

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Веклич Андрей Станиславович

**ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2
ТИПА: ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ**

специальность 3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Список сокращений | 6 |
| Введение | 11 |
| Глава 1. Обзор литературы | 20 |
| 1.1 Эпидемиология острой декомпенсации ХСН и СД 2 типа | 20 |
| 1.2 Патогенетические механизмы развития ОДСН при СД 2 типа и изменения вызванные ими | 23 |
| 1.3 Особенности течения ОДСН у больных СД 2 типа | 26 |
| 1.3.1. Портрет пациента с сочетанием ХСН и СД 2 типа. | 26 |
| 1.3.2. Поражение сердца при ОДСН и СД 2 типа. | 27 |
| 1.3.3. Поражение артерий при ХСН и СД 2 типа | 31 |
| 1.3.4. Поражение почек у пациентов ХСН и СД 2 типа. | 33 |
| 1.4. Вопросы анемии у пациентов с СД 2 типа и ХСН | 34 |
| 1.5. Вопросы контроля углеводного обмена при ОДСН и СД 2 типа (дискуссия о целевом уровне гликированного гемоглобина, выборе сахароснижающих препаратов при ОДСН) | 36 |
| 1.6. Выбор сахароснижающей терапии у пациентов с ОДСН и СД 2 типа. | 39 |
| 1.7. Проблемы лечения ОДСН при СД 2 типа | 45 |
| Глава 2. Методы исследования и объем наблюдений | 50 |
| 2.1. Дизайн исследования | 50 |
| 2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование | 51 |
| 2.3. Методы диагностики и методики применяемых лабораторных и инструментальных исследований | 60 |
| 2.3.1. Диагностика ОДСН | 60 |
| 2.3.2. Диагностика ХСН в анамнезе | 67 |

| | |
|--|----|
| 2.3.3. Методика верификации СД 2 типа в анамнезе | 69 |
| 2.3.4. Методика верификации хронической болезни почек | 69 |
| 2.3.5. Методика верификации анемии при ХСН и латентного железодефицита | 71 |
| 2.3.6. Дополнительные методы оценки функции почек | 72 |
| 2.3.7 Методы оценки функционального состояния артерий | 73 |
| 2.4. Статистическая обработка материала | 73 |
| ГЛАВА 3. Характеристика острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа | 77 |
| 3.1. Характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН на фоне СД 2 типа | 77 |
| 3.2. Оценка терапии ХСН и СД 2 типа до госпитализации | 80 |
| 3.3. Оценка клинического состояния больных ОДСН на фоне СД 2 типа | 83 |
| 3.4. Показатели, отражающие инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН, на фоне СД 2 типа | 86 |
| 3.5. Оценка основных лабораторных показателей у пациентов ОДСН на фоне СД 2 типа | 89 |
| 3.6. Оценка наличия анемии и латентного железодефицита у больных с ОДСН и СД 2 типа | 91 |
| 3.7. Особенности функционального состояния почек у больных с ОДСН на фоне СД 2 типа | 93 |
| 3.8. Особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ОДСН и СД 2 типа | 96 |
| 3.9. Оценка терапии ОДСН при госпитализации у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе | 97 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. Особенности течения острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа при развитии хронической болезни почек и анемии | 99 |
| 4.1. Особенности течения ОДСН и у пациентов с ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе | 99 |
| 4.1.1 Частота ренальной дисфункции при развитии ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от методов ее определения | 99 |
| 4.1.2. Сравнительная характеристика анамнестических данных пациентов с ОДСН и СД 2 типа при ХБП | 103 |
| 4.1.3. Клиническая оценка ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ренальной дисфункцией | 106 |
| 4.1.4. Показатели, отражающие инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН, на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП | 108 |
| 4.1.5. Оценка показателей, отражающих состояние углеводного обмена, наличие анемии и ЛЖД, при ОДСН и ХБП | 111 |
| 4.2 Течение ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа в анамнезе при анемии | 115 |
| 4.2.1. Характеристика анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе | 115 |
| 4.2.2 Анамнез больных с ОДСН и СД 2 типа при наличии анемического синдрома | 117 |
| 4.2.3. Клиническая характеристика пациентов с ОДСН и СД 2 типа на фоне анемии | 120 |
| 4.2.4. Сравнительная оценка показателей, отражающих течение ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе, в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома | 121 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.5. Сравнительная оценка дополнительных эхокардиографических показателей у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/ отсутствия анемического синдрома | 123 |
| 4.2.6. Сравнительная оценка функционального состояния почек и артериальной стенки у пациентов ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии | 124 |
| 4.2.7. Сравнительная оценка показателей, отражающих состояние углеводного обмена и воспаления, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии | 127 |
| ГЛАВА 5. Обсуждение результатов | 130 |
| Выводы | 141 |
| Практические рекомендации | 144 |
| Список литературы | 145 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- aГПП-1 – агонисты глюкагонподобного пептида 1 типа
- АД – артериальное давления
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БА – бронхиальная астма
- БАБ – β -адреноблокатор
- БКК – блокатор кальциевых каналов
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГК – гипертонический криз
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДИ – доверительный интервал
- ДКА – диабетический кетоацидоз
- ДКАН – диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ЕОК – европейское общество кардиологов
- ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

ИФА – иммуноферментный анализ

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

КРС – кардиоренальный синдром

КСР – конечный систолический размер

КСО – конечный систолический объем

КФК МВ – креатинфосфокиназа, фракция МВ

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖД – латентный железodefицит

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НПВ – нижняя полая вена

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПОАК – пероральный антикоагулянт

ПП – правое предсердие

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РКО - Российское кардиологическое общество

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния по В.Ю. Марееву

ЭхоКГ – эхокардиография

ЯВ – яремная вена

AIХао – индекс аугментации в аорте

AUC – Area Under Curve

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based

CCS – Composite congestion score

E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ

E/e' – соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца

HbA1c – гликированный гемоглобин

HFA – ассоциация специалистов по сердечной недостаточности

K - калий

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1 - Kidney Injury Molecule 1 - тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа

laterale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки

Na - натрий

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

PWV_{ao} – скорость пульсовой волны в аорте

SBP_{ao} – центральное артериальное давление

septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки

SGLT-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

SpO₂ – сатурация кислорода

TIMP-2 - Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 - – Kidney Injury Molecule 1, молекулы повреждения почек 1-го типа в моче

UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Термином «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» принято называть период течения ХСН, который характеризуется быстрым усугублением симптомов СН, что требует экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии [25].

В клинической практике данное состояние включает две основные группы пациентов: больные, у которых впервые развились типичные симптомы и признаки ОДСН (de novo ОСН), и пациенты с обострением ранее существовавшей ХСН (ОДСН) [156].

Среди всех госпитализированных пациентов в стационар по поводу острой сердечной недостаточности, 2/3 случаев приходится именно на острую декомпенсированную сердечную недостаточность [213]. В исследовании Younis A. и соавт., включающем данные 2328 пациента с ХСН, частота госпитализации по поводу ОДСН составила 69% [268]. По данным различных литературных источников каждый четвертый пациент повторно госпитализируется с симптомами ОДСН в течение 30 дней. Показатели повторной госпитализации в первые 3 месяца достигают 30%, а каждый второй больной будет повторно госпитализирован в течение 6 месяцев [54]. Смертность среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности достаточно высока [49, 85].

Сахарный диабет 2 типа, в настоящее время, расценивается как фактор риска многочисленных сердечно - сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности. Примерно 40% больных с симптомами ХСН страдают сахарным диабетом [60, 263].

В последние годы, несмотря на появление новых данных, установилась двунаправленная взаимосвязь между этими двумя заболеваниями. В случае СД – нарушение гомеостаза кальция, метаболизма свободных жирных кислот, окислительно – восстановительного состояния, а также конечные продукты гликирования могут ускорить развитие сердечной дисфункции. С другой стороны, при наличии ХСН, развитие гипоперфузии органов и тканей, в том

числе печени и поджелудочной железы, а также развитие дисфункции вегетативной нервной системы приводят к нарушению метаболизма глюкозы [201].

Нарушение углеводного обмена является важнейшим фактором риска развития ОДСН. По данным литературы, каждый третий пациент, госпитализированный по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности имеет в анамнезе СД 2 типа, а каждый четвертый получает соответствующую сахароснижающую терапию. Именно сахарный диабет 2 типа увеличивает потребность повторной госпитализации пациентов по поводу ОДСН, а также способствует риску смертельных исходов [33].

Степень разработанности темы. На современном этапе имеются достаточно противоречивые данные о возможных факторах риска развития ОДСН у пациентов с СД 2 типа. Так, одни эпидемиологические исследования показывают существенный вклад фибрилляции/трепетания предсердий, клапанных пороков сердца и диабетической кардиомиопатии в необходимость госпитализации по поводу ОДСН среди больных с СД 2 типа [198]. Ряд других наблюдательных исследований, выделяют неконтролируемую артериальную гипертензию, новую или ухудшающуюся ишемию миокарда, как наиболее распространенные коморбидные заболевания, приводящие к госпитализации пациентов с сахарным диабетом 2 типа с уже существующей ХСН [106]. По данным литературы последних лет причинами острой декомпенсации сердечной недостаточности, помимо ФП и других нарушений сердечного ритма, гипертонической болезни, хронической ИБС, становятся проведенные ранее процедуры реваскуляризации (ЧКВ/КШ), ХОБЛ, инсульты любого генеза/ТИА и инфекции [48, 214].

До сих пор, дискуссионным остается вопрос контроля гликемии у пациентов с ОДСН и СД 2 типа. Целевые диапазоны глюкозы для данной когорты больных окончательно не определены. В исследовании Shirakable A. и соавт. установлено, что увеличение глюкозы более 22,2 ммоль/л увеличивает риск смерти у больных при ОДСН в течение года в 2,3 раза, а снижение <5,6

ммоль/л — в 3,25 раза [235]. Есть наблюдения, демонстрирующие U-образную связь между уровнями гликированного гемоглобина и смертностью у лиц с установленными ХСН и СД 2 типа [63].

Структурно функциональное ремоделирование сердца при ХСН и СД 2 типа, в большинстве случаев характеризуется преобладанием диастолической дисфункции левого желудочка, в то время как систолическая функция не зависит от наличия/отсутствия нарушений углеводного обмена [150,151]. По данным литературы ДД ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом в дебюте характеризуется дисфункциональным ремоделированием, связанным с развитием фиброза [140]. Лишь позже развивается систолическая дисфункция, что в конечном итоге проявляется клиникой сердечной недостаточности со снижением сократительной функции сердца. Однако, новые методы визуализации, оценивающие изменения миокарда при наличии нарушений углеводного обмена, продемонстрировали присутствие субклинической систолической дисфункции при нормальной ФВ ЛЖ уже на ранних стадиях [79, 188]. Вклад ГЛЖ в развитие ОДСН у больных СД 2 типа больше связывают с сопутствующей АГ, а не с нарушениями углеводного обмена.

В последнее время все чаще встречаются данные о том, что причина повышенных концентраций натрийуретических пептидов, даже в отсутствии ХСН, может быть связана с наличием дисфункции почек [165]. Но, при этом стоит отметить, что среди больных с ОДСН и СД 2 типа практически каждый третий, а по некоторым данным, каждый второй, имеет хроническую болезнь почек [225], что становится причиной более худшего прогноза [113]. Ряд авторов считают, что в целях предупреждения гипердиагностики ОДСН необходимо пересмотреть диагностическое значение НУП для диагностики ОДСН, которое должно быть более высоким, если у больного верифицирована ХБП. Еще менее изученным остается вопрос о вкладе канальцевых нарушений в развитие ОДСН у больных с ХСН и СД 2 типа.

Имеются многочисленные эпидемиологические исследования, которые определили, что анемия и латентный железодефицит являются независимыми

факторами риска неблагоприятного исхода не только при ХСН, но и у больных с ОДСН [75, 258]. Есть данные о том, что частота встречаемости хронической болезни почек и анемии у пациентов с ХСН и СД 2 типа, в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена статистически значимо выше [53]. С другой стороны, тяжесть заболевания, оцениваемая по функциональному классу ХСН и уровню NT-proBNP, оказались мощным и независимым предиктором нарушений обмена железа [56].

Таким образом, в настоящее время в литературе имеются достаточно противоречивые сведения о частоте встречаемости СД 2 типа, ХБП, анемии и ЛЖД у больных ОДСН, не определены факторы риска и диагностические критерии ее развития у данной категории больных, закономерности формирования ОДСН у больных с СД 2 типа с учетом клинических особенностей, вариантов структурно – функционального ремоделирования сердца, почек, артерий, наличия анемии. В клинической практике не реализуются известные данные о рациональном выборе терапии ХСН и сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, используются нереконмендованные препараты, высокие дозы мочегонной терапии при госпитализации.

Цель исследования – изучить закономерности формирования ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа, в том числе при развитии ХБП, анемии и ЛЖД.

Для реализации цели работы поставлены следующие **задачи**:

1. Определить распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН, а также частоту встречаемости клубочковой и канальцевой дисфункции, анемии и ЛЖД у данной категории больных по результатам экстренной госпитализации в кардиологический стационар.
2. Определить факторы риска развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе, в том числе у больных с ренальной дисфункцией, анемией и ЛЖД.
3. Выявить типичные клинические и лабораторно-инструментальные критерии диагностики ОДСН для больных с ХСН и СД 2 типа, в том числе с ХБП, анемией и ЛЖД.

4. Показать особенности формирования ренальной дисфункции и ремоделирования артериальной стенки у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе с учетом стадийности по СКФ и экскреции альбумина/белка с мочой, представительству клубочковых и канальцевых нарушений, выраженности увеличения жесткости артерий.

5. Дать характеристику анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе с учетом степени тяжести и лабораторных особенностей.

