm 1,25$ балла в 1-й и 2-й группе соответственно. Через 12 недель комбинированной терапии с включением мельдония, по данным Миннесотского опросника, проявления сердечной недостаточности достоверно уменьшились в 1-й группе на 16,5% и на 4,6% – во 2-й ($p < 0,05$), что определялось динамикой жалоб на чувство слабости, вялости, утомляемости в группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии. Отмеченные эффекты мельдония, по-видимому, связаны с его непосредственным антигипоксическим и антиастеническим эффектом.

По результатам Сизтловского опросника в конце исследования отмечено статистически значимое урежение частоты приступов стенокардии в неделю в 1-й группе на 16,5% и на 5,7% – во 2-й. Разница между группами статистически не значима. Наибольшая динамика прослеживалась в шкалах, отражающих частоту и интенсивность болей за грудиной (20,3% vs 9,1% в основной и контрольной группах соответственно) и тревоги пациентов в по данному поводу. 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; $p < 0,05$). Полученные результаты не случайны. Мельдоний принадлежит к группе так называемых цитопротекторов - антигипоксан-

тов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Являясь структурным аналогом γ -бутиробетаина (ГББ), и поэтому, онкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы - последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных, препарат обратимо снижает концентрацию карнитина как в плазме крови, так и в цитозоле и митохондриальном матриксе. Кроме того, мельдоний является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках, снижая его ренальный транспорт. Этот механизм обеспечивает быстрое снижение концентрации карнитина в крови, что впоследствии влияет на постепенное снижение его концентрации в тканях. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма. Снижение уровня карнитина оказывает двойное влияние на организм человека. Ограниченная доступность карнитина в цитозоле снижает скорость активации и транспорт длинноцепочечных жирных кислот к месту их окисления в митохондриях. Таким образом, мельдоний в условиях ишемии предотвращает блокаду транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль, а также препятствуя нарушению целостности митохондриальных мембран из-за разрушающих свойств активированных жирных кислот (ацил-карнитина и ацил-КоА) [29]. Отмеченные эффекты мельдония продемонстри-

рованы в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании Кутишенко Н.П. с соавторами [187], которые изучили влияние Милдроната на эффективность лечения больных ИБС II и III ФК по классификации Canadian Cardiovascular Society (CCS), получавших стандартную антиангинальную терапию. В конце периода лечения в обеих группах отмечалось увеличение общей продолжительности физической нагрузки по сравнению с нагрузками, проведенными на визите рандомизации. В конце периода лечения в обеих группах по сравнению с исходными данными снизилось количество приступов стенокардии. При этом на фоне приема Милдроната отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме нитроглицерина ($p=0,02$).

Вегетонормализующее действие мельдония было подтверждено и данными, полученными в ходе исследования динамики показателей вариабельности сердечного ритма. Оценка влияния 12-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на показатели ВСР выявили следующие закономерности. Отмечено увеличение увеличения исходно сниженного SDNN на 22,61% в положении лежа, а также снижение количества пациентов с SDNN <50 мс, стоя на 38,9%.

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН, включенных в исследование, выявлено высокое значение индекса централизации - IC ($6,22 \pm 0,5$ и $5,6 \pm 0,7$ стоя в 1-ой и 2-ой группе соответственно). В первой группе пациентов в динамике лечения мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН отмечено достоверное снижение IC на 29,4%, в то время как во второй группе при проведении ортостатической пробы IC увеличился на 20,9%. В горизонтальном положении на фоне терапии мельдонием IC уменьшился в основной группе на 25,37% ($p < 0,05$), тогда как во 2-ой группе возрос на 6,42%. Различие между группами статистически значимо. Полученные результаты свидетельствуют о том, несмотря на проводимую базисную терапию ХСН у больных контрольной группы сохраняется более выраженный дисбаланс вегетативной регуляции сердца.

В течение 12-ти недель терапии у больных с ХСН и СД 2 типа и диабетической автономной кардиальной нейропатией произошло статистически значимое увеличение показателя общей мощности спектра ТР в группе больных, получавших комбинированную терапию ХСН с применением мелдония на 60,1%, тогда как в контрольной группе показатель ТР практически не изменился.

В обеих группах пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН при анализе данных спектральных составляющих исходно выявлено нарушение соотношения парасимпатического компонента HF и симпатического - LF. В 1-ой группе больных значение LF лежа составило $44,8 \pm 1,9 \%$, во второй – $42,57 \pm 1,0\%$, а в положении стоя $45 \pm 1,1\%$ и $44 \pm 0,6\%$ соответственно. По окончании 12 – ти недельной терапии мелдонием в составе комбинированной терапии ХСН показатель LF в основной группе достоверно снизился на 12,66% в положении лежа и на 11% в положении ортостаза, тогда как изменения показателя LF во второй группе носили статистически незначимый характер. Различия между группами были статистически значимы. К концу 12-ти недельного периода наблюдения отмечено достоверное увеличение HF как в основной группе, так и в контрольной группе больных в положении лежа на 21,13% vs 13,9% соответственно. При проведении АОП достоверное увеличение HF отмечено лишь в группе дополнительно получавших мелдоний в составе комбинированной терапии на 19,0% vs 10,1% в группе контроля ($p < 0,05$). Статистически достоверные изменения соотношения LF/HF, характеризующего баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями, отмечены только в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН, в ходе лечения которых дополнительно применялся мелдоний. Так, в первой группе показатель LF/HF на фоне лечения уменьшился на 15,38% ($p < 0,05$), а в группе контроля имел тенденцию к увеличению на 3,14%, различия между обследуемыми группами были значимы ($p < 0,05$), что также свидетельствуют о достоверном улучшении вегетативного баланса при использовании мел-

дония в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с автономной кардиальной нейропатией.

У пациентов обеих групп на 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 на ослабление неблагоприятного, гуморально-метаболического типа регуляции сердечного ритма и о переходе регуляции на более высокий рефлекторный уровень руководства.

Обращает на себя внимание, что большинство отмеченных положительных эффектов мельдония отчётливо проявили себя в ходе ортостатических проб, в положении «стоя», что косвенно может свидетельствовать о снижении эфферентной гиперсимпатикотонии у больных. Таким образом, терапия мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа и автономной кардиальной нейропатией способствовала улучшению нарушенной автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности.

Выявлено достоверное увеличение коэффициента 30:15 (MxRMn) в основной группе на 50,6% в положении лежа в основной группе vs 1,23% в контрольной. Важно отметить, что в основной группе за период наблюдения все пациенты достигли нормальных или пограничных значений RR max/min ($p < 0,05$), у пациентов группы контроля в большинстве случаев охранялись патологические значения К 30:15 – менее 1,2%.

По окончании 12 – ти недельного срока в группе пациентов, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии отмечено до 16,6% увеличение количества пациентов с нормальным вегетативным тонусом, снижение количества больных с гиперсимпатическим вегетативным тонусом на 20% vs 11,1% в контрольной группе и увеличение количества пациентов с ваготонией до 16,7% vs 13,3% у пациентов контрольной группы, $p > 0,05$).

В результате 12 недель терапии с включением мельдония нормотонический тип вегетативной реактивности стал регистрироваться в 33,3% в основной группе vs 15,4% во группе контроля, 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 $p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показал, что улучшение регуляции ритма сердца по данным оценки вариабельности сердечного ритма на фоне дополнительного назначения мельдония у больных ХСН с ДАКН способствовало уменьшению выраженности симптомов кардиальной нейропатии по данным оценки тестов D. Ewing. В основной группе пациентов отмечено появление умеренной силы достоверной корреляция SDNN с результатами пробы Вальсальвы ($r=0,53$, $p<0,05$), «вариации ЧСС» ($r=0,44$, $p<0,05$) и теста Шелонга ($r=-0,37$, $p<0,05$). IC отрицательно коррелировал с пробой Вальсальвы ($r=-0,42$, $p<0,05$) и с функциональным тестом «изменения АД при изотонической нагрузке» ($r=0,39$, $p<0,05$). Отмечалась достоверная корреляция между пробой Вальсальвы и значением TP ($r=0,46$, $p<0,05$) и отрицательные умеренной силы с LF ($r=-0,33$, $p<0,05$) и соотношением LF/HF ($r=-0,47$, $p<0,05$). Показатель HF умеренно достоверно коррелировал с пробой Шелонга ($r=-0,53$, $p<0,05$), а с симпатический показатель LF- с пробой «вариабельности ЧСС при глубоком дыхании» ($r=-0,46$, $p<0,05$).