Гипотеза исследования: у больных с ХСН и СД 2 типа на фоне определенного набора факторов сердечно-сосудистого риска, ХБП, анемии и ЛЖД формируются определенные предикторы развития ОДСН, выявление и коррекция которых на ранних этапах будет способствовать предупреждению развития острых и повторных событий, торможению прогрессирования основного заболевания.

Научная новизна исследования. В исследовании подтверждена не только высокая распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар, составляющая 48,0%, но и у данной категории больных была представлена высокая частота встречаемости анемии - 29,8%, а главное, ЛЖД – 51,5%. В работе показано, что частота встречаемости ренальной дисфункции очень вариабельна от 10,4% до 54,4% и зависит от критериев ее определения. В отличие от традиционных критериев диагностики ХБП KDIGO, в исследовании впервые представлена частота канальцевых нарушений у больных ОДСН и СД 2 типа, оцененная по показателю NGAL в крови (10,4%). В целях предупреждения гипердиагностики ОДСН для больных с ХБП, при которой повышение НУП регистрируется и без признаков ХСН, предложен новый диагностический критерий NT-proBNP > 1289 пг/мл, обеспечивающий высокую чувствительность (64,3%) и специфичность (93,3%) метода.

Наряду с известными факторами риска развития ОДСН у больных с СД 2 типа, были выявлены дополнительные факторы риска, такие как ЖНР высоких

градаций, наличие БА, высокая активность неспецифического воспаления, и связанные с ренальной дисфункцией и нарушением обмена железа, такие, как наличие канальцевых нарушений почек, гиперкалиемия > 5 ммоль/л, ЛЖД.

В исследовании доказано, что СД 2 типа, ХБП, анемия и ЛЖД приводят к более тяжелому течению ОДСН, характеризующемуся преимущественно гемодинамическим типом «влажный/теплый», промежуточной или сохраненной ФВ ЛЖ, более выраженными ДД ЛЖ, ГЛЖ, миокардиальным стрессом и артериальной жесткостью. При наличии ХБП, выявленной с использованием традиционных критериев KDIGO, ОР развития ОДСН увеличиваются в 1,9 раза. При возникновении анемии ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,6 раза, снижение ферритина < 100 нг/мл, как показателя ЛЖД, – в 2,9 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе представлены дополнительные факторы риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, некоторые патогенетические механизмы возникновения ОДСН, связанные с гипертриглицеридемией и активностью неспецифического воспаления, изменены лабораторные диагностические критерии ОДСН, основанные на определении Nt-proBNP в крови, у больных ХБП на фоне СД 2 типа, показаны закономерности течения ОДСН у больных СД 2 типа, в том числе на фоне ХБП, анемии и ЛЖД, определен конкретный вклад факторов риска и коморбидной патологии в развитие острой декомпенсации недостаточности кровообращения. Наряду с оценкой СКФcre и СКФcys, увеличение уровня NGAL в сыворотке крови определяет наличие канальцевых нарушений почек, даже при отсутствии изменений фильтрационной функции почек у больных ОДСН и СД 2 типа. Определение показателей латентного железодефицита и его коррекция позволит не только предотвратить развитие анемии, но и ОДСН у больных с СД 2 типа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар высокая и составляет 48,0%. Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе зависит от методов ее верификации и варьирует в широких пределах от 10,4% до 54,4%. Частота встречаемости анемии у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе составила 29,8%, ЛЖД без анемии - 51,5%. Развитие ОДСН обусловлена у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе, как коморбидной патологией, так и традиционными и нетрадиционными факторами риска.

2. Течение ОДСН, оцененное, как по выраженности признаков гипоперфузии и застоя, так и по уровню Nt-proBNP, статистически значимо более тяжелое у больных с ХСН и СД 2 типа в анамнезе, в том числе с ХБП, анемией и ЛЖД, сопровождается преимущественно промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, более выраженной ДД ЛЖ, ГЛЖ, что привело к увеличению потребности в пероральной диуретической терапии и продолжительности лечения. Значение NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе выше рекомендуемых диагностических значений и превышает порог 1289 пг/мл.

3. Анемический синдром у больных ОДСН и СД 2 типа представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. При возникновении анемии ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,6 раза, снижение концентрации ферритина < 100 нг/мл, как показателя ЛЖД, – в 2,9 раза. При наличии в анамнезе ИБС, ФП с ЧСС > 110 ударов в минуту, ГЛЖ, ХБП, увеличении экскреции альбумина/белка с мочой > 30 мг/г, канальцевой дисфункции, увеличении жесткости аорты, высокой активности неспецифического воспаления ОР ОДСН у больных СД 2 типа и анемией в 1,7-5,7 раза. При отсутствии контроля углеводного обмена ОР ОДСН у больных СД 2 типа и анемией увеличивается в 3,6-5,9 раза.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения ГБУЗ ПК

«ГКБ им. М.А. Тверье», а также терапевтических отделений ГБУЗ ПК «ПККГВВ». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Связь работы с научными программами. Работа, выполненная диссертантом, соответствует плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер государственной регистрации – 121040500254-8.

Апробация работы и публикации. Полученные в ходе исследования результаты были представлены на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Греция, Афины, 2019, Испания, Барселона, 2020), на 93-й научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2020). По вопросам исследования опубликовано 9 научных статей, в том числе по материалам работы – 4, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus. Публикаций в других изданиях 5.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Гипотеза и дизайн исследования были разработаны автором при участии научного руководителя. Самостоятельно разработана анкета – участника исследования для пациента. Определив основные критерии включения и невключения в исследование, автором произведена необходимая выборка больных, разделение их на группы в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа, наличия и отсутствия диабетической болезни почек, анемии. Сбор жалоб и анамнеза, полное клиническое обследование

больных, интерпретация лабораторных исследований, ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенологического обследования, проведение и интерпретация ангиографии диссертантом выполнены самостоятельно.

После получения и необходимой обработки результатов обследования каждого включенного больного, автор систематизировал имеющиеся показатели и внес в собственную электронную базу данных. Все вышеописанные процедуры диссертантом проведены самостоятельно. В дальнейшем, собранные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью современных статистических методов.

Все имеющиеся публикации по теме исследования, диссертационная работа и автореферат аспирант написал собственноручно.

Структура и объем работы. Автор использовал классическую схему написания диссертационной работы. Титульный лист, оглавление, список сокращений оформлены диссертантом, согласно всем требованиям. Введение представляет собой изложение актуальности, степени разработанности темы. Здесь автором определены основная цель, гипотеза и задачи работы, представлены значимость, новизна исследования, отдельным пунктом вынесены положения, выносимые на защиту. Работа включает пять глав, которые содержат обзор литературы по теме исследования, материалы и методы, применяемые в работе, три главы, посвященные анализу полученных результатов и их обсуждению. В заключении диссертации представлены основные выводы и даны практические рекомендации.

Диссертация представляет собой работу, выполненную на русском языке, объемом 177 страниц текста, набранного компьютерным способом. 275 источников использованы автором при написании работы, причем 231 источник иностранная литература, 44 – данные отечественных авторов. Часть результатов исследования представлена в виде 6 рисунков и 38 таблиц.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология острой декомпенсации ХСН и СД 2 типа

Хроническая сердечная недостаточность – представляет собой итог практически любого сердечно-сосудистого заболевания, занимая в структуре общей смертности и инвалидизации населения одно из основных мест [22]. В настоящее время точных данных о заболеваемости ХСН в большинстве стран мира нет. Согласно данным нескольких эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составляет примерно 7%, в т.ч. клинически выраженная - 4,5%. При этом стоит отметить, что в зависимости от возраста клинические проявления ХСН увеличиваются от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет, и до 70% у лиц старше 90 лет [36]. В европейской популяции распространенность ХСН составляет 1–2%, а среди людей старше 65 лет у 1 из 6 будет наблюдаться нераспознанная сердечная недостаточность [213]. Что касается нашей страны, то за последние 20 лет распространенность сердечной недостаточности увеличилась с 6,1 до 8,2% [31].

Последние клинические рекомендации трактуют острую декомпенсацию сердечной недостаточности, как период в течении ХСН, для которого характерно быстрое нарастание симптомов и признаков сердечной недостаточности, что требует незамедлительной интенсивной терапии в условиях профильного стационара [25]. Европейское научное общество кардиологов определяет «декомпенсацию» как ухудшение хронического стабильного течения сердечной недостаточности, которая может произойти внезапно или постепенно, как правило, приводящая к госпитализации, и имеющая прогностическую значимость [17]. Каждая госпитализация по поводу ОДСН является для больного предиктором не только новых госпитализаций, но и возможного летального исхода [20]. Считается, что около 80% случаев острой сердечной недостаточности приходится именно на

ОДСН [213]. Данные зарубежных источников гласят – у каждого второго пациента причина госпитализации в кардиологический стационар именно ОДСН, а диагноз хронической сердечной недостаточности фигурирует у более чем 92% госпитализированных [81]. По результатам исследования ESC-HF, частота наступления смерти от всех причин у госпитализированных больных с ХСН составила 17% в течение года, а частота повторных госпитализаций достигает значений 44% [170].

Причины возникновения столь опасного состояния многогранны и многолики. Острая декомпенсация сердечной недостаточности может развиваться как в результате быстрого прогрессирования ХСН, так и на фоне острых состояний. ТЭЛА, ОИМ острые клапанные поражения рассматриваются авторами как факторы, провоцирующие развитие декомпенсации кровообращения. Возникновение пневмонии, других острых инфекций, ренальная дисфункция, анемический синдром, декомпенсированный сахарный диабет выступают дополнительными экстракардиальными факторами риска возникновения ОДСН [24].

Сахарный диабет 2 типа является весьма распространенным заболеванием, в том числе среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Федеральный регистр по сахарному диабету резюмировал - на 1 января 2019 года на диспансерном учете состояло 4,58 млн человек (3,1% населения страны), из них 92% (4,2 млн человек) – это пациенты с СД 2 типа [8]. Интересным является и тот момент, что среди населения нашей страны в возрасте 20–79 лет у 54% пациентов заболевание ранее не диагностировано, а практически у 20% наблюдается предиабет [9]. Сахарный диабет – лишь одна из ведущих причин развития ХСН в нашей стране, составляя 15,9% всех причин, наряду с артериальной гипертензией (95,5%) и ишемической болезнью сердца (69,7%) [43]. Именно СД 2 типа у больных ХСН ассоциирован с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов [63]. Rosano et al. показали, что пациенты

с диабетом без сердечной недостаточности имеют повышенный риск ее развития по сравнению с сопоставимой по возрасту популяцией без диабета (29% против 18% соответственно) [219]. Метаанализ 38 наблюдательных исследований установил, что СД 2 типа увеличивает риск декомпенсации ХСН на 39% [154]. В эпидемиологическом исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) сахарный диабет был независимо связан с 80% риском развития сердечной недостаточности [120].

Установлено, что распространенность СД 2 типа среди больных симптомной сердечной недостаточностью составляет от 12 до 30%, а среди госпитализированных больных с ХСН этот показатель достигает 44%, причем 46% из них - пациенты ХСНсФВ [63]. По данным литературы больные сахарным диабетом 2-го типа составляют 35% от всех госпитализированных по поводу ОДСН. [25,33]. Ряд других авторов приводит цифры о распространенности совместного течения данных нозологий равные 34%, а встречаемость предиабета в популяции с ХСН – 17% [150].

Смертность пациентов от ОДСН в сочетании с СД 2 типа также достаточно высока. Мета-анализ РКИ и регистров показал, что сахарный диабет 2 типа при наличии острой или хронической сердечной недостаточности увеличивает сердечно-сосудистую смертность на 32% и 34% соответственно [88]. Более 50% всех летальных исходов в данной когорте пациентов наступает в результате прогрессирования ХСН. Риск развития летального исхода увеличивается в 1,7 раза при госпитализации по поводу ОДСН, а в течение 5 лет после выписки из отделения – в 1,3 раза [33]. Исследование DIABHYCAR продемонстрировало, что сочетание СД 2 типа и ХСН увеличивает смертность в течение 1 года в 12 раз, в сравнении с пациентами без клинически выраженных признаков сердечной недостаточности (36% против 3%) [254].

По результатам международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), включающем более 45000 больных с

высоким риском атеротромбоза, было установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (фигурировал в анамнезе у 43,6% включенных больных) в течение 4 лет риск кардиоваскулярной смертности возрастал на 38%, а риск общей смертности был на 40% выше в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Помимо этого, увеличивался и риск госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН, практически, на 33%. Риск сердечно-сосудистой смертности при сочетании сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности возрастает в 2,5 раза, а риск госпитализаций из-за ХСН – почти в 5 раз [74]. Наличие нарушений углеводного обмена, а именно сахарного диабета 2 типа, увеличивает риск развития развития внезапной сердечной смерти в 2 раза [51], риск возникновения повторного ИМ на 67% [163], на 14% риск повторного инсульта [144].

1.2. Патогенетические механизмы развития ОДСН при СД 2 типа и изменения, вызванные ими

В возникновении хронической сердечной недостаточности при СД 2 типа триггером выступают изменения, присущие именно диабету – инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия и накопление конечных продуктов гликозилирования [38,84,267]. Все они вызывают развитие сердечной дисфункции и сердечной недостаточности [139].

В дальнейшем эти факторы и определяют последующие патофизиологические процессы:

- атеросклероз коронарных сосудов, развивающийся в результате повышенной пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирование процессов воспаления и тромбообразования, эндотелиальная дисфункция, появление высокоатерогенного варианта дислипидемии с повышенным риском развития ишемии миокарда (в т.ч. инфаркта миокарда), последующим постинфарктным ремоделированием левого желудочка –

значимый каскад нарушений, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Комплекс этих процессов в литературе назван «ишемической кардиомиопатией» [1]. По данным многочисленной литературы сахарный диабет 2 типа, наряду с ИБС и повышенным артериальным давлением, врожденными и приобретенными пороками сердца приводит к фибротическому ремоделированию миокарда [128, 143, 160]. В англоязычной литературе множество описаний прямого влияния инсулинорезистентности, гипергликемии, липотоксичности на миокард с формированием кардиомиопатии [232]. Ряд авторов согласен с тем, что при наличии СД 2 типа риск острой декомпенсации сердечной недостаточности связан с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями [243]. Стоит отметить, что инсулинорезистентность и гипергликемия зачастую развиваются у пациентов при ожирении, которое, в частности, способствует развитию сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом [203].

- повышенная предрасположенность к развитию ГЛЖ и усилению процессов фиброобразования сердечной мышцы, приводящее к увеличению его жесткости, нарушению процессов расслабления и постепенному нарастанию диастолической дисфункции ЛЖ. Немаловажную роль в данных процессах играют нарушения гомеостаза кальция и дисфункция саркоплазматического ретикулула миокардиоцитов, а также активация под действием гипергликемии локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с гиперпродукцией ангиотензина II и альдостерона, что становится дополнительным стимулом развития гипертрофии и фиброза миокарда [1]. Необходимо сказать, что ДД ЛЖ часто встречается не только при явном сахарном диабете, но и у пациентов с преддиабетом, а ее тяжесть коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью нарушения регуляции глюкозы [84]. Некоторые авторы утверждают, что переход от метаболизма глюкозы к метаболизму свободных жирных кислот в миокарде диабетика оказывает негативное влияние на сократительную функцию сердца, вызывая систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ даже при отсутствии ИБС

или структурных заболеваний сердца [103]. Формирование окислительного стресса на фоне гипергликемии, некоторыми авторами воспринимается как начальное звено диабетических сердечно-сосудистых осложнений [267]. Именно поэтому, повышенный окислительный стресс и локальная активация нейрогормональных систем также играют одну из ведущих ролей в прогрессировании сердечной недостаточности [204].

- к развитию систолической дисфункции левого желудочка ведет не только нарушение энергетического баланса миокардиоцитов, которое развивается вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот, но и накопление липидов в клетках с формированием липотоксичности, усиление апоптоза миокардиоцитов. Митохондриальная дисфункция, нарушение внутриклеточного баланса кальция, усиление процессов воспаления и апоптоза клеток сердца – являются дополнительными факторами формирования систолической дисфункции при сахарном диабете [1]. Поражение миокарда в результате длительной гипергликемии рассматривается авторами как еще один механизм развития сердечной недостаточности на фоне нарушений углеводного обмена. Оно опосредуется микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [133]. В литературе есть данные и о гипомагниемии развивающейся как следствие активации симпатoadреналовой и РААС систем, застоя в желудочно-кишечном тракте, препятствующего абсорбции магния и ятрогенного влияния диуретической терапии, что способствует снижению антиокислительной защиты [3]. В исследованиях также присутствуют данные о прямой зависимости прогрессирования сердечной недостаточности на фоне СД 2 типа и увеличения биомаркеров миокардиального воспаления уже на раннем этапе повреждения миокарда [234]. В поддержании процессов воспаления одну из ключевых ролей играет снижение биодоступности оксида азота, который является мощным вазодилататором. Избыток активных форм кислорода и снижение продукции NO приводит к активизации формирования

провоспалительных и профибротических агентов, которые только усиливают процессы фиброза, поддерживающие ремоделирование миокарда [41].

Все вышеуказанные процессы на фоне сахарного диабета 2 типа лишь череда реакций, которые взаимодействуя между собой, сыграют важную роль в прогрессировании ХСН, а значит развитии ее острой декомпенсации [41].

Но, нельзя не сказать и о том, что сердечная недостаточность в свою очередь, может осложнять течение сахарного диабета. Гиперактивация нейрогормональных систем и постепенно нарастающая гипоперфузия органов и тканей организма постепенно приведет к определенным патогенетическим сдвигам, способствующим в возникновении не только гипергликемии, но и росту глюконеогенеза в печени, и уменьшению потребления глюкозы мышечной тканью, и развитию контринсулярных эффектов катехоламинов [22].

В конечном итоге все эти процессы приведут к структурно-функциональным изменениям сердечной мышцы, которые впоследствии сыграют свою роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Сахарный диабет уменьшает способность миокарда адаптироваться к изменяющимся условиям, в свою очередь, и сердечная недостаточность, увеличивая уровень глюкозы, осложняет течение сахарного диабета. В реальной клинической практике, как правило, данные заболевания сосуществуют и важность каждого из них определить порой крайне затруднительно.

1.3. Особенности течения ОДСН у больных СД 2 типа

1.3.1. Портрет пациента с сочетанием ХСН и СД 2 типа.

Портрет пациента с сочетанием ХСН и СД 2 типа наглядно демонстрирует крупное отечественное популяционное исследование «ЭПОХА-ХСН», согласно которому средний возраст пациентов при сочетании вышеупомянутых нозологий составляет $66,0 \pm 10,4$ года (без СД –

62,7±12,0 лет) [42]. Рассматривая группу госпитализированных по поводу острой декомпенсации кровообращения больных, возрастная планка несколько выше: с СД – 70±9 лет, без нарушений углеводного обмена – 68±12 лет [33].

В половом соотношении в возрасте 40-50 лет преобладают лица мужского пола, в то время как в интервале 60-70 лет – женщины [42]. Авторы исследования сообщают, что среди больных с СД 2 типа - 2/3 (60%) – женщины [139].

Соотношение по полу интересно тем, что согласно данным одного крупного исследования - сахарный диабет увеличивает риск развития ХСН у женщин в 5 раз, а у мужчин в 2,5 раза. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляла от 10% до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость первого в общей популяции [59]. Однако, результаты анализа гендерных различий влияния СД на прогноз жизни после госпитализации по поводу ОДСН были неоднозначны: в одних исследованиях указывается, что наличие СД ухудшает прогноз как у мужчин, так и у женщин [46, 117], в других работах диабет оказывал различное влияние на прогноз в зависимости от пола [231].

Среди коморбидной патологии у пациентов с ХСН и нарушениями углеводного обмена, а именно СД 2 типа, наиболее часто встречается артериальная гипертензия, составляя 89% случаев, ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда регистрируется в половине всех случаев (45%), фибрилляция предсердий встречается, практически, у каждого третьего больного, последствия острого нарушения мозгового кровообращения имеет каждый четвертый, а избыточный вес присутствует в 50% случаев [33]. При этом среди пациентов преобладает II и III функциональный класс ХСН (NYHA) [42].

1.3.2. Поражение сердца при ОДСН и СД 2 типа

«Диабетическая кардиомиопатия» - классический пример изменения не только механических свойств миокарда, но и электрофизиологических процессов, включая изменения функционального состояния рецепторов. Все эти процессы инициируются длительной гипергликемией и катехоламинемией. Лишь на начальных этапах происходит снижение эластических свойств миокарда, что провоцирует нарушение диастолы левого желудочка. Авторами этот процесс именуется, как формирование миокардиальной контрактуры, с нарушением процессов расслабления и возникновением ригидности сердечной мышцы [22].

В результате посмертного исследования трупного материала пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью в 1972 году Rubler S, et al. предложил термин «диабетическая кардиомиопатия». Стоит сказать, что ученый предварительно исключил среди возможных причин развития ДКМП артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, злоупотребление алкоголем, а также другие заболевания, которые могли спровоцировать структурные изменения в сердце [222].

По представлению Aneja A, et al., ДКМП – это проявление сахарного диабета, характеризующееся миокардиальной дисфункцией при отсутствии АГ и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС [52]. Дополнили это определение Lorenzo-Almoros A, et al. По их мнению, данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции левого желудочка [167]. Marcinkiewicz A, et al. считают, что ДКМП – результат продолжительного влияния на миокард метаболических нарушений, связанных, преимущественно, с инсулинорезистентностью и повышенной экспрессией резистина, которые формируются еще на стадии предиабета и способствует развитию и прогрессированию ишемии миокарда [172].

Согласно литературным источникам, в самом большом по количеству включенных больных (n=2042) популяционном исследовании Dandamuli S, et al. найдено, что распространенность ДКМП в общей популяции составляет

приблизительно 1,1%, а среди больных с сахарным диабетом 2 типа – 16,9%. Причем, авторы утверждают, что развитие диабетической кардиомиопатии взаимосвязано с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, уже через 3 года каждый десятый больной будет иметь ХСН, а через 9 лет каждый пятый пациент погибнет от осложнений ХСН и СД 2 типа [87].

Изменения сердечной мышцы у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью заключаются в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка, способствующая нарушению коронарного кровообращения. Ее прогрессирование и возникновение дилатации ЛЖ снижает сократительную функцию, происходит напряжение стенок во время систолы левого желудочка, что в конечном итоге способствует увеличению потребности миокарда в кислороде и развитию кардиосклероза [7]. Есть данные о том, что риск развития систолической дисфункции ЛЖ при ДКМП увеличивается более, чем в 2 раза, диастолической дисфункции ЛЖ – только в 1,7 раза [87]. Диабетическая кардиомиопатия на этапе своего формирования характеризуется фиброзированием миокарда, дисфункциональным ремоделированием и связанной с этим диастолической дисфункцией, и только позже появлением систолической дисфункции, что в конечном итоге ведет к развитию симптомной сердечной недостаточности [140].

ДД ЛЖ может развиваться у пациентов и без установленного сахарного диабета. В популяционном исследовании Chau K, et al. продемонстрировано, что диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка регистрируется у 26,2% здоровых лиц в течение 20 лет наблюдения, и связана с ожирением, систолической АГ и увеличением уровня триглицеридов [78]. Другое длительное проспективное популяционное исследование показало, что по мере увеличения индекса массы тела у здоровых мужчин среднего возраста увеличивается риск развития не только диастолической дисфункции, но и гипертрофии левого желудочка [197]. По данным литературы, ее распространенность среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа одинаково

высока среди мужчин и женщин (47% и 46% соответственно), причем ХСНсФВ, чаще встречается у лиц женского пола [62]. Подтверждение распространения именно сохраненной фракции выброса левого желудочка среди пациентов с ХСН и СД находят наблюдения F. A. Masoudi и E. P. Navranek [176]. Об особенностях структурно-функционального состояния сердца говорят и данные Khoо K, et al. Согласно полученным результатам эхокардиографического обследования больных с сахарным диабетом 2 типа, преобладающее большинство имеют сохраненную ФВ ЛЖ, выраженную ДД ЛЖ и, как правило, концентрическую ГЛЖ [150].

Таким образом, фиброз миокарда – неотъемлемая часть диабетической кардиомиопатии, а гипергликемия и глюкотоксичность являются важными факторами его формирования [139].

Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия некоторыми авторами рассматривается одним из основных механизмов возникновения недостаточности кровообращения у лиц с нарушениями углеводного обмена [104]. ДКАН принято считать хроническим осложнением сахарного диабета. Патогенез данного состояния включает не только дисгликемию и накопление конечных продуктов гликирования, но и развивающиеся оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции [66]. Каскад этих реакций приводит к нарастанию ишемии нервных волокон и нарушению их структурных, функциональных особенностей, что, в результате, приводит к денервации сердечной мышцы.

Литературные данные указывают, что на ранней стадии развития ДКАН нарушается парасимпатическая иннервация, лишь в более поздние сроки происходит нарушение иннервации симпатической [255]. Итог всего вышесказанного - дисбаланс между симпатической и парасимпатической регуляцией сердца [262]. Преобладание влияния симпатической нервной системы в регуляции функций сердца приводит к постепенному прогрессированию как систолической [274], так и диастолической дисфункции [93, 142, 193]. Исследователями также показано –

гиперсимпатикотония способствует нарушениям микроциркуляции по спастическому типу [37].

Данные зарубежной литературы оценивают распространенность ДКАН среди больных сахарным диабетом 2 типа в пределах 65% [238].

1.3.3. Поражение артерий при ХСН и СД 2 типа

Сахарный диабет способствует развитию атеросклероза, тем самым реализуя свое негативное влияние на течение сердечной недостаточности [55]. Известно, что повышение уровня гликированного гемоглобина способствует раннему формированию генерализованной дисфункции эндотелия [210], которая может быть выявлена еще на начальных этапах заболевания, до появления атеросклеротических бляшек [11]. Помимо атеросклероза сосудов одну из основных ролей играет дисбаланс эндотелиальной системы, который характеризуется нарушением соотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции [40, 243].

Жесткость артериальной стенки можно установить благодаря неинвазивной артериографии, показатели которой, а именно скорость пульсовой волны (PWV) и индекс аугментации (AIX), характеризуют отраженную систолическую волну [12,189].

Установлено, что даже у здоровых лиц при наличии фибротических изменений миокарда, показатели жесткости артериального русла также увеличены, а это способствует росту маркеров фиброза [237]. Так, в исследовании El-Din D.S.S. et al. было показано увеличение тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1) у пациентов с СД 2 типа даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний [97], причем данный показатель нарастал по мере развития у больных заболеваний сердца и сосудов. Замедление процессов коллагенолиза обнаруживается благодаря снижению

пропептида проколлагена I типа в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, что было установлено в работе Ihm S.H. с соавторами [131].

Важно понимать, что у пациентов с диабетом 2 типа происходят параллельные процессы перестройки сердца и сосудов. В ретроспективном анализе Park S.Y. et al., которое включало обследование 219 больных с СД 2 типа без патологии сердца и сосудов, было показано, что индекс САVI1, отражающий истинную жесткость артерий, не зависящую от артериального давления, является наиболее чувствительным ранним маркером развития атеросклеротического поражения сердечно – сосудистой системы [208]. Аналогичные данные были получены в наблюдательном исследовании LOD-DIABETES (Central Blood Pressure and Pulse Wave Velocity: Relationship to Target Organ Damage and Cardiovascular Morbidity-mortality in Diabetic Patients. An Observational Prospective Study), но среди больных диабетом 2 типа и микрососудистыми осложнениями [118]. Liu J. et al. установили связь индекса САVI1 с уровнем Nt-proBNP, который отражает миокардиальный стресс, как у лиц без артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, так и при наличии этих заболеваний [164].