Корригированный интервал QTc у больных ХСН и СД 2 типа и АКН в начале лечения не превышал нормальные показатели как в основной, так в контрольной группе ($428,6 \pm 3,05$ сек и $426,6 \pm 6,38$ сек соответственно). В ходе 12 – ти недельной терапии в основной группе исследуемых QTc статистически значимо снизился на 2,54% vs 0,96% в контрольной группе. В результате 12–ти недельного лечения статистически значимо снизилась дисперсия корригированного интервала QTc в группе больных с ХСН и СД 2 типа с АКН, получавших мельдонием в составе комбинированной терапии ($\Delta\%$ -

36,5% в основной, vs Δ %-16,4% контрольной группе). Различие между группами носило статистически значимый характер, что имеет принципиальное значение для категории пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией, так исследования последних лет говорят о наличии взаимосвязи между нарушениями вегетативной нервной регуляции работы сердца, процессами реполяризации миокарда желудочков и летальности от сердечно-сосудистых причин [210, 1].

Вегетонормализующее действие мельдония у пациентов с ХСН и СД 2 типа с ДАКН может быть связано со сложными механизмами его действия. За счет комплексного механизма действия в условиях ишемии и гипоксии он восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает также тонизирующее влияние. Одновременно он активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Основным отличием мельдония от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для применения препарата. Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы (ГББ), он снижает концентрацию карнитина, а уровень ГББ при этом возрастает в десятки раз. В результате из-за сходства геометрии ГББ и ацетилхолина происходит активизация эндотелиальных ацетилхолиновых рецепторов, что в итоге приводит к индукции синтеза окиси азота (NO). Происходит улучшение микроциркуляции и эндотелиальной функции, что безусловно, имеет важное патогенетическое значение как при ХСН, так и СД 2 типа [29]. Кроме того, мельдоний обладает выраженным антиоксидантным потенциалом [29], с чем связывают его нейропротективное действие у пациентов с СД 2 типа и диабетической периферической нейропатией [70]. По данным экспериментальных исследований мельдоний обладает альфа- и бета [92, 49] адреносенсибилизирующей активностью. По данным Поповой О.В. с соавт

(2010) именно эти свойства мельдония определяют снижение симпатической активности [21].

Вегетонормализующее действие мельдония в ходе 12 – ти недельного его использования у пациентов с ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией сопровождалось положительной динамикой показателей оценки структурно – функционального состояния сердца. По завершению 12-ти недельного исследования установлено, что терапия ХСН у больных с ДАКН в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ: на 4, 2% vs 2,2% в группе контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты могут быть опосредованы способностью мельдония влиять на показатели сократимости миокарда. По данным Гордеева И.Г. с соавторами (2009) [27] применение кардиопротектора мельдония в предоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда на фоне лечения еще до проведения операции с последующим достоверным улучшением после проведения реваскуляризации, а также способствует ограничению послеоперационной дисфункции миокарда ЛЖ, вызванной реперфузией в период реваскуляризации. Также было установлено, что мельдоний улучшает контрактильность миокарда во время перфузии сердца в гипоксическом режиме [137]. Кроме того, мельдоний обладает вазодилатирующим эффектом. При его применении в дозе 1000 мг статистически достоверно увеличивается максимальный кровоток в предплечье и уменьшается минимальное гемодинамическое сопротивление сосудов предплечья во время реактивной гиперемии после 7 мин. артериальной окклюзии, статистически достоверно увеличивается максимальный объем кровотока в предплечье после нагрузки, оказывая эндотеллотропное действие [214, 20].

Достоверное увеличение ФВ при включении мельдония в состав комбинированной терапии ХСН ассоциировалось с появлением статистически значимой взаимосвязи между ФВ и показателями функциональной пробы «изменения АД при изотонической нагрузке» ($r=0,36$, $p<0,05$), а также тестом Шелонга ($r=-0,33$, $p<0,05$).

Пациенты обеих групп в 100% случаев имели гипертрофию левого желудочка по данным оценки ИММЛЖ. По окончании периода исследования в обеих группах отмечалось снижение ИММЛЖ, в основной группе ИММЛЖ снизился на 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. Полученные нами данные согласуются с результатами Hayashi Y. и соавт. (2000) [126]. Мельдоний в эксперименте предотвращал постинфарктное ремоделирование ЛЖ у крыс, улучшил показатели гемодинамики и также снизил застой крови в легких (уменьшился вес легких) и гипертрофию правого желудочка.

На момент включения в исследование у большинства пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция, которая, как известно, ассоциируется с высоким риском смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [228]. 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 уменьшения числа лиц со 2 стадией ДД на 7,1 % ($p>0,05$) и исчезновение пациентов с рестриктивным типом заполнения ЛЖ ($p<0,05$). В контрольной группе число больных с 3 стадией ДД увеличилось до 10%. Полученные нами результаты созвучны данным Тюрикова П. Ю. с соавторами, которые отметили кардиопротективное действие мельдония по данным его влияния на диастолическую функцию в условиях острой и хронической ишемии миокарда у пациентов с II-III ФК ХСН [94]. Авторы исследования подчеркивают, что чем глубже нарушение диастолической функции, тем менее эффективно его применение.

Михин В. П. и Кольцова О. Н. (2012) опубликовали данные изучения влияния мельдония в составе комплексной терапии больных, перенесших ИМ, в период постгоспитальной реабилитации на восстановление систоло - диастолической функции ЛЖ и физическую толерантность [62]. Применение мельдония ускоряло восстановление физической толерантности, увеличивая пороговую мощность при проведении велоэргометрической пробы, скорость и пройденный путь при проведении теста 6 - мин. ходьбы, улучшались параметры систоло - диастолической функции ЛЖ как при I, так и II типе ДД: повышалась ФВ, снижалось конечного - диастолического давления. При I типе ДД - увеличивались E/A, IVRT, снижалось DTE. При II типе ДД изменения носили позитивный, но иной характер: E/A сократилось, IVRT возрастало.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии по окончании 12 – ти недельной терапии изменения структурно – функциональных параметров сердца коррелировали с улучшением клинических показателей по данным оценки тестов по Ewing: ТЗСЛЖ) и результатом теста Шелонга ($r=0,38$, $p<0,05$, соотношением E/A и пробой на «вариации ЧСС при глубоком дыхании» ($r=0,35$, $p<0,05$), КДР ЛЖ и результатом пробы «АД при изотонической нагрузке» ($r=-0,35$, $p<0,05$).

Следует отметить, что положительное влияние мельдония при его включении в состав комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД типа I и ДАКН, прежде всего, безусловно, определяются его способностью оптимизировать метаболические процессы в ишемизированном миокарде [125]. В эксперименте мельдоний повышал уровень АТФ в зоне ишемии, аденозинфосфата и кратинфосфата. При этом в неишемизированной зоне мельдоний не повлиял на тканевой уровень энергетических метаболитов. Кроме того, в этом исследовании было показано, что мельдоний снижает уровень карнитина и его производных в дозозависимой степени.

По результатам проведенно нами исследования использование мельдония в составе комбинированной терапии паиентов ХСН и СД 2 типа с диа-

бетической автономной кардиальной нейропатией *сопровождалось значимым нефропротективным эффектом*. В основной группе больных ХСН и ДАКН, дополнительно получавшей терапию мельдонием, динамика функции почек, отразилась статистически значимым снижением АУ на 13% vs 5% во 2-ой группе. В основной группе пациентов снизилось количество больных с повышенным уровнем сывороточного креатинина на 7,6%, тогда как в контрольной группе этот показатель практически не изменился ($p > 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН увеличилась на 9,7% vs 3,5% 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%. В эксперименте показано, что нефропротективное действие мельдония у пациентов с диабетической нефропатией может быть опосредовано нормализацией усиленной при СД экспрессии GLUT1 в почках на уровне мРНК и белка, кроме того мельдоний при его пероральном введении в этом эксперименте защищал почечные ткани от дегенеративных изменений [147]. Кроме того, мельдоний нормализует повышенную экспрессию iNOS в почках диабетических крыс [108]. В работе Стаценко с соавторами (2007) было обнаружено, что применение мельдония в течение 16 недель повышает скорость клубочковой фильтрации, снижает уровень креатинина в крови, снижает уровень микроальбуминурии у больных с 2 типом диабета в постинфарктном периоде [73]. Авторы считают, что установленное нефропротективное действие мельдония может быть связано как с уменьшением выраженности сердечной недостаточности при применении Милдроната, так и прямым благоприятным влиянием на метаболизм нефроцитов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о присутствии у мельдония нефропротективных свойств, что имеет важное значение для пациентов с ХСН и СД 2 типа. Результаты, полученные в ходе исследования ADVANCE, свидетельствуют об исключительном значении нефропротекции как фактора снижения сердечно-сосудистого риска [81].