Артериолосклероз еще один механизм изменения сосудистой стенки при ХСН и СД 2 типа. Данный процесс рассматривается некоторыми авторами как особый тип поражения сосудистой стенки, свойственный только для сахарного диабета. Несколько исследований показали, что нарушения углеводного обмена - независимый и важный фактор риска функционального и структурного повреждения артериальной стенки, приводящего к ранней артериальной жесткости [187], что в дальнейшей перспективе станет частью патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки, а значит увеличит риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В литературе описаны множество факторов риска, влияющих на развитие артериолосклероза: гипергликемия, накопление конечных продуктов

повышенного гликирования, окислительный стресс. Наличие артериальной гипертензии только усугубляет все эти процессы [240].

1.3.4. Поражение почек у пациентов ХСН и СД 2 типа.

О тесной связи почек и сердца в литературе известно давно. Уже в 19 веке [213] нарушения функции сердца, приводящие к ренальной дисфункции, были названы кардиоренальным синдромом [215].

На современном этапе развития научных знаний, авторами КРС был классифицирован на 5 типов [218] в зависимости от пораженного органа и течения заболевания. Данный синдром, имея достаточно высокую распространенность, обладает крайне неблагоприятным прогнозом в отношении не только почечных, но и сердечно-сосудистых рисков [35, 135]. По разным оценкам частота верификации кардиоренального синдрома варьирует в широких пределах от 32 до 90,3% [160]. В практической деятельности врача кардиолога наиболее часто регистрируется хронический кардиоренальный синдром II типа, при котором именно сердечная недостаточность является пусковым фактором развития и прогрессирования почечной дисфункции [89].

Декомпенсация сахарного диабета с повышением уровня глюкозы крови и нарушение периферической гемодинамики провоцируют постепенно нарастающие расстройства микроциркуляторного русла и прогрессирующее снижение функционала почки. Именно сочетание хронической недостаточности кровообращения и сахарного диабета, особенно длительно и тяжело протекающего, крайне негативно воздействуют на функцию почек [169]. Есть данные, что течение ХСН усугубляется при наличии у пациента дисфункции почек на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии, которая, как мы знаем, широко распространена среди больных [111]. В свою очередь, острая или декомпенсация хронической сердечной недостаточности может привести к развитию ренальной дисфункции за счет гипоперфузии или

«застойных почек», а применение мочегонных средств спровоцирует ухудшение почечной недостаточности [152].

Еще одно проявление взаимодействия сердца и почек – появление микроальбуминурии. Ее появление, согласно источникам, увеличивает в 3,7 раза риск возможной госпитализации пациентов, страдающих сахарным диабетом, по поводу ХСН [110]. Имеется прямая зависимость степени выраженности протеинурии и развитием хронической сердечной недостаточности [90]. Установлена обратная зависимость, между фильтрационной функцией почек и развитием ХСН у больных СД [216].

Основным методом оценки функции почек, согласно современным клиническим рекомендациям, является расчет скорости клубочковой фильтрации, основанный на клиренсовых методах, или с применением специальных формул по концентрации креатинина в сыворотке крови. Общепринятой на сегодняшний день является формула СКД-ЕРІ [163]. В качестве дополнительного/альтернативного метода подтверждения нарушения фильтрационной функции почек является определение в сыворотке крови цистатина С и расчет СКФ_{сус} (СКД-ЕРІ) [92]. Уровень цистатина С в крови - независимый маркер нарушения фильтрационной способности почек, а в моче — критерий повреждения канальцев [119]. В последние годы в медицинском сообществе обсуждается проблема более раннего выявления патологического процесса в почках. В современной литературе представлены и новые маркеры канальцевых нарушений – определение концентраций NGAL, TIMP-2 или KIM-1 [34, 83,181].

1.4. Вопросы анемии у пациентов с СД 2 типа и ХСН

Анемия – выступает в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью [122,137,200]. Дефицит железа достаточно часто встречается у пациентов с ХСН. Распространенность

анемического синдрома среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью варьирует в достаточно широком диапазоне – от 9 до 69,6% [115]. Частота встречаемости анемии у пациентов с симптомной ХСН составляет около 40%, при этом частота верификации ее у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, составляет практически половину всех случаев [5].

В 10% случаев анемия является впервые зарегистрированной [134], по данным исследования COMET в 14,2% [155] и 16,9% – по данным исследования Val-HeFT [50]. Среди всех случаев регистрации анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 75% относят к железодефицитным состояниям [115], при этом независимо от наличия анемии у таких пациентов широко распространен дефицит железа [246].

Часто, среди врачебного сообщества, железодефицит и железодефицитную анемию ошибочно рассматривают как тождественно равные понятия и состояния, но ЖД, в свою очередь, может существовать и без анемического синдрома [138]. Показатели распространенности железодефицита неоднозначны. Согласно одним источникам – каждый третий пациент имеет признаки ЖД, согласно другим – практически каждый второй. Стоит сказать, что при ХСН частота встречаемости дефицита железа, в сравнении с анемией намного выше, а встречается он как в совокупности с ней, так и без нее [265]. Дефицит железа становится причиной анемии у 73% пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [196]. В свою очередь распространенность железодефицитных состояний составляет 30-50% пациентов с хронической [196, 265] и у 70–80% с острой сердечной недостаточностью [82, 136, 246,252]. Стоит помнить и об увеличении летальности в этой группе пациентов. В мета-анализе, включавшем более 153000 пациентов, было показано – наличие анемии увеличивает риски неблагоприятных исходов [241].

В 2017 году для более правильного подхода к диагностике и лечению железодефицита и железодефицитных состояний группа международных экспертов предложила следующую формулировку: «железодефицит – состояние, связанное со здоровьем, при котором недостаток железа не соответствует потребностям организма и которое может присутствовать как с анемией, так и без нее» [70]. Самым важным является то, что ЖД вне зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома, фактор прогностически неблагоприятный, который провоцирует частые повторные госпитализации, приводя к нарушению качества жизни и снижая функциональную способность пациентов, а также связан с высокой смертностью среди пациентов [82,191, 196, 252].

Из обзора литературы по данной теме понятно, что анемия и железодефицит осложняет течение сердечной недостаточности, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Существует множество лабораторных тестов для определения и подтверждения анемии и железодефицитных состояний, но, к сожалению, отсутствуют единые подходы к их диагностике, что осложняет правильную интерпретацию этих состояний, а значит затрудняет инициацию лечения и предотвращение отдаленных последствий.

1.5. Сложные вопросы контроля углеводного обмена при ОДСН и СД 2 типа (дискуссия о целевом уровне гликированного гемоглобина, выборе сахароснижающих препаратов при ОДСН)

До сих пор остается спорным вопрос о контроле гликемии и целевых показателях уровня гликированного гемоглобина у пациентов при ОДСН и СД 2 типа.

Ранее авторами была доказана четкая связь контроля гликемии со снижением риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений сахарного диабета [10,124]. Плохой контроль гликемии ассоциируется с частым возникновением нарушений ритма сердца (22,2%), хронической

сердечной недостаточности (40,0%), диастолической (54,9%) и систолической дисфункции (20,6%) [27]. Установлено также, что плохой контроль гликемии может оказывать большее влияние на тяжесть и уязвимость внутричерепных атеросклеротических бляшек, что способствует развитию более тяжелых осложнений [141]. Не только тяжелая гипергликемия, но и гипогликемия в исследованиях становились независимыми предикторами смертности у пациентов с артериальной гипертензией, осложненной сахарным диабетом [235]. В литературе имеются данные о влиянии гликемического профиля на риск развития ХСН. По данным авторов, на каждый 1% увеличения HbA1c риск развития ХСН возрастает от 8% до 36% [253], каждое повышение гликемии на 1 ммоль/л – приводит к повышению риска ХСН примерно на 23% [44]. В свою очередь, снижение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с ХСН на $\geq 1\%$ приводит к замедлению ее прогрессирования в течение 1 года [39], снижению риска общей смертности на 21%, смерти от острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43% [4]. В свою очередь, персистирующая гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом и ХСН – основной патогенетический фактор, приводящий к структурным перестройкам не только мышцы сердца, но и развитию микро- и макрососудистых осложнений [73, 256].

Есть мнение, что интенсивный контроль глюкозы более выгоден для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с менее продолжительным сахарным диабетом и более низким HbA1c на исходном уровне, либо у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [247]. Авторы утверждают, что целевое снижение гликированного гемоглобина $< 8\%$ или $\leq 9\%$ могут быть приемлемыми только для пожилых пациентов с давним анамнезом СД и ограниченной продолжительностью жизни, а также с коморбидной патологией, включая эпизоды гипогликемии [84]. С другой стороны, имеются сведения, что при уровне HbA1c выше 9% происходит

увеличение риска госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением углеводного обмена [60].

В крупном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), которое включало более 1500 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и длилось более 5 лет было установлено, что более интенсивный контроль глюкозы (52% пациентов получали инсулинотерапию) не снижает риск сердечно-сосудистых событий в сравнении со стандартной терапией. Стоит отметить, в данной работе авторы выявили достаточно неблагоприятную тенденцию – на фоне более интенсивного контроля гликемии происходит увеличение риска внезапной смерти, увеличение числа больных с тяжелой гипогликемией, а также растет число пациентов с, как минимум, одним тяжелым побочным эффектом [95]. Не только гипергликемия, но и гипогликемические состояния могут быть опасны для пациентов. Мета-анализ 13 РКИ, с включением в общей сложности 18350 больных показал, что интенсивный контроль гликемии против стандартного увеличивает риск развития тяжелых гипогликемий у больных СД 2 типа [61]. Несколько рандомизированных клинических исследований, в том числе при остром инфаркте миокарда DIGAMI 2, ADVANCE, ORIGIN показали, что и тяжелая гипогликемия связана с повышенным риском смерти и ухудшением прогноза ССЗ [182, 183, 209].

В противовес вышесказанному мета-анализ нескольких крупных исследований UKPDS (Kingdom Prospective Diabetes Study), ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). В данных работах не было установлено влияние более или менее интенсивного контроля уровня глюкозы плазмы крови на риск госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности или, обусловленной ею, смерти [247].

Таким образом, влияние интенсивного гликемического контроля на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до конца не изучено. Остается спорным вопрос скорости снижения гликемии, целевых показателей

гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа, особенно при декомпенсации сопутствующей патологии. Но нет сомнений - коррекция нарушений углеводного обмена формирует наилучший прогноз жизни и минимизирует вероятность развития тяжелых осложнений.

1.6. Выбор сахароснижающей терапии у пациентов с ОДСН и СД 2 типа.

Нет сомнений, в основе лечения пациентов с СД 2 типа – ведение здорового образа жизни, заключающееся в соблюдении диетических рекомендаций, отказе от вредных привычек, регулярных дозированных физических нагрузках, снижении и контроле массы тела, контроле артериального давления, наблюдение за основными показателями липидного обмена, но выбор сахароснижающей терапии, даже при достаточном количестве научных данных, до сих пор остается трудной задачей для лечащего врача.

Наиболее часто назначаемый препарат среди пациентов, страдающих ХСН и СД 2 типа – Метформин. Зачастую он рассматривается в качестве первой линии в лечении пациентов с избыточным весом и ожирением [32]. Известность данный препарат получил еще в середине 20 века и по сей день не утратил свое положение среди всех групп сахароснижающих препаратов. Ценность метформина заключается в его эффектах – снижение инсулинорезистентности, не вызывая гипогликемических состояний, и набора веса. Использование монотерапии метформином, в сравнении с другими сахароснижающими препаратами, снижает риск развития ИМ [248]. Данный препарат является частым участником различных исследований. Так, в многоцентровое РКИ, включающее чуть более 300 пациентов с СД 2 типа и ИБС, показало именно метформин существенно снижает частоту наступления повторных сердечно-сосудистых событий, включая нефатальный ИМ,

нефатальное нарушение мозгового кровообращения, проведение процедур реваскуляризации, в сравнении с препаратами сульфанилмочевины [125].

Последние данные литературы свидетельствуют о более благоприятных эффектах метформина. Так применение данной группы лекарственных средств у больных СД 2 типа при развитии ОДСН, снижает риск наступления летального исхода на 67% [101]. В большом когортном исследовании применение метформина на амбулаторном этапе лечения, в долгосрочной перспективе ассоциировалось со снижением смертельных исходов на 24% в сравнении с теми, кто не использовал данный препарат [45].

Метформин зарекомендовал себя как лекарственный препарат служащий не только для контроля за гликемией, но и в применении с целью профилактики ишемических и кардиальных событий у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в т.ч. при сердечной недостаточности [18].

Препараты сульфанилмочевины оказывают отрицательный эффект на течение ХСН при СД 2 типа. Действие данной группы препаратов обусловлено повышением секреции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Лишь немногочисленные исследования установили их нейтральный эффект в отношении течения сердечной недостаточности, не влияя на смертность больных в течение 12 месяцев после выписки из стационара [177].

Монотерапия препаратами сульфанилмочевины явно уступает лечению монотерапией метформином. В исследовании более 12000 пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью и с впервые назначенной оральной гипогликемической терапией, применение препаратов сульфанилмочевины увеличивало смертность среди пациентов в течение 1 года после госпитализации [100]. По некоторым источникам, значения кардиальной смерти при применении препаратов сульфанилмочевины, даже в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, увеличиваются в 3 раза [107, 129, 206]. Датский национальный регистр, продолжительностью

более 9 лет и включением более 100 тысяч пациентов, установил, при наличии ишемической болезни сердца, вне зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе данных за перенесенный инфаркт миокарда, назначение этой группы препаратов в сравнении с метформином увеличивает риск развития всевозможных сердечно-сосудистых событий [229].

Применение гликлазида, представителя группы препаратов сульфанилмочевины, среди пациентов, госпитализированных по поводу ишемической болезни сердца приводит к возрастанию риска развития инфаркта, нарушений ритма сердца, в т.ч. фибрилляции предсердци, инсульта, хронической сердечной недостаточности [127]. Весьма интересные данные представлены в национальном регистре Швеции. Все пациенты данного исследования были разделены на две группы – первую группу составили пациенты, получающие в качестве сахароснижающей терапии метформином и препараты сульфанилмочевины; во вторую группу включили пациентов, получающих комбинацию метформина и иДПП-4 [98]. Авторы установили – комбинация метформина и препаратов сульфанилмочевины ассоциирована как с развитием тяжелых гипогликемических состояний, так и с развитием нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий, увеличивая относительный риск их развития в 1,17 - 2,07 раза. При этом, максимальный риск развития неблагоприятного исхода был выявлен при использовании в терапии глибенкламида. Некоторые авторы отмечают наличие прямой связи, между назначаемой дозой препаратов сульфанилмочевины с риском развития ХСН [178].

Терапия препаратами инсулина – еще один камень преткновения в лечении пациентов СД 2 типа и ХСН.

На современном этапе развития медицинской науки многочисленны данные о том, что инсулинотерапия в качестве монотерапии только ухудшает прогноз пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии сердечной недостаточности. Даже в комбинации

инсулина с другими классами сахароснижающих лекарственных средств, безопасными в отношении сердечно-сосудистых исходов, риск неблагоприятных событий остается высоким [95, 173, 205].

В течение 12 месяцев риск смертельного исхода увеличивается в 4 раза у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и применением инсулина [236]. В субанализе исследования SCHARM инсулинотерапия приводила к увеличению риска смерти независимо от причин в течение двух лет [212].

Во множестве рандомизированных клинических испытаний, а также различных наблюдательных исследованиях говорится о том, что интенсивный контроль гликемии с использованием инсулинозависимых терапевтических схем связан с повышенным риском смерти у пациентов с СД 2 типа и установленной сердечной недостаточностью [199]. Более двух лет продолжалось одно из проспективных исследований, включающем около 1000 пациентов с ИБС и перенесенным аорто-коронарным шунтированием в анамнезе, четверть из которых страдала СД 2 типа. В работе авторами установлено – общая смертность значительно выше в группе больных, получавших инсулинотерапию, в сравнении с пациентами принимающих пероральные препараты, и с группой лиц без СД [264].

Сомнения вызывает и применение агонистов рецепторов ГПП 1-го типа в качестве сахароснижающих препаратов у больных СД 2 типа и ХСН. Значительное снижение массы тела и низкая частота развития гипогликемических состояний обуславливает их частое применение в клинической практике [149], но стоит помнить о их отрицательном действии.

Так, в исследовании SAVOR-TIMI зарегистрирована высокая частота госпитализаций больных по поводу симптомной сердечной недостаточности при использовании в терапии саксоглиптина. Сравнение проводилось с плацебо в течение 24 месяцев [230].

Зарубежные авторы попытались установить взаимосвязь агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа с риском развития сердечной недостаточности [162]. Проанализировав данные более чем 20 исследований, авторы пришли к выводу о том, что данная группа лекарственных средств не привела к увеличению рисков возникновения ХСН или госпитализаций, связанных с ней, как в группе с плацебо, так и в сравнении с группами пациентов, принимающих другие сахароснижающие препараты.

Ингибиторы ДПП – 4 (глиптины). Данная группа препаратов в исследовании EXAMINE, включающем 5380 пациентов, приводила к явному росту общего количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [271]. Нейтральный эффект данной группы препаратов был продемонстрирован в небольшом исследовании TECOS. В течение 36 месяцев данная группа препаратов (применение ситаглиптина) не влияла на частоту госпитализаций по поводу симптомной ХСН [114].

В настоящее время большое внимание уделяется новому классу антидиабетических препаратов – селективным ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Данная группа препаратов стоит особняком на современном этапе развития медицины, не влияя на продукцию инсулина и уровень инсулинорезистентности [19].

В первом большом РКИ EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) (2015) была дана оценка эмпаглифлозину, как представителю группы сахароснижающих препаратов группы SGLT-2. Его сравнивали с плацебо. В результате трехгодичного наблюдения применение эмпаглифлозина приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта и инсульта) на 26%

Использование данного препарата снижало сердечно-сосудистую и общую смертность на 38% и 32% соответственно, уменьшало частоту

госпитализаций по причине прогрессирования сердечной недостаточности на 38%. Статистически значимых различий по частоте ОИМ и ОНМК между группами не было. Стоит сказать авторами были отмечены и побочные эффекты применения эмпаглифлозина - риск генитальных инфекций.

Чуть позже был проведен отдельный субанализ этого исследования, дабы оценить риск развития ХСН при использовании эмпаглифлозина у больных СД 2 типа с исходной сердечной недостаточностью и без нее [105]. Более 7000 пациентов включили в данный субанализ, 1/10 часть исходно имели недостаточность кровообращения. Прием эмпаглифлозина в сравнении с плацебо приводил к снижению не только частоты госпитализаций, но и снижению сердечно-сосудистой смертности у больных с симптомной ХСН. Применение селективных SGLT-2 снижает на треть риск общей смертности, установил метаанализ G. Savarese и соавторов [227]. В крупном исследовании DAPA-HF было установлено, что препараты группы SGLT-2 могут применяться при ХСН даже у пациентов без СД 2 типа в анамнезе. Наблюдение, длительностью более 18 месяцев, показало, что в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин отмечалось значительное снижение частоты событий, составлявших первичную конечную точку - госпитализацию по поводу ХСН или ОДСН, сердечно-сосудистую смерть. Также было отмечено уменьшение симптомов ХСН при приеме данной группы препаратов [180].

По данным литературы, ингибиторы SGLT-2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения пациентов СД 2 типа и хронической сердечной недостаточностью. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, прежде всего, эмпаглифлозин, следует рассматривать как препараты первой линии, наряду с метформином, в лечении больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН. На основании

многочисленных исследований, данная группа препаратов давно внесена в схему лечения пациентов в Европейские рекомендации по ХСН [213].

1.7. Проблемы лечения ОДСН при СД 2 типа.

Рациональная терапия ХСН начинается с назначения двух наиболее важных групп препаратов, блокирующих избыточно активированную систему РААС - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II [13, 217]. С позиций клинических рекомендаций – во главе терапии ХСН стоят именно блокаторы системы РААС [25, 36]. Но, длительное применение данной группы лекарственных средств приводит по механизму обратной связи, к повышению синтеза ренина и ангиотензина I. Поэтому выходом является назначения БАБ, которые опосредованно начинают блокировать синтез ренина [13, 21].

Отечественные ученые говорят, что применяемая схема лечения, которая достоверно улучшает как клиническое течение ХСН, так и обладает благоприятными свойствами в отношении прогноза больных. Но и эта схема не лишена недостатков. В литературе описан феномен «ускользания блокады синтеза альдостерона», который связан с длительным применением блокаторов РААС [23]. Один из механизмов решения данной проблемы - назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексной терапии больных ХСН [16], как на амбулаторном этапе, так и при госпитализации пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности определены основные показания для госпитализации пациентов в отделения интенсивной терапии – нестабильность гемодинамики, выраженная, прогрессирующая одышка и/или присутствие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, а также другие

жизнеугрожающие состояния, в т.ч. острый коронарный синдром, гипертонический криз, ТЭЛА и др [25].

Клинические симптомы острой декомпенсации сердечной недостаточности, как правило, связаны с задержкой жидкости в организме, поэтому дегидратационная терапия является ключевым моментом в лечении пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Недавно предложена концепция «время до лечения» по аналогии с концепцией острого коронарного синдрома, согласно которой адекватная терапия должна начаться в течение 30 мин после первого контакта с врачом, без ненужной задержки, вызванной дополнительными исследованиями [242].

Сегодня - петлевые диуретики самая эффективная группа мочегонных лекарственных средств. Именно они составляют основу лечения отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности и ее декомпенсации.

Известно, механизм действия петлевых диуретиков заключается в ингибировании реабсорбции натрия в восходящем колоне петли Генле, тем самым вызывая требуемый эффект. Данная группа препаратов сохраняет активность при ХБП IV–V стадий и СКФ > 5 мл/мин [15].

Фуросемид – наиболее часто применяемый в клинической практике представитель данного семейства. Имея 50% биодоступность при пероральном применении и 100% при внутривенном, фуросемид обеспечивает высокую эффективность как при ХСН, так и при развитии ее острой декомпенсации [102].

В небольшом рандомизированном клиническом исследовании DOSE-ANF [215] пациентов с ОДСН разделили на группы, в зависимости от способа применения фуросемида (внутривенно или в болюсе каждые 12 часов или непрерывные инфузии), и его дозировки. Итогом работы стало отсутствие статистически значимых различий в состоянии пациентов при острой или

острой декомпенсированной сердечной недостаточности и функции почек при терапии фуросемидом, вне зависимости от дозировки и способа введения.

Торасемид, за счет длительного периода полувыведения, требует менее частого приема [65]. В сравнении с фуросемидом, торасемид более эффективен в качестве противоотечной терапии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Эти эффекты обеспечиваются высокой биодоступностью при пероральном приеме и более длительным периодом полувыведения. В литературе имеются данные о преимуществе торасемида. Так, торасемид, незначительно, но снижает общее количество повторных госпитализаций пациентов с сердечной недостаточностью и повторных госпитализаций по поводу ее декомпенсации. Также было отмечено, что торасемид снижает риск повторной госпитализаций среди пациентов, ранее госпитализированных по поводу ХСН [94].

Что касается АМКР, то согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ОДСН данная группа препаратов используется в качестве дополнения к терапии петлевыми диуретиками.

Исследование ATHENA-HF (2016) показало, что при добавлении больших доз АМКР нет особых преимуществ в лечении пациентов с декомпенсацией ХСН, но при этом количество побочных эффектов также не столь велико. Имеются данные исследований, показавших нейтральных эффект в отношении данной группы препаратов. Так, применение в терапии спиронолактона и эплеренона характеризуется отсутствием влияния на смертность среди пациентов с СД 2 типа и без него [270].

Добавление небольших доз спиронолактона 12,5–50 мг/сут пациентам клинически выраженной ХСН III–IV ФК с низкой фракцией в дополнение к оптимальной терапии (иАПФ, БАБ) позволяет снижать риск летальных исходов на 27% [211], причем как внезапной смерти, так и обусловленной прогрессированием ХСН. Стоит помнить – применение АМКР провоцирует

развитие гиперкалиемии у пациентов. В национальном регистре Великобритании, среди 19000 пациентов с декомпенсацией кровообращения, у каждого 10 больного была зарегистрирована гиперкалиемия [186].

Врачу необходимо помнить о сложностях применения мочегонной терапии при наличии у пациента хронической болезни почек. Установлено, ХБП снижает способность почек к выведению жидкости, а это в свою очередь, способствует нарастанию симптомов застоя [215] и является одной из причин резистентности организма к применению диуретиков. Интересным являются данные субанализа исследования ASCEND-HF [96], который показывает зависимость сроков госпитализации пациентов и риска повторной госпитализации. Авторы исследования утверждают, чем больше длительность пребывания пациента в стационаре, тем ниже риск повторных госпитализаций из-за ХСН. Скорее всего авторы хотели сказать, что активная диуретическая терапия не всегда приводит к улучшению отдаленных последствий и долгосрочного прогноза, и наоборот, длительная бережная дегидратация хоть и ведет к более продолжительному пребыванию больного в стационаре, но позволяет снизить риск и частоту повторного развития ОДСН [26].

Мочегонная терапия при развитии острой декомпенсации сердечной недостаточности и СД 2 типа должна начинаться как можно раньше, еще при подозрении на нее, поскольку раннее введение петлевых диуретиков снижает смертность. Несмотря на то, что петлевые диуретики, предпочтительно внутривенные – препараты первой линии терапии, до настоящего времени нет достаточных данных об их оптимальной дозе.

В литературе достаточно много данных о формировании и течении ХСН, как в прочем и сахарного диабета. Представлены многочисленные факторы прогрессирования данных заболеваний, но недостаточно сведений о том, какой вклад вносит СД в прогрессирование сердечной недостаточности? Что провоцирует пациентов - диабетиков к развитию декомпенсации ХСН? Какие преддикторы (клинические, лабораторные, инструментальные) помогут врачу

заподозрить приближающееся острое состояние? В литературе достаточно противоречивые данные по контролю гликемии у таких пациентов. Как врачу подобрать правильный уровень гликированного гемоглобина и стоит ли жестко подходить к контролю уровня глюкозы крови? Установлено, как влияют различные группы сахароснижающих препаратов на течение ХСН. Но какова частота назначения ЛП, которые рекомендованы к использованию у пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа? В принципах медикаментозной терапии пациентов с ОДСН акцент сделан на мочегонной терапии, но какая дозировка является приемлемой для пациента с СД 2 типа? Влияет ли длительность лечения на частоту последующих госпитализаций? Ответы на эти вопросы и стоит искать научному сообществу в ближайшее время.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1 Дизайн исследования

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование с проведением трех субанализов с учетом коморбидной патологии, критериев включения и невключения.

Дизайн исследования представлен на рис.1.