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 обратно коррелировало с АУ ($r=-0,52$, $p<0,05$). Изменение IC был было достоверно взаимосвязано с креатинином крови ($r=0,45$, $p<0,05$).

В ходе проводимого исследования отмечено положительное воздействие мельдония в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией на показатели, отражающие углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность. В конце 12 –ти недельного исследования на фоне проводимой терапии в группе пациентов, дополнительно получавших мельдоний, 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 ($p>0,05$). Дополнительный гипогликемизирующий эффект мельдония может быть связан с тем, что он повышает чувствительность инсулинового рецептора к инсулину и стимулирует контролируемый инсулином захват глюкозы [114], что способствует доступности глюкозы для включения в процессы производства энергии. Одновременно мельдоний активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза - гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Кроме того, установлено, что мельдоний стимулирует инсулин-зависимое потребление глюкозы в изолированных сердцах мыши и повышает экспрессию некоторых генов и фер-

ментов, вовлеченных в метаболизм глюкозы: GLUT4 (транспортер глюкозы 4), НКII (гексокиназа 2) и INSR (инсулиновые рецепторы) [213]. Увеличение экспрессии GLUT4 в сердце под влиянием мельдония наблюдали также у крыс Цукер с ожирением [114], а также у крыс со стрептозотоциновым диабетом в сердце и скелетных мышцах [185]. Таким образом, мельдоний потенцирует действие инсулина.

В обеих группах по окончании 12-ти недельного курса терапии наблюдалась положительная динамика показателей липидного обмена. Дополнительное использование мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и ДАКН ассоциировалось с выраженным снижением уровня триглицеридов: 14,6% vs 4,3% в контрольной группе ($p < 0,05$) и ХС ЛПНП: 8,6% vs 7,9%, что имеет принципиальное значение в связи с их патогенетической ролью в развитии прогрессирования ХСН, сердечно – сосудистых осложнений и формирования хронической болезни почек у этой категории. По мнению Vilskersts R. и соавторов (2009) [215], липидснижающее действие мельдония опосредуется его влиянием на снижение уровня карнитина. В этом экспериментальном исследовании мельдоний не только влиял на содержание общего холестерина, но и статистически достоверно снижал размеры атеросклеротических бляшек в аорте, коррелирующее со снижением концентрации L-карнитина в тканях аорты. Еще одним из механизмов липидснижающего мельдония может быть связан с тем, что мельдоний влияет на активность пролифератора пероксисом рецептора альфа (PPAR- α). Пролифераторы пероксисом рецепторов α и γ (PPAR) являются центральными регуляторами энергетического обмена и регулируют адаптационные механизмы к увеличенной концентрации липидов. Липиды и их производные активируют рецепторы PPAR- α и PPAR- γ , связываясь с ними [221]. Мельдоний восстанавливает чувствительность рецепторов PPAR- α , увеличивает экспрессию PPAR- α в ядре, а также увеличивает экспрессию генов, участвующих в метаболизме жирных кислот в сердце (карнитин- пальмитоил-трансфераза-1, ацил-коензим-А-оксидаза-1, коэнзим-А-синтетаза длинноцепочечных жир-

ных кислот, мембранный белок пероксисом, липопротеиновая липаза). То есть, мельдоний препятствует накоплению жирных кислот в митохондриях миокарда, одновременно ингибируя их транспорт в митохондрии и стимулируя β -окисление путем активации PPAR- α . При этом суммарная скорость окисления жирных кислот снижается. В ранее проведенных нами исследованиях также отмечалось статистически значимое влияние мельдония при его использовании в лечении пациентов с СД 2 типа на показатели липидного обмена [17, 52].

Обращает на себя внимание, что положительная динамика метаболических показателей в группе пациентов с ХСН и ДАКН, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН 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 ТР ($r=-0,52$, $p<0,05$), а также коэффициентом 30:15 (MxRMn) ($r=-0,55$, $p<0,05$).

Синдром окислительного стресса играет важную роль в формировании поражений органов – мишеней у пациентов с ХСН и СД 2 типа, поэтому в рамках проведенного исследования проводилась оценка антиоксиданного эффекта мельдония у этой категории пациентов в ходе 12-ти недельной терапии. Более того, в эксперименте продемонстрировано достоверное снижение продуктов перекисного окисления липидов и позитивное влияние на активность антиоксидантных ферментов при диабетической нейропатии. Мельдоний предотвращал снижение активности супероксиддисмутазы и повышение содержания малонового диальдегида в коре головного мозга диабетических крыс, нормализовывал активность щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, оказывая протективное действие на состояние микрососудов и процессы энергетического метаболизма нейронов коры головного мозга [231]. Несколько клинических исследований были по-

священы изучению влияния мельдония на проявления диабетической сенсомоторной невропатии. Так, при добавлении мельдония в дозе 1 г в сутки к базисной терапии диабета и α -липолиевой кислоте в течение трех месяцев, констатировали благоприятное влияние Милдроната на течение диабетической невропатии. Кроме того, достоверно снижался уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а уровень супероксиддисмутазы повышался, свидетельствуя об антиоксидативном действии мельдония [19, 52].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о наличии статистически значимого влияния мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии пациентов с диабетической кардиальной нейропатией на показатели, отражающие состояние АОС. 12-ти недельная терапия мельдонием больных ХСН с СД 2 типа и ДАКН сопровождалась достоверным снижением уровня ДК, первичного продукта ПОЛ на $\Delta\% = -34,7\%$ vs $-15,5$ в контрольной группе, различия между группами были статистически значимы (все при $p < 0,05$). Уровень МДА, конечного продукта перекисного окисления липидов, снизился у обследуемых пациентов обеих групп после проведенной 12 – ти недельной базисной терапии. Однако статистически значимое снижение этого показателя как по сравнению с исходными показателями, так и между группами отмечено только в основной группе пациентов ($\Delta\% -21,5\%$ vs $\Delta\% -13,1\%$, в основной и контрольной группах соответственно, $p < 0,05$).

По результатам нашего 12- ти недельного исследования, отмечалось достоверное положительное влияние терапии мельдонием на показатели, отражающие состояние антиоксидантной системы. Выявлено статистически значимое повышение активности каталазы эритроцитов на $10,9\%$ ($p < 0,05$) в группе пациентов принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН, тогда как активность этого фермента в контрольной группе увеличилась лишь на $2,7\%$ ($p > 0,05$)

В обеих группах пациентов в конце 12 ти недельной терапии отмечено повышение активности антиоксидантного фермента СОД. В основной группе

дополнительно принимавших мельдоний уровень СОД статистически значительно увеличился на 30,56%, а в контрольной группе на 8,63%, при $p < 0,05$. Различия между группами были статистически значимыми. Величение уровня СОД эритроцитов, у.е./мкл по окончании терапии отмечено в обеих группах обследуемых больных (21,7% vs 11,4 %). Однако статистически значимо только в группе больных, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ХСН и диабетической кардиальной нейропатией, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии в исходе 12-ти недельной терапии отмечались корреляционные взаимосвязи между улучшением показателей оксидантно – антиоксидантного статуса и результатами функциональных проб, отражающих АКН и параметрами ВРС. Так уменьшение уровня ДК отрицательно коррелировало с пробой Вальсальвы ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Выявлены отрицательные достоверные корреляции между содержанием МДА в плазме крови и пробами «соотношение 30:15» ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и «вариации ЧСС» ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Повышение фермента СОД эритроцитов умеренно прямо коррелировало с результатом пробы Вальсальвы ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и «АД при изотонической мышечной нагрузке» ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а также обратно взаимодействовало с пробой Шелонга ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Прослеживалась прямая взаимосвязь между SDNN (мс) с КТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,30$, $p < 0,05$), индекса централизации IC с уровнем МДА ($r = 0,37$, $p < 0,05$), КТ ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = -0,32$, $p < 0,05$). По окончании курса лечения, в основной группе, выявлены достоверные взаимодействия между ДК ($r = -0,33$, $p < 0,05$), МДА ($r = -0,38$, $p < 0,05$) и значением ортопробы (SIстоя/SIлежа), также между КТ и показателями вегетативной реактивности ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Обнаружена отрицательная умеренная взаимосвязь между общей мощностью спектра TP и ДК ($r = -0,43$, $p < 0,05$) и уровнем КТ ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Уровень LF положительно коррелировали с ДК ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и МДА ($r = 0,42$, $p < 0,05$), а HF умеренно отрицательно коррелировал с ДК ($r = -$

0,32, $p < 0,05$) и МДА ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а также со значениями КТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,32$, $p < 0,05$). Коэффициент LF/HF к концу наблюдения у пациентов 1-ой группы, значимо коррелировал с ДК ($r = 0,34$, $p < 0,05$), а также был взаимосвязан с уровнем каталазы ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = -0,35$, $p < 0,05$). В динамике была выявлена статистически значимая корреляция коэффициента 30:15 (MxRMn), как результата ортостатической пробы, с уровнем каталазы ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и СОД эритроцитов ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Метаболические нарушения при оксидативном стрессе (активация полиолового пути, нарушение обмена свободных жирных кислот, развитие гипертриглицеридемии, дисфункция эндотелия) непосредственно влияют на состояние сердечной мышцы, приводя к возникновению «метаболического ремоделирования» миокарда и нарушению функции левого желудочка [159]. В связи с этим важно, что в конце периода наблюдения в группе пациентов, дополнительно к базисной терапии получавших мельдоний, установились корреляционные взаимосвязи между уровнем ферментов ПОЛ-АОС, показателями ЭХО КГ и ЭКГ. Так выявлены прямые значимые взаимосвязи между ФВ с СОД эр. ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ДК с QTс ($r = 0,41$, $p < 0,05$), между Е/А и СОД эр. ($r = 0,31$, $p < 0,05$), а также взаимозависимости между ФВ и МДА ($r = -0,34$, $p < 0,05$), а также СОД эр. ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и дисперсией QTс.

По данным литературы оксидативный стресс и ИР у больных с СД являются взаимоотягощающими реципрокными состояниями [121]. По окончании 12 – ти недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии в основной группе отмечены корреляции между повышением уровня СОД эр. ($r = -0,57$, $p < 0,05$) и снижением индекса НОМА.

Обращает на себя внимание, что в основной группе в конце 12-ти недельной терапии была отмечена достоверная корреляция между снижением уровня триглицеридов крови и МДА ($r = 0,30$, $p < 0,05$), СОД эр. ($r = -0,34$, $p < 0,05$), а также между ЛПВП и МДА ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Антиоксидантный эффект мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН и АКН сопровождался улучшением функционального состояния почек, о чем свидетельствует появление корреляционных взаимосвязей между повышением активности показателями КТ эр. ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и СОД эр. у.е. ($r = 0,28$, $p < 0,05$) и увеличением СКФ мл/мин.

Таким образом, данные проведенного II этапа исследования свидетельствуют о возможности дополнительного патогенетически оправданного использования препарата цитопротекторного действия - парциального ингибитора окисления свободных жирных кислот мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и ДАКН, что сопровождается дополнительными клиническими, органопротективными эффектами и опосредовано его способностью влиять на выраженность симпатической дисрегуляции, метаболические показатели, характеризующие углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность.

Показано улучшение клинического статуса пациентов с ХСН и СД 2 типа, увеличение толерантности к физической нагрузке по данным оценки ТШХ. Прием мельдония способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. По окончании периода исследования наблюдалось уменьшение ФК тяжести ХСН группе больных, принимающих мельдоний. 12-недельная терапия привела к статистически значимому уменьшению среднего балла ШОКС в основной группе по сравнению с контрольной.

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 окончании периода исследования в обеих группах отмечалось снижение ИММ ЛЖ, однако статистически значимо только в основной группе больных. К концу 12-ти недельной комбинированной терапии ХСН с вклю-

чением мельдония отмечено снижение количества больных с ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ в основной группе.

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 уменьшения числа лиц со 2 стадией ДД на 7,1 % и исчезновение пациентов с рестриктивным типом заполнения ЛЖ. В контрольной группе число больных с 3 стадией ДД увеличилось до 10%.

Отмечено положительное влияние мельдония в составе 12 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на показатели вегетативной регуляции сердца по данным оценки показателей вариабельности сердечного ритма.

В основной группе больных, дополнительно получавшей терапию мельдонием, динамика функции почек, отразилась статистически значимым снижением альбуминурии.

Отмечено положительное влияние мельдония в составе 12 – ти недельной комбинированной терапии ХСН у больных с ДАКН на метаболические показатели: уровень глюкозы крови натощак, достоверное снижение уровня ТГ. 12-тинедельная терапия мельдонием больных ХСН с СД 2 типа и ДАКН сопровождалась достоверным снижением процессов перекисного окисления липидов (по данным оценки содержания ДК и МДА в сыворотке крови).

По результатам нашего 12-ти недельного исследования выявлено статистически значимое повышение активности каталазы эритроцитов и супероксиддисмутазы в основной группе пациентов, 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 значимо 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамкин, Д.В. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлекс-торных 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. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.- Москва.- 2013.- 118 с.
3. Аметов, А.С. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский // Сахарный диабет. - 2008. - № 1. - С. 40–44.
4. Бабунц, И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – Ставрополь : Принтмастер, 2002. – 112 с.
5. Балаболкин, М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа / М.И.Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология. - 2004. - №7. – С. 90-97.
6. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев //М. – Медиа Медика. – 2000. – 266 с.
7. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - Т. 3, №1. - 2002. - С. 7-11.
8. 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.
9. Беленкова, С.В. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни при лечении больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом : автореф. дис. ... к.м.н / С.В. Беленкова. - Волгоград, 2009. - 30 с.
10. Беленкова, С.В. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / С.В. Беленкова, М.Е. Стаценко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009, 8(6) - С.37. / Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы. - М. - 2009.
11. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность.- 2004.- Т.5, №1. - С. 4–7.
12. Бондарь, И.А. Роль инсулинорезистентности в развитии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных са-

- харным диабетом 2 типа / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №1. - С. 13-16.
13. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (по материалам XIX-XXII конгрессов европейского общества кардиологов) / О.Б. Степура [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2001. - №2. - С. 59-61.
 14. Веверис, М.М. Исследование антиаритмической активности милдроната /М.М. Веверис, Х.З. Цируле //Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – Рига: Зинатне. - 1991. - № 19. –С.23- 29.
 15. Власова, А.В. Качество жизни и факторы, его определяющие, у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда / А.В. Власова, Н.П. Лямина // Журнал Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3. - №5. - С. 226-228.
 16. Влияние длительной терапии карведилолом и бисопролом на показатели вариабельности ритма сердца у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. / М.Е. Стаценко [и др.] // Тезисы докладов XIII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство». - М., 2006. - С. 461.
 17. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом типа 2 / Л.В. Полетаева [и др.] // Национальный конгресс терапевтов 2008 г. : тезисы докладов / Москва, - 2008. - 196 с.
 18. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса / М.Е. Стаценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2010. - №2(82). - С. 45-51.
 19. Влияние милдроната на показатели оксидантного стресса у больных сахарным диабетом 2го типа диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатией / М.Е. Стаценко [и др.] // Терапевтический архив. - 2008. - №10. - С. 27-30.
 20. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования [Электронный ресурс] / В. Дзерве [и др.] // Украинский кардиологический журнал. - 2005. - № 6. - Режим доступа: <http://www.mildronate.ru/mce/uploads/publikacii/20058.pdf>
 21. Влияние милдроната на состояние центральной нервной системы у студентов с признаками синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью / О.В. Попова [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. - 2010. - №6. - С. 105-112.
 22. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда / В.А. Люсов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – 1991. - №19. – С.153–158.

23. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2 типа / В.Ю. Мареев [и др.] // Терапевтический архив. - 2009. - №9. - С. 52-57.
24. Возможность применения милдроната в лечении больных с диабетической периферической сенсомоторной нейропатией / М.Е. Стаценко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2009. - №1(29). - С. 39-42.
25. 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.
26. Гордеев, И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г. Гордеев, Е.Е. Лучинкина, 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. - С. 54-58.
28. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва : Универсум Паблишинг, 2000. - 245 с.
29. Дзерве, В.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований / В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиньш. - Рига, 2013. - 75 с.
30. Диабетическая нефропатия и изменения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Л.В. Казакова [и др.] // Сахарный диабет. - 2009. - №3. - С. 43-48.
31. Диабетическая нефропатия: диагностика, лечение и профилактика с позиции доказательной медицины / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Избранные лекции учёных ВолГМУ с аспектами доказательной медицины. - Волгоград, 2008. - С. 28-40.
32. 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.
33. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и ВНОК (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7. - №6. - 32 с.
34. Диагностика и лечение стабильной стенокардии / Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №7(6), Приложение 4.