Рис.1 Дизайн исследования

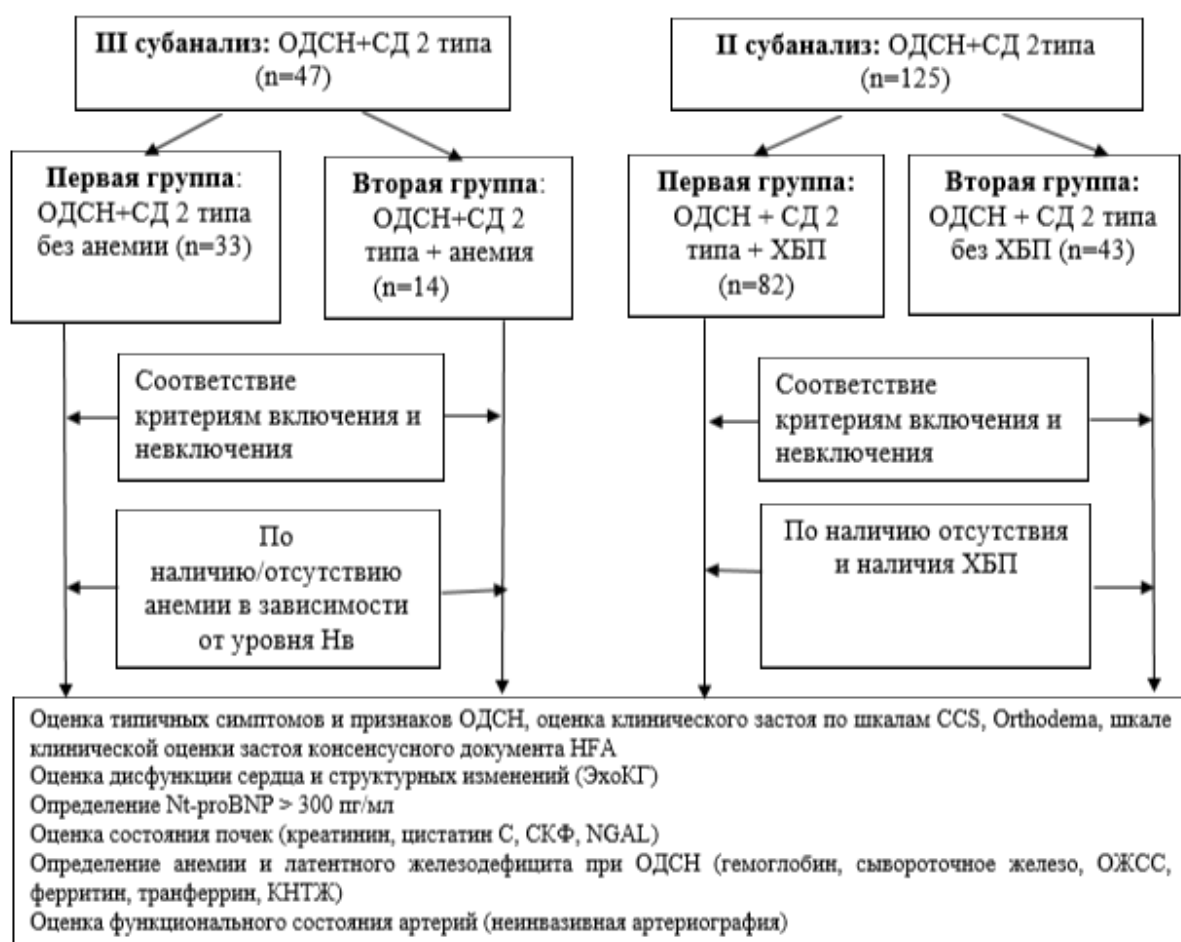


Рис. 1 Дизайн исследования (продолжение)

2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Прежде чем приступить к работе над диссертационным исследованием, получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Добровольное информированное согласие подписано каждым включенным в исследование пациентом до проведения его полного клинического обследования. Конфликт интересов в работе отсутствует.

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование с проведением трех субанализов с учетом коморбидной патологии, критериев включения и невключения.

В условиях кардиологического стационара в течение 18 месяцев было обследовано 263 пациента с ОДСН. Обследование включенных больных проводилось в течение 24 – 48 часов с момента поступления в стационар.

Для первого субанализа согласно критериям включения и невключения, последовательно было зарегистрировано 98 пациентов с ОДСН, которые в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа были разделены на две группы: в первую группу был включен 51 (52,0%) больной с ОДСН без нарушений углеводного обмена, во вторую группу – 47 человек (48,0%), у которых был верифицирован СД 2 типа в анамнезе.

Критерии включения пациентов в первый субанализ были следующие:

1. ОДСН;
2. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе;
3. Подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

1. Острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отек легких);
2. Правожелудочковая недостаточность, хроническое легочное сердце;
3. Острые тромбоэмболические осложнения;
4. Расслаивающая аневризма или диссекция аорты;
5. Острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.);
6. ОКС, давностью менее 1 месяца;
7. Инсульт или ТИА, давностью менее 1 месяца;
8. Большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца;
9. СД 1 типа и другие специфические формы диабета, СД 2 типа, впервые диагностированный, предиабет;
10. Травмы сердца;
11. Инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда;
12. Клапанные пороки сердца;
13. Острые гепатиты и декомпенсация цирроза печени;
14. Терминальная ХБП: клиренс креатинина <15 мл/мин на момент поступления, диализ или трансплантации почек в анамнезе;
15. Терминальная печеночная недостаточность (Чайлд-Пью категории С) на момент поступления;

16. Нарушения функции щитовидной железы;
17. Онкологические заболевания давностью менее 5 лет;
18. Отечный синдром экстракардиальной патологии;
19. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

В группе больных первого субанализа средний возраст пациентов составил $72,67 \pm 10,43$ лет. В исследование включены 51 (52,0%) мужчина и 47 (48,0%) женщин. ИМТ составил $29,06 [25,71;34,30]$ кг/м², из них ожирение имели 51 (52,0%) пациентов. В анамнезе у 76 пациентов (77,6%) верифицирован диагноз ИБС, при этом длительность составила 7 [4; 11] лет. ОКС имели 50 (51%) человек, перенесенный ИМ был зарегистрирован у 40 (40,8%) пациентов, коронарное шунтирование проведено 12 (12,2%) больным, ЧКВ 13 (13,3%) пациентам. Стенокардия напряжения встречалась, в среднем, на уровне 2 [2; 3] ФК. Атеросклероз периферических артерий был выявлен у 26 (26,5%) больных.

ГБ имели все 98 пациентов (100,0%). При этом на момент поступления гипертонический криз был зафиксирован у 19 (19,4%) больных. Длительность ГБ составила 20 [13; 25] лет. Длительность ХСН у пациентов составила 2 [1; 3] лет. До госпитализации 75,5% пациентов (74) имели III-IV ФК ХСН, средний балл по шкале ШОКС до госпитализации составлял 9 [7; 10].

Клинически ОДСН была представлена преимущественно фенотипом «влажный-теплый» у 74 (75,5%) пациентов, SpO₂ составила $93,01 [90,56; 96,48]$ %. ОДСН сопровождалась преимущественно промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая составила $44,51 \pm 11,36\%$. Низкая ФВ ЛЖ была определена у 25 (25,5%) больных, промежуточная – у 36 (36,7%) пациентов, сохраненная – у 37 (37,8%) обследуемых. Показатель E/e', характеризующий выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, составил $12,9 [4,7;18,0]$, а его увеличение более 14 было определено у 45 (45,9%) больных. ГЛЖ была определена у 76 (77,6%) пациентов. ИОЛП более 34 мл/м² был выявлен у 89 (90,8%)

обследуемых. Среднее значение Nt-proBNP составило 2415,4[478;4002,3] пг/мл.

В группе больных с СД 2 типа стаж заболевания составил 8,61[5,45; 14,34] год. У 21 (44,6%) больного стаж СД 2 типа был более 10 лет. Средний уровень гликемии плазмы крови натощак составил 6,8 [5,2;8,2] ммоль/л, гликированного гемоглобина – 7,0 [6,4;8,8] %. У 8 (18,0%) больных в первые сутки определялась стойкая гипергликемия более 10 ммоль/л, что заставило перевести этих больных с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию короткодействующими препаратами до стабилизации состояния. До госпитализации 17 (36,2%) больных принимали препараты сульфаниламочевины, из них 12 (25,6%) глибенкламид, 18 (38,3%) – метформин, 7 (14,9%) – инсулинотерапию, 9 (19,2%) – комбинированное лечение. Ни один больной не получал SGLT-2 и аГПП-1.

В структуре сопутствующих заболеваний исследуемой когорты пациентов с ОДСН тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе была выявлена у 8 (8,2%) больных, ОНМК и/или ТИА – у 26 (26,5%), ФП, вне зависимости от формы, – у 68 (69,4%) пациентов с ЧСС более 110 ударов в минуту – у 29 (29,6%) пациентов. Хроническую обструктивную болезнь легких имели 47 (48%) человек, из них, с обострением поступили 13 (13,3%) больных. Бронхиальная астма в анамнезе зарегистрирована у 7 (7,1%), пневмония на момент госпитализации была диагностирована у 3 (3,1%) больных. Наличие хронического гепатита и компенсированного цирроза печени в анамнезе отмечено у 9 (9,2%) человек, каждый четвертый пациент был с анамнезом ХБП 3-4 стадии (24,5%).

У 9 (9,2%), больных при госпитализации были выявлены острые воспалительные заболевания: раневые дефекты при трофических нарушениях мягких тканей нижних конечностей, обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы, реактивные синовиты на фоне хронического суставного синдрома. Анемический синдром по данным медицинской документации в анамнезе имелся у четверти пациентов (26,6%).

Для выполнения второго субанализа согласно критериям включения и невключения было обследовано 125 больных с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия ХБП были разделены на 2 группы. В первую группу включено 43 (34,4%) больных, с верифицированной ХБП, во вторую группу – 82 (65,6%) пациента при отсутствии диагностических критериев ХБП.

Дополнительным критерием включения во второй субанализ было наличие СД 2 типа в анамнезе для всех больных.

Дополнительными критериями невключения во второй субанализ были следующие:

1. Острые инфекции мочевых путей при госпитализации;
2. Обострение хронического пиелонефрита;
3. Мочекаменная болезнь;
4. Оперативные вмешательства на органах мочевыделительной системы;
5. Острые и хронические гломерулонефриты в анамнезе;
6. Кисты и опухоли почек;
7. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей;
8. Амилоидоз почек;
9. Ревматические заболевания с поражением почек;
10. Васкулиты с поражением почек;
11. Фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий;
12. Атеросклероз почечных артерий.

Средний возраст больных в когорте больных второго субанализа составил $67,71 \pm 8,56$ лет. В исследование включены 67 (53,6%) мужчин и 58 (47,3%) женщин. Курильщики составили 37,6% среди обследованных больных второго субанализа. ИМТ был равен $30,51[26,34;39,20]$ кг/м², из них ожирение имели 78 (62,4%) пациентов. В анамнезе у 70 пациентов (56,0%) была отмечена ИБС. ОКС в анамнезе имели 47 (37,6%) человек. КШ проведено 26 (20,8%), ЧКВ - 39 (31,2%). Атеросклероз артерий нижних конечностей был

обнаружен у 60 (48,0%) пациентов. ГБ регистрировалась у 123 (98,4%) больных, с гипертоническим кризом поступили 10 (8,0%).

Длительность ХСН у пациентов составила 6,1[2,9;9,1] года. До госпитализации средний ФК ХСН составлял 3,3[2,4;3,8], средний балл по шкале ШОКС – 8,6 [6,7; 10,0].

Клинически ОДСН была представлена преимущественно фенотипом «влажный-теплый» у 81 (64,8%) пациентов, SpO₂ составила 91,36 [88,72; 95,12] %. ОДСН сопровождалась преимущественно промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, которая составила 49,86 ±10,20%. Низкая ФВ ЛЖ была определена у 16 (12,8%) больных, промежуточная – у 54 (43,2%) пациентов, сохраненная – у 55 (44,0%) обследуемых. Показатель E/e' составил 14,2[8,1;18,0], а его увеличение более 14 было определено у 76 (60,8%) больных. ГЛЖ была определена у 81 (64,8%) пациентов. ИОЛП более 34 мл/м² был выявлен у 73 (58,4%) обследуемых. Среднее значение Nt-proBNP составило 1705,3[459,5;9008,1] пг/мл. Желудочковые нарушения ритма были зарегистрированы у 38 (30,4%) больных.

Стаж СД 2 типа составил 9,02[3,67; 18,81] год. У 59 (47,2%) больных длительность СД 2 типа была более 10 лет. Средний уровень гликемии плазмы крови натощак составил 8,0 [6,0;13,8] ммоль/л, HbA1c – 8,2[6,7;13,6] %. 11 (8,8%) больных поступили с симптомами и признаками диабетического кетоацидоза. У 22 (17,6%) больных в первые сутки определялась стойкая гипергликемия более 10 ммоль/л, что заставило перевести этих больных с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию короткодействующими препаратами до стабилизации состояния. До госпитализации 41 (32,8%) больной принимали препараты сульфаниламочевины, из них 18 (14,4%) глибенкламид, 48 (38,4%) – метформин, 25 (20,0%) – инсулинотерапию, 6 (4,8%) – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, 5 (4,0%) – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и 1 (0,8%) – агонисты глюкагонподобного пептида 1 типа, 63 (50,4%) – комбинированное лечение.

ХБП в анамнезе была отмечена у 39 (31,2%) больных. Соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи более 30 мг/г было выявлено у 40 (32,0%) пациентов. В группе больных с ХБП концентрация креатинина в сыворотке крови составила 118,2[99,2;234,3] мкмоль/л, СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based) – 53,0 [24,9;55,2] мл/мин/1,73м², цистатин С – 1,46 [1,23;2,25] мкг/мл, СКФ, рассчитанная на основании значений цистатина С в крови, – 46,6[24,0;51,3] мл/мин/1,73м², UACR - 289,5[38,9;678,8] мг/г.