35. Драпкина, О.М. Новые способы оптимизации противоишемической терапии / О.М. Драпкина, Е.И. Козлова // Российский кардиологический журнал. - 2010. - №1. - С. 82-84.
36. Евтерева, Е.Д. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом: автореф. дис. ... к.м.н. / Е.Д. Евтерева. - Волгоград, 2012. - С. 56-58.
37. 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.
38. Ибатов, А. Д. Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией / А.Д. Ибатов // Рос.кардиол.журн. - 2004. - №1. - С. 13-18.
39. 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 // Кардиология СНГ. - 2006. - №4. - С. 267-270.
40. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гилеревский [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2001. - №3. - С. 58-72.
41. Исследование эндотелио- и кардипротективных свойств препарата «Кардионат» при моделировании L - Name – индуцированного дефицита оксида азота / М.В. Корокин, Е.В. Артющкова, М. В. Покровский [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2007. №3. - С.5-9.
42. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» на ADMA – подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы /Е.В. Артющкова, М.В. Покровский, М.В Корокин [и др.] //International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). - 2009. - Т.11, № 1. - С. 66-67.
43. К вопросам диагностики и лечения диабетической автономной нейропатии / Х.М Торшхоева [и др.] // Лечащий врач. - 2005. - № 5
44. Калвиньш, И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. – Рига, 2002. - 39 с.
45. 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.
46. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / М.В. Шестакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51. - №3. - С. 11-17.

47. 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.
48. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Р.А. Либис [и др.] // Рус. мед. журн. - 1999. - №2. - С. 84-87.
49. Кашин, Р.Ю. Модуляция сократительных ответов гладких мышц почечной артерии коровы на адренергические, холинергические и деполяризующие воздействия / Р.Ю. Кашин, А.Д. Ноздрачев, В.И. Циркин // Вестн. СПб. Университета. - 2010. - Сер. 3. - N1. - С. 55–71.
50. 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.
51. 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.
52. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) невропатии / М.Е. Стаценко [и др.] // Клин мед. - 2008. - №86(9). - С. 67-71.
53. Кошелева, Н. А. Прогностическое значение показателей variability сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью (трехлетнее наблюдение) / Н. А. Кошелева // Саратовский научно-медицинский журнал. - Саратов, 2011. - Т. 7. - № 4. - С. 846-850.
54. 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.
55. Кузьмин, О.Б. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. - М.: Мед., 2003. - 152с.
56. Люсов, В.А. Влияние Милдроната на электрическую стабильность миокарда / В.А. Люсов, В.И. Савчук, В.А. Дудаев // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. - 1991. - вып. 19. - С. 153-158.
57. Мазур, Н. А. Постинфарктное ремоделирование левого предсердия и левого желудочка: влияние длительного лечения -блокаторами и иАПФ / Н. А. Мазур, В.В. Викентьев // Терапевтический Архив. - 2001. - № 2(29). - С. 34.
58. Мареев, В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году / В.Ю. Мареев // Журнал Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 5. - № 1. - С. 25-31.

59. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (анализ «коротких» записей) / Р.М. Баевский, [и др.] // М., 2001. – 48 с.
60. Милдронат кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - №11(1). - С. 96–103.
61. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М.Михайлов // Иваново. - 2002. - 290с.
62. Михин, В. П. Эффективность Милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда/ В.П. Михин, О.Н. Кольцова // Кардиология. - 2012. - Т1. - №2. - С. 57-61.
63. Михин, В.П. Цитопротекция в кардиологии: итоги и перспективы / В.П. Михин // Архивъ внутренней медицины. - 2014. - №2(16). - С. 33-40.
64. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / Сердечная недостаточность. - 2013. Т. 14. - №7 (81). - С. 379-472.
65. Недогода, С.В. Диагностика и лечение диабетической кардионейропатии / С.В. Недогода, И.О. Капустин // Лекарственный вестник. - 2005. - №4. - С. 81-86.
66. Олейников, В.Э. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторировании ЭКГ / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, Е.В. Душина // Российский кардиологический журнал. - 2015. - №3. - С. 108-116.
67. Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обменов, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко [и др.] //Журнал сердечная недостаточность. - 2010. - №4. - С. 206-212.
68. Патент на изобретение № 2402325 «Способ лечения нейрососудистых осложнений сахарного диабета» / М.Е. Стаценко, А.Ф.Апухтин, Л.В. Полетаева; заявитель и патентообладатель Волгоградский государственный медицинский университет. - 2010. - 4 с.
69. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 3. - С. 116-120.
70. Полетаева, Л. В. Оптимизация фармакотерапии и нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа : дис. ... к.м.н. : 14.00.25 / Л.В. Полетаева. - Волгоград, 2009. - 59 - 60 с.
71. Поражение органов – мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа: есть ли особенности? / М.Е.Стаценко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - №1(49). - С. 12-16.

72. 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.
73. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2го типа / М.Е. Стаценко [и др.] // *Клин. мед.* - 2007. - №7. - С. 39-42.
74. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Г.Н. Арборишвили, Я.А. Орлова, В.Ю. Мареев, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2005. -Т.4. - №4. - прил. 361.
75. Распространенность поражения почек у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Г.П. Арутюнов [и др.] // *Клиническая нефрология*. - 2014. - № 6. - С. 23-27.
76. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / Ф.Т. Агеев [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2006. - Т. 7, вып. 1. - С. 112–115. .
77. Рациональная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН (РЭМБО – СД ХСН) : сравнительный анализ исходных данных / В.Ю. Мареев [и др.] // *Сердечная недостаточность*. 2007. – Т.8. - № 5 (43). - С. 212-222.
78. Роль раннего ремоделирования левого желудочка в формировании хронической недостаточности у больных острым передним инфарктом миокарда / В.П. Лупанов [и др.] // *Журнал Сердечная недостаточность*. - 2003. - Т.4. - №3. - С.130 – 133.
79. 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.
80. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев [и др.] // *Русский медицинский журнал*. - 2000. - №15. - С. 622-626.
81. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек - стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации, разработанные Российским кардиологическим обществом, Научным обществом нефрологов России, Национальным обществом по изучению атеросклероза // 2014. - Российский кардиологический журнал. - №8(112) - 37 с.
82. Соколовская, Е.Е Милдронат при сахарном диабете: обзор экспериментальных и клинических исследований / Е.Е. Соколовская, И.Я. Кальвинш. - Рига. - 2013. - 40 с.
83. Сологуб, Т.В. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) : Учебное пособие

- для врачей / Т.В. Сологуб. - М. : Издательство "Академия Естествознания", 2008. - 142 с.
84. 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.
 85. Стаценко, М.Е. Новый способ лечения автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Беленкова // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. - 2010. - № 1. - С. 36-39.
 86. Сторожук, П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роля в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П.Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. - 2003. - №3. - С. 8–13.
 87. Стронгин, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Кардиология. - №2. - 2005. - С. 33—36.
 88. Сыволап, В.Д. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма у больных Q инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией / В.Д. Сыволап, Е.В. Назаренко // Буковинський медичний вісник. - 2006. - № 10(4). - С. 168-170.
 89. Терещенко, С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и её роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия // Сердечная недостаточность. - 2000. - №2. - С. 61-65.
 90. Терещенко, С.Н. Современные аспекты кардио-ренального синдрома / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, М.Н. Рябинина // Журнал Сердечная недостаточность. - 2008. - № 9(5). - С. 226-229.
 91. Ткачева, О.Н. Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей / О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин. - Москва: ГОЭТАР - Медиа, 2009 - 176 с.
 92. Триметазидин и милдронат как бета2-адреносенсибилизаторы прямого действия (экспериментальные доказательства) / В.И. Циркин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2002. - №1. - С. 45-52.
 93. Туркина, С.В. Клинико-патогенетические особенности и возможности терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с нарушениями углеводного обмена : автореф. дис. ... д.м.н. / С.В. Туркина. - Волгоград, 2014. - 48 с.
 94. Тюриков, П.Ю. Кардиопротективное действие метаболического препарата Милдронат / П.Ю. Тюриков, О.Н. Зуева, В.Г. Шарова // Успехи современного естествознания. - 2004. - №10. - С. 131-132.
 95. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И. В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность: / ГЭОТАР-Медиа. - М., 2010. – С. 7–77.

96. 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.
97. Хромцова, О. М. Вариабельность сердечного ритма и структурно-функциональное состояние левого желудочка при гипертонической болезни / О. М. Хромцова // Саратовский научно – медицинский журнал. - 2010. - №3 (6). - С. 600-605.
98. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности клинического течения / С.П. Кудинова [и др.] // Кремлевская медицина. - 2009. - № 4. - С. 45-50.
99. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б.Шиллер, М.А.Осипов - М.: Практика, 2005. - 344 с.
100. Шилов, А.М. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала : методические рекомендации / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санодзе ; М., 2001. – 28 с.
101. Шилов, А.М. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала : методические рекомендации / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санодзе. - М., 2001. – 28 с.
102. Эттингер, О.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: современные представления / О.А. Эттингер // Фарматека. - 2012. - №16. - С. 80-85.
103. Эффективность использования Милдроната в терапии фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / С.К. Кононов [и др.] // Современные технологии в медицине/ - 2011/ - №3. - С. 54-78.
104. Эффективность милдроната в лечении диабетической ретинопатии / Т.К. Ботабекова [и др.] // Медицина. - 2004. - №2. - С. 69-71.
105. Эффективность применения Кардионата и Предуктала МВ для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, ста-бильной 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.
106. Эффективность применения милдроната при диабетическом повреждении головного мозга / Е.Р. Баранцевич [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. Академика Павлова. - 2000. - №7(3). - С. 1-3.
107. Явелов, И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И.С Явелов // Сердце. - 2006. - № 1. - С. 18-23.
108. 3rd International Congress on Prediabetes and metabolic syndrome, Nice, France, 2009. Mildronate improves glucose and lipid metabolism in strepto-

- zotocin diabetic rats / J. Sokolovska [et al.] // Journal of Diabetes. - 2011. - №1. - Suppl. 1.
109. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» / V. Dzerve [et al.] // Medicina. - Kaunas. - 2011. - №47(10). - P. 544–551.
 110. Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus / M.K. Piya [et al.] // Metabolism . – 2011. – V.60, № 8. – P.1115-1521.
 111. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina / R.J. Gibbons [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - №33. - P. 2092–2197.
 112. An, D. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy / D. An, B. Rodrigues // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2006. - № 291. - P.1489–1506.
 113. Antianginal efficacy of ranolazine when added to maximal treatment with convensional therapy: the efficacy of ranolazine in chronic angina trial [Электронный ресурс] / P.H. Stone [et al.] // Circulation. - 2005. - doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.597500. - Режим доступа: <http://circ.ahajournals.org/content/113/20/2462.full.html>
 114. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats / E. Liepinsh [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2011. - №658. - P.277-283.
 115. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina / B.R. Chaitman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - №43. - P.1375-1382.
 116. Arnold, J.M. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Pre-vention Evaluation (HOPE) Study / J.M.Arnold, S.Yusuf, J.Young et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. - № 9. – P. 1284-1290
 117. Aronson, D. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure / D. Aronson, M.A. Mittleman, A..J. Burger // Am J Cardiol. - 2004. - №93(1). - P. 59-63.
 118. Association between Cardiac Autonomic Function, Oxidative Stress and Inflammatory Response in Impaired Fasting Glucose Subjects: Cross-Sectional Study [Электронный ресурс] / R. Thiyagarajan [et al.] // PLoS ONE 7(7). - e41889. - doi:10.1371/journal.pone.0041889. - Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041889>
 119. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients / M. Nishimura [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2004. - № 19 (10). – C. 2532-2538.
 120. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes / J. W. Sacre [et al.] // J Am Coll Cardiology. - 2010. - №3. - P. 1207-1215.

121. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs [et al.] // *Diabetes Care*. - 2007. - №30(10). - P. 2529-2535.
122. 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.
123. Balcioğlu, A.S. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment / A. S. Balcioğlu, H. Müderrisoğlu // *World J Diabetes*. - 2015. - №156(1). - P. 80-91.
124. Baliga, V. Review article: Diabetes mellitus and heart failure — an overview of epidemiology and management / V. Baliga // *Diabetes and Vascular Disease Research*. - 2009. - №6(3). - P. 164-171.
125. Beneficial effect of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts / T. Kirimoto [et al.] // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* - 1996. - №331(2). - P. 163-178.
126. Beneficial effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction / Y. Hayashi [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - №395(3). - P. 217-224.
127. 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. - P.1626–1631.
128. Beuers, U. Control of ketogenesis in the perfused rat liver by the sympathetic innervation / U. Beuers, K.Beckh, K. Jungermann // *Eur. J. Biochem.* - 1986. - №158. - P. 19-24.
129. Beyar, R. Left ventricular mechanics related to the local distribution of oxygen demand throughout the wall / R. Beyar, S. Sideman // *Circ. Res.* - 1986. - №58. - P.664-677.
130. Burgess, S. 27 Heart Rate Control in High Risk Heart Failure Patients [Электронный ресурс] / S. Burgess, L. Cornthwait // *Heart*. - 2015. - doi:10.1136/heartjnl-2015-308066.27. - Режим доступа: http://heart.bmj.com/content/101/Suppl_4/A15.1
131. Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Mediates Glucose Toxicity-Induced Cardiomyocyte Contractile Dysfunction / Z. Rong-Huai [et al.] // *Experimental Diabetes Research Volume*. - 2012. - Article ID 829758. - 11 pages.
132. Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study / A.A. Tahrani [et al.] // *Diabetologia*. - 2014. - №57(6). - P. 1249-1256.
133. 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. - № 299(3). - P. 643–653.

134. Cardiac structure and function in the obese: a cardiovascular magnetic resonance imaging study / P.G. Danias [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2003. – Vol. 5. – P. 431-438.
135. Cardioprotective effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on cardiac dysfunction induced by ischemia/reperfusion in isolated rat hearts / Y.Hayashi [et al.] // Pharmacology. - 2000. - №61(4). - P. 238-243.
136. Cardioprotective effects of ranolazine (RS-43285) in the isolated perfused rabbit heart / M.R. Gralinski [et al.] // Cardiovasc Res. - 1994. - №28. - P.1231–1237.
137. Cardioprotective profile of MET-88, an inhibitor of carnitine synthesis, and insulin during hypoxia in isolated perfused rat hearts / N. Asaka [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. - 1998. - №12(2). - P. 158-163.
138. Cardiorenal syndrome / C.Ronco [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – V. 52. - №19. – P.1527–1539.
139. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography / W.Dinh [et al.] // Diabet Med. - 2011. - №28(3). - P. 311-318.
140. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic kidney diseases / L. Thapa [et al.] // J. Nepal. Med. Assoc. - 2010. - №49(178). - P. 121-128.
141. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Context of Other Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review / A. Oususanu [et al.] // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. - 2013. - Article ID 507216. - 8 pages.
142. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone [et al.] // Diabetes Metab Res Rev 2011. - №27. - P. 639–653.
143. Carreno, F.R. Liver denervation affects hepatocyte mitochondrial fatty acid transport capacity / F.R. Carreno, M.C.Seelaender // Cell Biochem. Funct. - 2004. - №22. - P.9-17.
144. Combination assessment of ranolazine in stable angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomised controlled trial / B.R.Chaitman [et al.] // JAMA. - 2004. - №291. - P. 309-316.
145. Co-morbidity but not dysglycaemia reduces quality of life in patients with type-2 diabetes treated with oral mono- or dual combination therapy – an analysis of the DiaRegis registry / J. Wasem [et al.] // Cardiovascular Diabetology. - 2013. - №12. - P. 47 -55.
146. Concomitant Diabetes Mellitus and Heart Failure [Электронный ресурс] / A.D. Cas [et al.] // Current Problems in Cardiology. - 2014. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002>