В структуре сопутствующих заболеваний при выполнении второго субанализа ТЭЛА в анамнезе была выявлена у 3 (2,4%) больных, инсульт и ТИА – у 16 (12,8%), ФП, вне зависимости от формы, – у 9 (7,2%) пациентов. ХОБЛ в анамнезе имели 10 (8,0%) человек, из них, с обострением поступили 9 (7,2%). Пневмония на момент госпитализации была диагностирована у 15 (12,0%) больных. Наличие хронического гепатита и компенсированного цирроза печени в анамнезе отмечено у 2 (1,6%) человек,

У 6 (4,8%), больных при госпитализации были выявлены острые воспалительные заболевания: раневые дефекты при трофических нарушениях мягких тканей нижних конечностей, абсцесс ягодицы. Анемический синдром по данным медицинской документации в анамнезе был обнаружен у 35 пациентов (28,0%).

Для выполнения третьего субанализа согласно критериям включения и невключения было обследовано 47 больных с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия железодефицитной анемии или анемии хронических состояний были разделены на 2 группы: в первую группу было включено 33 (70,2%) больных без признаков анемического синдрома, во вторую группу – 14 (29,8%) пациентов, у которых была верифицирована анемия.

Дополнительным критерием включения в третий субанализ в сравнении с критериями включения для первого субанализа было наличие СД 2 типа в анамнезе для всех больных.

Дополнительными критериями невключения в третий субанализ были следующие:

1. В12/фолиево-дефицитные анемии;
2. Гипо- и апластические анемии;
3. Острые анемии, связанные с кровопотерей;
4. Потребность в гемотрансфузионной терапии;
5. Лечение препаратами эритропоэтина;
6. Лечение препаратами витамина В12 и фолиевой кислоты;
7. Специфическое лечение гипо- и апластических анемий;
8. Снижение лейкоцитов $< 4,5 \times 10^9$ /л;
9. Снижение лимфоцитов $< 24\%$;
10. Снижение тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л;
11. Необходимость в проведении дифференциального диагноза анемии.

Средний возраст больных в когорте больных третьего субанализа составил $73,56 \pm 10,04$ лет. В третий субанализ включены 15 (31,9%) мужчин и 32 (68,1%) женщины. Курильщики составили 25,5% (12 человек) среди обследованных больных третьего субанализа. ИМТ был равен $31,6[25,2;38,8]$ кг/м², из них ожирение имели 35 (74,5%) пациентов. В анамнезе у 34 пациентов (72,3%) была отмечена ИБС. ОКС в анамнезе имели 30 (63,8%) человек. КШ проведено 7 (14,9%), ЧКВ - 7 (14,9%) больным. Атеросклероз артерий нижних конечностей был обнаружен у 21 (44,7%) пациентов. ГБ регистрировалась у всех больных, включенных в третий субанализ, с гипертоническим кризом поступили 11 (23,4%) человек. ФП была обнаружена у 30 (63,8%) обследуемых, причем у 17 (36,2%) пациентов с ФП при поступлении ЧСС была более 110 ударов в 1 мин. Инсульт и/или ТИА в анамнезе по данным медицинских документов были отмечены у 25 (53,2%) больных.

Длительность ХСН у пациентов составила 2,4 [2,0;6,7] года. До госпитализации средний ФК ХСН составлял 3,0 [3,0;4,0], средний балл по шкале ШОКС – 8,2 [6,9; 10,0].

Клинически ОДСН была представлена преимущественно фенотипом «влажный-теплый» у 30 (63,8%) пациентов, SpO₂ составила 92,16 [89,16; 94,02]%. ОДСН сопровождалась преимущественно промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, которая составила 47,84 ±10,56%. Низкая ФВ ЛЖ была определена у 10 (21,3%) больных, промежуточная – у 17 (36,2%) пациентов, сохраненная – у 20 (42,6%) обследуемых. Показатель E/e' составил 13,9[4,5;18,1], а его увеличение более 14 было определено у 21 (44,7%) больных. ГЛЖ была определена у 39 (83,0%) пациентов. ИОЛП более 34 мл/м² был выявлен у 22 (46,8%) обследуемых. Среднее значение Nt-proBNP составило 2764,3[451,9;7237,0] пг/мл.

Стаж СД 2 типа составил 11,52[5,01;15,68] год. У 31 (67,0%) больных длительность СД 2 типа была более 10 лет. Средний уровень гликемии плазмы крови натощак составил 7,2 [4,9;13,3] ммоль/л, HbA1c – 8,2[6,1;10,8] %. У 8 (17,0%) больных в первые сутки определялась стойкая гипергликемия более 10 ммоль/л, что заставило перевести этих больных с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию короткодействующими препаратами до стабилизации состояния. До госпитализации 18 (38,3%) больной принимали препараты сульфаниламочевины, из них 8 (17,0%) глибенкламид, 21 (44,7%) – метформин, 5 (10,6%) – инсулинотерапию, 1 (2,1%) – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, 1 (2,1%) –иНГЛТ-2 и 1 (2,1%) – аГПП-1, 25 (53,2%) – комбинированное лечение.

Кроме когорты больных с диагностическими признаками анемии, у 20 (42,6%) пациентов был выявлен латентный железодефицит при выполнении третьего субанализа, анемия хронических состояний, характеризующаяся увеличением концентрации ферритина в крови, была обнаружена у 2 (4,3%) пациентов с анемическим синдромом. Средняя концентрация гемоглобина в крови у всех больных, включенных в третий субанализ, была равна

114,5[87,6;139,5] г/л. Гематокрит составил 36,7[27,9;42,1] %, содержание сывороточного железа – 12,08[3,65;20,12], ферритина – 86,4[8,9;212,2] нг/мл, трансферрина – 274,2[178,6;394,9] мг/дл, ОЖСС – 82,8[48,6;130,4] мкмоль/л, КНТЖ – 17,9[8,3;48,8]%. У 30 (63,8%) больных значение ферритина было ниже 100 нг/мл. У 28 (59,6%) обследуемых КНТЖ был ниже 20%.

В структуре сопутствующих заболеваний при выполнении третьего субанализа ТЭЛА в анамнезе была выявлена у 3 (2,4%) больных. ХБП 3-4 стадии была верифицирована у 15 (31,9%) пациентов. ХОБЛ в анамнезе имели 20 (42,6%) человек, из них, с обострением поступили 4 (8,5%) человека. БА в анамнезе была обнаружена у 6 (12,8%) больных. Наличие хронического гепатита в анамнезе отмечено у 1 (2,1%) человека,

У 7 (14,9%), больных при госпитализации были выявлены острые воспалительные заболевания: раневые дефекты при трофических нарушениях мягких тканей нижних конечностей, обострение хронического пиелонефрита, острый гайморит.

Анемический синдром по данным медицинской документации в анамнезе был обнаружен у 16 пациентов (34,0%).

2.3 Методы диагностики и методики применяемых лабораторных и инструментальных исследований

2.3.1. Диагностика ОДСН

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии (холодные конечности, заторможенность, низкое пульсовое АД, олигурия) и застоя (набухание яремных вен, положение ортопноэ, наличие отеков нижних конечностей, гепатомегалия, асцит), что потребовало экстренной госпитализации, внутривенной диуретической терапии и/или инотропной поддержки, с дальнейшим подтверждением в течение 48 часов в стационаре структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ и увеличения N-терминального фрагмента

мозгового натрийуретического пропептида > 300 пг/мл с учетом возраста больных. Для больных в возрасте младше 50 лет значение Nt-proBNP для диагностики ОДСН составляло более 450 пг/мл, для пациентов 50-75 лет – более 900 пг/мл, для обследуемых старше 75 лет – более 1800 пг/мл [25, 36, 192].

Для верификации клинических симптомов и признаков ОДСН у всех пациентов выявлялись жалобы и определялись данные физикального обследования, соответствующие ОДСН, непосредственно при поступлении в стационар.

При сборе жалоб и расспросе больных, определялись типичные для ОДСН жалобы, которые рекомендуется оценить согласно Российским рекомендациям (таб. 2.1) [36].

Таблица 2.1

Основные жалобы пациентов, которые регистрировались на момент поступления в стационар

| Основные жалобы |
|--|
| Одышка |
| Положение ортопноэ |
| Ночные приступы сердечной астмы |
| Плохая переносимость физической нагрузки |
| Утомляемость |
| Отеки |
| Ночной кашель |
| Свистящее дыхание |
| Увеличение/снижение массы тела |
| Чувство переполнения в животе |
| Потеря аппетита |
| Депрессия |
| Сердцебиение |
| Обмороки |
| Другое ¹ |

Примечание: Другое¹ – головные боли, головокружение, болевой синдром в грудной клетке, в т.ч. ангинозные боли, симптомы желудочной/кишечной диспепсии, симптомы перемежающейся хромоты.

При физикальном обследовании пациентов на момент госпитализации обязательной была оценка типичных симптомов и признаков острой декомпенсации сердечной недостаточности (табл. 2.2) [36].

Таблица 2.2

Типичные симптомы и признаки при физикальном обследовании у пациентов с ОДСН

| Параметр |
|-------------------------------------|
| Набухание шейных вен |
| Гепато-югулярный рефлюкс |
| III тон сердца |
| Смещение верхушечного толчка влево |
| Систолический шум |
| Отеки |
| Хрипы/крепитация |
| Притупление в нижних отделах легких |
| Тахикардия |
| Нерегулярный пульс |
| Тахипноэ (>16 дыханий в минуту) |
| Гепатомегалия |
| Асцит |
| Кахексия |

Оценка набухания яремных вен нами проведена в положении пациента лежа на спине, при этом головной конец кушетки был приподнят под углом в 45°. В таком положении проводилось измерение расстояния от угла Людовика до прямой горизонтальной линии, которую проводили через максимальную точку пульсации яремных вен. Измерение расстояния проводили в сантиметрах, прибавляя к полученной величине 5 см.

Оценка периферических отеков проведена по градации степени их выраженности у пациента, оцененной в баллах от 0 до 4+ (табл. 2.3). Пальпаторно, путем легкого надавливания на кожу и подкожно-жировую клетчатку в области лодыжек, голеней, бедер, крестца, передней брюшной стенки оценивали степень образовавшегося углубления и время, за которое

оно исчезает. При отсутствии отеков - 0 баллов – надавливание на кожу и подкожно-жировую клетчатку не сопровождалось образованием углубления в тканях.

Таблица 2.3.

Описание градаций/ выраженности периферических отеков

| Баллы | Описание |
|-------|--|
| 0 | Отсутствие отека |
| 1+ | Ограниченные зоны (только голени) с образованием углубления в коже и подкожных тканях при легком надавливании пальцами, которое проходит примерно через 10-15 секунд. |
| 2+ | Умеренный отеки голеней с быстрым образованием углублений под действием ограниченного давления. Углубления исчезают медленно (15-30 секунд или дольше). |
| 3+ | Большие области на нижних конечностях, часто до середины икры или выше, с быстрым образованием углублений, которые медленно проходят (более 30 секунд). Возможно появление мокнущих ран на коже и (или) разрывов кожи. |
| 4+ | Выраженные распространенные отеки до степени анасарки. |

Асцит у больных подтверждали физикальными методами обследования, с дальнейшим подтверждением результатами ультразвукового обследования органов брюшной полости.

Наличие гидроторакса подтверждалось проведением рентгенографии, реже компьютерной томографии органов грудной клетки.

Обязательным являлась оценка гемодинамических показателей, включая ЧСС, ЧДД, насыщение кислородом артериальной крови, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое АД.

Для комплексной оценки степени выраженности клинического застоя использовались различные шкалы. Шкала клинической оценки застоя

консенсусного документа Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ЕОК (HFA) [111], шкала застоя Composite congestion score [221], шкала Orthodema [158]. Каждый клинический симптом и признак оценивали непосредственно в день поступления.

Шкала Orthodema – оценка ортопноэ по количеству подушек, где < 2 подушек – 0 баллов, а ≥ 2 подушек – 1 балл.

Для оценки клинического застоя по шкале CCS помимо положения ортопноэ, использовали степень выраженности набухания яремных вен и периферические отеки (табл.2.4). Градация оценки периферических отеков представлена в табл. 2.3.

Таблица 2.4

Шкала клинической оценки застоя CCS

| Параметр | Баллы | | | |
|-------------------------|-------|----------------|-----------|------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ортопноэ | Нет | 1 подушка | 2 подушки | $>30^0$ |
| Отек нижних конечностей | нет | Незначительный | Умеренный | Выраженный |
| Набухание ЯВ, см | < 6 | 6-9 | > 10 | - |

Для шкалы клинической оценки застоя консенсусного документа HFA использованы следующие параметры: оценка давления в яремной вене и степени выраженности периферических отеков, наличие ортопноэ и гепатомегалии у пациента (табл. 2.5).

Таблица 2.5

Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA

| Параметр | Баллы | | | | |
|----------|-------|---|---|---|---|
| | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | | | | |

| | | | | | |
|------------------------------|--|---|---|---|--|
| Ортопноэ | | Нет | Легкая/ 1 подушка | Умеренная/ 2 подушки | Сильная/ ≥ 3 подушек |
| Давление в яремной вене (см) | <8 см и нет печеночно-яремного рефлюкса | | 8-10 см или печеночно-яремный рефлюкс | 11-15 см | >16 см |
| Гепатомегалия | Отсутствует при установлении нормального давления в яремной вене (<8 см) | Отсутствует при установлении повышенного давления в яремной вене (≥ 8 см) | Край печени выступает на 1-2 см из-под правой реберной дуги | Край печени выступает на 3-4 см из-под правой реберной дуги | Край печени выступает на ≥ 5 см из-под правой реберной дуги |
| Периферические отеки | | Нет | 1+ | 2+ | 3+/4+ |

Клиническим застоем при поступлении в стационар считали полученную сумму баллов ≥ 1 .