147. Correction of glycaemia and GLUT1 level by mildronate in rat streptozotocin diabetes mellitus model / J. Sokolovska [et al.] // *Cell. Biochem. Funct.* - 2011. - №29. - P. 55-63.
148. Cosson, S. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? / S. Cosson, J.P. Kevorkian // *Diabetes Metab.* - 2003. - №29. - P. 455-466.
149. Davey, P.P. Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates / P.P. Davey, C. Barlow, G. Hart // *Clin Sci.* - 2000. - №98(5). - P. 603-610.
150. Davì, G. Lipid peroxidation in diabetes mellitus / G. Davì, A. Falco, C. Patrono // *Antioxid Redox Signal.* - 2005. - 7(1-2). - P. 256-268.
151. 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.
152. Diabetic autonomic neuropathy: A Review / A.I. Vinik [et al.] // *Diabetes Care.* - 2003. - №26(5). - P. 1553-1579.
153. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart / P.K. Batiprolu [et al.] // *Life Sci.* - 2013. - №92(11). - P. 609-615.
154. Diabetic Neuropathies, a statement by the American Diabetes Association / J.M. Boulton [et al.] // *Diabetes Care.* - 2005. - №28(4). - P. 956-962.
155. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial / B.L. Wilkoff [et al.] // *JAMA.* - 2002. - №288. - P. 3115-3123.
156. Early Autonomic Dysfunction in Glucose-Tolerant but Insulin-Resistant Offspring of Type 2 Diabetic Patients / S. Frontoni [et al.] // *Hypertension.* - 2003. - №41. - P. 1223-1227.
157. Early detection of chronic kidney disease: epidemiological data on renal dysfunction / M. Cirillo [et al.] // *G Ital Nefrol.* - 2008. - № 25(6). - P. 690-693.
158. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle / T.D. Karamitsos [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - №114(2). - P. 218-223.
159. Effects of Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease on the Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure: A Retrospective Analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention Trial / R. Sandeep [et al.] // *Am. Heart. J.* - 2004. - №148(5). - P. 883-888.
160. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 Diabetes and heart failure / I.S. Thrainsdottir [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2004. - №44(1). - P. 101-108.

161. Egan, B.M. Insulin resistance and the sympathetic nervous system / B.M. Egan // *Curr. Hypertens Rep.* - 2003. - №5(3). - P.247-254.
162. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer [et al.] // *Circulation.* - 2001. - №104. - P.263—268.
163. Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells / T. Honjo [et al.] // *Endothelium.* - 2008. - №15(3). - P. 137-141.
164. Ewing, D.J. Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes and Heart Disease. Jarret R.J., Ed. /Amsterdam, the Netherlands, Elsevier, 1984. - P. 99–132.
165. Ewing, D.J. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, B.F. Clarke // *BMJ.* - 1982. - №285. – P.916-918.
166. Ewing, D.J. The natural history of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, I.W. Campbell, B.F. Clark // *Q. J. Med.* - 1980. - №49. - P. 95–108.
167. Fang, Z.Y. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications / Z. Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick // *Endocrine Reviews.* - 2004. – V. 25, №4. – P. 543-567.
168. Francis, G.S. Pathophysiology of Congestive Heart Failure / G.S Francis, W.H. Tang Wilson // *Rev. Cardiovasc. Med.* - 2003. - suppl. 4. - P.14–20.
169. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circulation Research.* - 2010. - Vol. 107. - № 9. - P. 1058–1070.
170. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure / N. Suskin [et al.] // *Eur Heart J.* - 2000. - №21. - P. 1368–1375.
171. Godwin, T.C. Anti-ischaemic Therapy in Diabetes: Focus on Trimetazidine / T.C. Godwin // *Drug Review.* - 2006. - Vol.11. - №10. - P. 28-29.
172. Haffner, S.M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk / S.M. Haffner // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2003. - №61. - Suppl. 1. - P.9–18.
173. Hale, S.L. Ranolazine, an inhibitor of the late sodium channel current, reduces postischemic myocardial dysfunction in the rabbit / S.L. Hale., R.A. Kloner // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2006. - №11. - P.249–255.
174. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update: A Report From The American Heart Association / D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation.* - 2015. – №131(4). – P. 29-322.
175. Heart failure and health related quality of life / R. Coelho [et al.] // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health.* - 2005. - №1. - P. 19-26.
176. Heart Rate Variability Is a Predictor of Mortality in Chronic Kidney Disease: A Report from the CRIC Study / P.E. Drawz [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 2013. - №38. - P.517–528.
177. 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.

178. Hogg, K. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function / K. Hogg, J. McMurray // *Prog Cardiovasc Dis.* - 2005. - N 47. – P. 357-366.
179. Hwang, E.S. Biomarkers for oxidative stress status of DNA, lipids, proteins in vitro and in vivo cancer research / E.S. Hwang, G.H. Kim // *Toxicology.* - 2007. - №229. - P. 1–10.
180. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes / D. J Ewing [et al.] // *BMJ.* 1978. - №1. – P. 145-147.
181. Impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with congestive heart failure / B. Fujita [et al.] // *Qual Life Res.* - 2012. - №21(7). - P. 1171-1176.
182. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure / A.D.Cas [et al.] // *JCHF.* - 2015. - №3(2). - P136-145.
183. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study / M.K. Rutter [et al.] // *Circulation.* - 2003. - №107. - P. 448–454.
184. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study / A. Flaa [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental.* - 2008. - Vol. 57. - №10. - P. 1422–1427.
185. Influence of cardioprotective and antidiabetic drugs on GLUT4 expression in skeletal muscle and heart of diabetic rats : 70th. Scientific conference of University of Latvia / J. Sokolovska [et al.] ; University of Latvia. - Riga. : «Abstract Book», 2012. - 81 p.
186. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / B.H. Greenberg [et al.] // *Am. Heart J.* - 2007. - №154(2). - P. 1-8.
187. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina / N.P Kutishenko [et al.] // *Rational Pharmacother. Cardiol.* - 2005. - №2. - P. 37-42.
188. Influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model / J. Sokolovska [et al.] // *Biomedical Chemistry.* - 2011. - №57. - P. 490-500.
189. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later / J. Ärnlöv [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005. - № 15. - P. 242–249.
190. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? / B. Bravenboer [et al.] // *Diabetes Care.* — 1993. №16. - P. 1249-1253.
191. Jableka, A. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in Elderly Women Suffering from Chronic Heart Failure with or Without Type 2 Diabetes / A. Jableka, G. Kubiak, E. Nowalany-Kozielska // *J. Womens Health Issues Care.* - 2014. - №3(2). - P. 6.

192. Karnib, H.H. Cardiorenal Syndrome Type-5: The Case of Diabetes Mellitus and the Effect of Nephropathy on the Cardiovascular Outcome / H.H. Karnib // JCMD. - 2011. - №2(2). - P. 50-55.
193. Karnib, H.H. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus / H.H. Karnib, F.N. Ziyadeh // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2010. - V.89. - №3. - P. 201–208.
194. Kempler, P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / P. Kempler ; ed. by P. Kempler ; Budapest : Springer, 2002. - 208 p.
195. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats / D.M. Hasselbaink [et al.] // Biochem J. - 2003. - №371. - P.753–760.
196. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney inter. - 2013. - № 3(1). - P. 1-150.
197. Kumar, M.R. Ranolazine: A novel partial inhibitor of fatty acid oxidation for angina / M.R. Kumar, S. Sandhiya // Indian J. Pharmacol. - 2006. - №38. - P.302-304.
198. Kumhar, M.R. Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes / M.R. Kumhar, T.D. Agarwal, V.B. Singh // Indian Heart J. - 2000. - №52(4). - P. 421-426.
199. Left ventricle diastolic dysfunction in diabetes: an update / C.M. Freire [et al.] // Arq Bras Endocrinol Metabol. - 2007. - №51(2). - P. 168-75.
200. Left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients according to renal function / D.A. Blanchet [et al.] // Diabetes Metab. - 2009. - №35(4). - P. 280-286.
201. 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. - № 26. - P. 1955-1960.
202. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community / G. Majunath [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2003. - № 41. - P. 47-55.
203. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts / B.C. Astor[et al.] // Kidney Int. - 2011. - № 11. - P. 1331-1340.
204. Mak, S. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts / S. Mak, G.E. Newton // Chest. - 2001. - №120. - P. 2035—2046.
205. 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.

206. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus: A Review / B.K. Tiwari [et al.] // Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomarkers. - 2013. - Article ID 378790. - 8 pages.
207. Marklund, S. L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung / S.L. Marklund // Biochem. J. - 1984. - №220. - P. 269-272.
208. Marzilli, M. Trimetazidine in the management of ischemic heart disease in a patient with diabetes mellitus and recurrent angina / M. Marzilli // Heart Metab. - 2008. - № 38. - P.31–33.
209. Masson, G.S. Autonomic dysfunction, sympathetic hyperactivity and the development of end-organ damage in hypertension: Multiple benefits of exercise training / G.S. Masson, L.C. Michelini // Heart Res Open J. - 2015. - №2(2). - P. 60-69.
210. Matel, D. Utility of QTc interval for the diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus / D. Matel, A.D. Chiochină, A. Stratone // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. - 2010. - №114(1). - P.282-286.
211. Mezzetti, A. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm / A. Mezzetti, F. Cipollone, F. Cuccurullo // Cardiovascular research. - 2000. - №47(3). - P. 475-488.
212. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study / R.M., Henry [et al.] // Kidney Int. – 2002. - № 62. – P. 1402-1407.
213. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart / E. Liepinsh [et al.] // Life Sci. - 2008. - №83(17-18). - P. 613-619
214. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (I st report) / V.Dzerve [et al.] // Seminars in Cardiology. - 2005. - №11(2). - P. 56-64.
215. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice / R. Vilskersts [et al.] // Pharmacology. - 2009. - №83(5). - P. 287-293. - doi: 10.1159/000210015.
216. Modulation of myocardial energy metabolism with mil-dronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure / I. Skarda [et al.] // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. – 2001. – Vol. 55. - №2-3. – P. 73-79.
217. Molnar, J. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twentyfour-hour assessment / J. Molnar, J. Rosental., J. Somberg // Am. J. Cardiol. - 1997. - №79. - P. 1190 – 1193.
218. Noncardiac Comorbidity Increases Preventable Hospitalizations and Mortality Among Medicare Beneficiaries With Chronic Heart Failure / J.B. Braunstein [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2003. - Vol. 42. - № 7. - P. 1226-1233.
219. Outcome of acute ST-segment elevation myocardial infarction in diabetics treated with fibrinolytic or combination reduced fibrinolytic therapy and

- platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: lessons from the GUSTO V trial / H.S. Gurm [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - №43(4). - P. 542-548.
220. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potentia Implications for Therapy / B. Olshansky [et al.] // Circulation. - 2008. №118. – P. 863-871.
221. Penumetcha, M. Nutraceuticals as Ligands of PPAR γ / M. Penumetcha, N. Santanam // NPPAR Res. - 2012. - doi: 10.1155/2012/858352.
222. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome / L. Han [et al.] // Diabetology & Metabolic Syndrome. - 2015. - №7. - P.14.
223. Phillips, J.K. Autonomic Dysfunction in Heart Failure and Renal Disease / J.K. Phillips // Front Physiol. - 2012. - №3. - P. 219.
224. 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, №3. – P.191-196.
225. Pop-Busui, R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. A clinical perspective / R. Pop-Busui // Diabetes Care. - 2010. - №33(2). - P. 434–441.
226. Post-necrotic left ventricular dysfunction in Diabetes Mellitus: Effects of trimetazidine / F. Cacciapuoti [et al.] // Int. J. Diabetes & Metabolism. - 2005. - №13. - P. 88-92.
227. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J.K. Boyer [et al.] // American Journal of Cardiology. - 2004. - №93(7). - P. 870-875.
228. Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction / S.H. Poulsen [et al.] // Cardiology. - 2001. - №95(4). – P. 190-197.
229. Prognostic significance of heart rate turbulence parameters in patients with chronic heart failure / D. C. Yin [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. - 2014. - №14. - P. 50-58.
230. Proposed antiischemic effects of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 / S. Hanna [et al.] // Cardiovasc. Drugs & Therapy. - 1999. - №13(3). - P.217-222.
231. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats / E. Liepinsh [et al.] // Br. J. Pharmacol. - 2009. - №157(8). - №1549-1556.
232. Protective effects of ranolazine on ventricular fibrillation induced by activation of the ATP-dependent potassium channel in the rabbit heart / M.R. Gralinski [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 1996. - №1. - P. 141–148.
233. Rector, T.S. Patient self-assessment of the ircongestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire / T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn // Heart Failure. - 1987. - №10. - P. 198-209.

234. Relationship Between Cardiovascular Autonomic (Dys)Function and Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus / D.N. Parchwani [et al.] // National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology. - 2012. - V. 2. - Issue 2. - P. 84 – 92.
235. Rodri'guez, L. Padial Cardiac Unit, Hospital Virgen de la Salu. Clinical benefits of trimetazidine in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus / L. Rodri'guez // Heart Metab. - 2009. - № 45. - P.26–29.
236. 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.
237. Ronco, C. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus / C. Ronco, H.H. Karnib, F.N. Ziyadeh // Diabetes Res Clin Pract. - 2010. - №89(3). - P. 201-208.
238. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease / E.A. Whitsel [et al.] // Eur Heart J. - 2001. - №22. - P. 165-173.
239. Rump, L.C. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? / L.C. Rump [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - № 15(11). - P. 1735-1738.
240. Salman, I.M. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review / I.M. Salman // Current Hypertension Reports. - 2015. - P. 17-59.
241. 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. Årnlöv [et al.] // Am. Heart J. - 2001. - №142. - P. 720–724.
242. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy / G. Fragasso [et al.] // Am. Heart J. - 2003. - № 18. - P.146.
243. 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.
244. Stanley, W.C. Mitochondrial dysfunction in heart failure: potential for therapeutic interventions? / W.C. Stanley, C.L. Hoppel // 2000. - №45. - P.805-806.
245. 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. - №295(5). - P.1439-1445.
246. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction / R. Pop-Busui [et al.] // J Am Coll Cardiology. - 2004. - № 44. - P. 2368–2374.
247. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome-causes, consequences and therapeutic implications / G. W. Lambert [et al.] // Pharmacology and Therapeutics. - 2010. - Vol. 126. - №2. - P. 159–172.

248. 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.
249. Teff, K.L. Visceral Nerves: Vagal and Sympathetic Innervation / K.L. Teff // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* - 2008. - №32. - P. 569–571.
250. Temporal dystrophic remodeling within the intrinsic cardiac nervous system of the streptozotocin-induced diabetic rat model / C. E Menard [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications.* - 2014. - №2. - P. 60-72.
251. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I / H. Szwed [et al.] // *Cardio-vasc. Drugs & Therapy* - 1999. - №13. - P.215–220.
252. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A ten-year follow-up study / Y. Jae-Seung [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* - 2015. - №108. - P. 31 - 37.
253. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis / R.E. Maser [et al.] // *Diabetes Care.* - 2003. - №26. - P. 1895-1901.
254. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study / I.S. Thrainsdottir [et al.] // *Diabetes Care.* - 2005. - №28. - P. 612–616.
255. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes / J.E. Jun [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* - 2015. - №14. - P.70-79.
256. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro-and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach / F. Folli [et al.] // *Current Diabetes Reviews.* - 2011. - Vol. 7. - №5. - P. 313–324.
257. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing [et al.] // *Diabetes Care.* - 1985. - №8. -P. 491-498.
258. Timmis, A.D. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes / A.D. Timmis, B.R. Chaitman, M. Crager // *Eur. Heart J.* - 2006. - №27. - P.42–48.
259. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebocontrolled study / G.M. Rasano [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2003. - №2. - P.16.
260. Tsutsui, H. Oxidative stress and heart failure / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2011. - №301(6). - P.2181-2190.
261. Twenty-year cardiovascular and all-cause mortality trends and changes in cardiovascular risk factors in Gubbio, Italy: the role of blood pressure changes / A. Menotti [et al.] // *J Hypertens.* - 2009. - №27(2). - P. 266-274.

262. Varonesckas, G. Autonomic heart rate control and JT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure / G. Varonesckas, D. Zemaityte // Eur. Heart J. - 1999. - suppl.20. - P. 201.
263. Vinik, A.I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I. Vinik, D. Ziegler // Circulation. - 2007. - №115. 387–397.
264. Vinik, A.I. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, T. Erbas // Cleve Clin J Med. — 2001. - №68. - P. 928-944.
265. Voulgari, C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C.Voulgari, D.Papadogiannis, N.Tentolouris // Vascular Health and Risk Managemen. - 2010. - №6. - P. 883–903.
266. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity // Report of the WHO consultation on obesity. - Geneva. - 1997.
267. Zhi, Y. F. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications / Y.F.Zhi, J.B. Prins, T. H. Marwick // Endocrine Reviews. - 2004. - №25(4). - P. 543-567.
268. Ziegler, D. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy / D. Ziegler, C.G. Sohr, J. Nourooz-Zadeh // Diabetes Care. - 2004. - №27(9). - №2178-2183.
269. Zile, M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic dysfunction / M.R. Zile, D.X. Brutsaert // Circulation. - 2002. - Vol.5. - P. 1387-1393.