На момент поступления выполнено фенотипирование пациентов по гемодинамическому профилю [25,99] (табл. 2.6). Согласно рекомендациям, для определения фенотипа ОДСН использованы следующие параметры – наличие симптомов застоя (положение ортопноэ, набухание яремных вен, наличие отеков нижних конечностей, асцита и гепатомегалии) и признаков

гипоперфузии органов и тканей (холодные конечности, заторможенность, низкое пульсовое давление, олигурия).

Таблица 2.6

Гемодинамические фенотипы больных с ОДСН

| Класс | Периферическая гипоперфузия (температура кожных покровов) | Влажные незвонкие хрипы в легких при аускультации |
|-------|---|---|
| 1 (А) | Нет («теплые») | Нет («сухие») |
| 2 (В) | Нет («теплые») | Есть («влажные») |
| 3 (L) | Есть («холодные») | Нет («сухие») |
| 4 (С) | Есть («холодные») | Есть («влажные») |

По данным ЭхоКГ проведена оценка структурных изменений сердца, с обязательным определением систолической и диастолической функции левого желудочка. Все показатели оценивались в течение 48 часов с момента госпитализации с использованием аппарата для ультразвукового исследования сердца VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, принятой Российским и международными обществами по эхокардиографии [2, 195, 223].

Для определения фенотипов ХСН определялась систолическая функция ЛЖ, которая оценивалась по ФВ ЛЖ по методу Simpson [25]. При ФВ ЛЖ 50% и более фенотип ХСН рассматривался, как ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при ФВ ЛЖ 40-49 % – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, при ФВ ЛЖ менее 40% – ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Оценка диастолической функции ЛЖ основывалась на определении трансмитрального тока крови и тканевой визуализации скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу при проведении ЭхоКГ [195]. Для подтверждения диастолической дисфункции левого желудочка и определения степени ее выраженности рассчитывали максимальную скорость

раннего наполнения ЛЖ (E), по тканевой визуализации скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу, определяли скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'), в области боковой стенки (laterale e'), их среднее значение (среднее e'), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему e' (E/e'). При соотношении $E/e' > 14$ определяли ДД ЛЖ.

При выполнении ЭхоКГ определяли также следующие структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы: объем левого предсердия (мл), конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка, а также оценивали их индексированные показатели к площади поверхности тела. ППТ определялась по модифицированной формуле DuBois D., DuBois D.F. Также определялись толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ, ММЛЖ. ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к ППТ у лиц с «идеальной» массой тела, у лиц избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ определялось, как отношение ММЛЖ к росту^{2,7} [261]. Также при ЭхоКГ определялись малый диаметр правого предсердия и его индексированный показатель к ППТ, максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), диаметр нижней полой вены и ее коллабирование на вдохе для оценки повышения давления в ПП.

Nt-proBNP в крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Nt-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

2.3.2. Диагностика ХСН в анамнезе

ХСН в анамнезе подтверждали наличием типичных симптомов и признаков, систолической дисфункции левого желудочка, представленной в подглаве 2.2.1., или, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: структурные изменения сердца (гипертрофия левого желудочка при ИММЛЖ

у больных с «идеальной» массой тела более 115 г/м^2 у мужчин и более 95 г/м^2 у женщин, с ожирением – более $50 \text{ г/м}^{2.7}$ у мужчин и более $47 \text{ г/м}^{2.7}$ у женщин) или увеличение ИОЛП более 34 мл/м^2) или диастолическая дисфункция левого желудочка ($E/e' > 14$) по данным эхокардиографии; и увеличением уровня Nt-proBNP более 125 пг/мл (при отсутствии других причин его увеличения) согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) [251]. Стадии и ФК ХСН определялись также в соответствии с Рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ. Шкала оценки клинического состояния использовалась для оценки степени тяжести ХСН на амбулаторном этапе. Шкала представлена в современных рекомендациях РКО (рис.2).

| |
|--|
| 1. Одышка: 0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое; |
| 2. Изменение веса в течение недели: 0 – нет; 1 – да; |
| 3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 – нет; 1 – да; |
| 4. Положение в постели: 0 – горизонтальное; 1 – приподнятый головной конец; 2 – просыпается от удушья; 3 – сидя; |
| 5. Набухание шейных вен: 0 – нет; 1 – лежа; 2 – стоя; |
| 6. Хрипы в легких: 0 – нет; 1 – нижние отделы; 2 – до лопаток; 3 – над всей поверхностью легких; |
| 7. Наличие ритма галопа: 0 – нет; 1 – да; |
| 8. Печень: 0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см; |
| 9. Отеки: 0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 – анасарка; |
| 10. Уровень САД: 0 – более 120 мм рт. ст.; 1 – 100–120 мм рт. ст.; 2 – менее 100 мм рт. ст. |

Рис. 2. Шкала оценки клинического состояния больных (ШОКС) больных с ХСН.

Методики проведения ЭхоКГ и определения Nt-proBNP описаны в подглаве 2.2.1.

2.3.3. Методика верификации СД 2 типа в анамнезе

СД 2 типа в анамнезе подтверждали по данным амбулаторной карты или другим официальным медицинским документам в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и Российской ассоциации эндокринологов (табл.2.7) [8, 47, 91].

Таблица 2.7

Диагностические критерии сахарного диабета

| Время определения | Концентрация глюкозы, ммоль/л | |
|---|-------------------------------|-----------------|
| | Цельная капиллярная кровь | Венозная плазма |
| Сахарный диабет | | |
| Натощак | 6,1 | 7,0 |
| Через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста | 11,1 | 11,1 |
| Случайное определение | 11,1 | 11,1 |

Диагноз сахарного диабета подтверждали повторным определением гликемии крови в последующие дни. Исключение составили случаи несомненной гипергликемии с развитием острой метаболической декомпенсацией или случаи с наличием очевидных симптомов. Уровень глюкозы натощак определяли утром, после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов. Случайным образом определяли уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. ПГТТ проводился, как правило, для уточнения диагноза в случае сомнительных значений гликемии.

2.3.4. Методика верификации хронической болезни почек

Диагноз ХБП верифицировали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [28, 34]. Критерием ХБП

считали СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 месяцев и более с наличием или без повышенной экскреции альбумина (белка) с мочой. Стадии ХБП и экскреции альбумина/белка с мочой представлены в табл. 2.8, 2.9.

Таблица 2.8

Стадии ХБП по уровню СКФ (СКД-ЕPI)

| Стадия | Характеристика | СКФ, мл/мин/1,73м ² |
|--------|--------------------------|--------------------------------|
| C1 | Нормальная или высокая | ≥90 |
| C2 | Незначительно снижена | 60–89 |
| C3a | Умеренно снижена | 45–59 |
| C3b | Существенно снижена | 30–44 |
| C4 | Резко снижена | 15–29 |
| C5 | Почечная недостаточность | <15 |

Таблица 2.9

Стадии экскреции альбумина/белка с мочой по соотношению альбумин/креатинин мочи в утренней порции

| Стадии | A1 | A2 | A3 |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Характеристика | Нормальная или незначительно повышена | Высокая | Очень высокая |
| Соотношение альбумин/креатинин мочи | <30 мг/г <3 мг/ммоль | 30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль | >300 мг/г >30 мг/ммоль |

Для определения стадии ХБП подсчет СКФ проводился по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based).

Экскреция альбумина/белка с мочой определялась по соотношению альбумина к креатинину мочи в утренней порции.

Во второй субанализ, как было описано в критериях невключения, не включались пациенты с экстракардиальными причинами ХБП.

2.3.5. Методика верификации анемии при ХСН и латентного железодефицита

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, диагноз анемии был определен у мужчин при концентрации гемоглобина в крови менее 130 г/л и уровне гематокрита менее 39%, у женщин – менее 120 г/л и уровне гематокрита менее 36% [260]. Критерии тяжести анемии согласно рекомендациям ВОЗ, которые были определены в исследовании, представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10

Критерии тяжести анемии (ВОЗ, 2011)

| Пол | Легкая, гемоглобин г/л | Умеренная, гемоглобин г/л | Острая, гемоглобин г/л |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Мужчины (с 15 лет и старше) | 100-129 | 70-99 | <70 |
| Женщины (с 15 лет и старше) | 110-119 | 80-109 | <80 |

Латентный железодефицит (ЛЖД) у больных ХСН определялся согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов при концентрации ферритина в сыворотке крови менее 100 нг/мл или при его концентрации в сыворотке крови в диапазоне 100-299 нг/мл со снижением коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 20% [70, 179, 202].

Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate

reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «ИФА – ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Россия, Санкт-Петербург). Референсными значениями сывороточного ферритина считали 20-350 нг/мл.

Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS – 200E («Mindray», Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания). Референсными значениями трансферрина в крови считали 170-340 мг/дл.

Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывали, как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах [30, 68,70, 71,166].

Для диагностики ЛЖД при ХСН не учитывали концентрацию сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, которые согласно Рекомендациям Национального гематологического общества, могут быть нормальными при анемиях хронических состояний [249].

2.3.6. Дополнительные методы оценки функции почек

Для оценки клубочковой фильтрации почек, кроме сывороточного креатинина, определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С – ИФА- БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск). Референсными значениями цистатина С в крови считали 0,5-1,6 мкг/мл. Расчет СКФ на основании показателя цистатина С в крови был осуществлен с помощью online калькулятора [123, 250].

Оценка функционирования почечных канальцев проводилась с помощью определения в сыворотке крови молекулы NGAL - липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «NGAL ELISA TEST KIT»

(«Hycult Biotech», Нидерланды). Референсными значениями NGAL в крови были приняты 37-106 нг/мл.

2.3.7. Методы оценки функционального состояния артерий

Для оценки функционального состояния артериальной стенки проводили неинвазивную артериографию с применением прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия). Данный метод позволяет оценить индекс аугментации в аорте, центральное систолическое артериальное давление и скорость распространения пульсовой волны в аорте. В качестве нормальных значений, с учетом возраста и пола пациентов, определены следующие значения: SBP_{ao} для САД от $103,5 \pm 1,79$ до $114,5 \pm 11,5$ мм. рт. ст., PWV_{ao} от $7,2 \pm 1,63$ до $7,8 \pm 1,87$ м/с, AIX_{ao} < -10%.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала проведена при помощи программ STATISTICA 12.0. и MedCalc 19.6.4.

Расчет размера выборки для всех субанализов осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки [<https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki>]. Для первого субанализа для расчета размера выборки были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=98 больных согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности (n=263 больных с ОДСН, включенных в исследование), доля признака – (44% - частота встречаемости СД 2 типа у госпитализированных больных ХСН по данным научного досье Американской Ассоциации сердца [63]). Ошибка выборки составила 7,8, достаточный размер выборки – 96 (рис.3.). В первый субанализ было включено 98 пациентов, что соответствует достаточному размеру выборки.

| Расчет ошибки выборки | |
|--|--|
| Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% |
| Размер выборки: | <input type="text" value="98"/> |
| Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="263"/> |
| Доля признака: | <input type="text" value="44"/> |
| <input type="button" value="Расчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> |
| Ошибка выборки: | <input type="text" value="7.8"/> |

| Расчет достаточного размера выборки | |
|--|--|
| Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% |
| Ошибка выборки: | <input type="text" value="7,8"/> |
| Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="263"/> |
| <input type="button" value="Расчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> |
| Достаточный размер выборки: | <input type="text" value="96"/> |

Рис.3. Расчет ошибки и достаточного размера выборки с использованием online-калькулятора для первого субанализа

Для второго субанализа для расчета размера выборки были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки ($n=43$ больных с ОДСН, СД 2 типа и ХБП согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности ($n=125$ больных с ОДСН и СД 2 типа, включенных во второй субанализ), доля признака – (30% - частота встречаемости ХБП у больных с ОДСН и СД 2 типа по данным мета-анализа С.А. Rushton с соавт. [225]. Ошибка выборки составила 11,14, достаточный размер выборки – 35 (рис.4.). Во второй субанализ было включено 43 больного, что соответствует достаточному размеру выборки.

| Расчет ошибки выборки | |
|--|--|
| Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% |
| Размер выборки: | <input type="text" value="43"/> |
| Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="125"/> |
| Доля признака: | <input type="text" value="30"/> |
| <input type="button" value="Расчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> |
| Ошибка выборки: | <input type="text" value="11.14"/> |

| Расчет достаточного размера выборки | |
|--|--|
| Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% |
| Ошибка выборки: | <input type="text" value="11,14"/> |
| Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="125"/> |
| <input type="button" value="Расчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> |
| Достаточный размер выборки: | <input type="text" value="35"/> |

Рис.4. Расчет ошибки и достаточного размера выборки с использованием online-калькулятора для второго субанализа

Для третьего субанализа для расчета размера выборки были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=14 больных с ОДСН, СД 2 типа и железодефицитной анемией или анемией хронических состояний согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности (n=43 больных с ОДСН и СД 2 типа, включенных во третий субанализ), доля признака – (42,6% - частота встречаемости анемии у больных ХСН по данным исследования ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure Outcomes and Resource Utilization) [112]. Ошибка выборки составила 10,34, достаточный размер выборки – 7 (рис.5.).

| Расчет ошибки выборки | | Расчет достаточного размера выборки | |
|---|--|---|--|
| Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% | Доверительная вероятность: | <input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99% |
| Размер выборки: | <input type="text" value="14"/> | Ошибка выборки: | <input type="text" value="10,34"/> |
| Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="43"/> | Размер генеральной совокупности: | <input type="text" value="43"/> |
| Доля признака: | <input type="text" value="42,6"/> | | |
| <input type="button" value="Рассчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> | <input type="button" value="Рассчитать"/> | <input type="button" value="Очистить"/> |
| Ошибка выборки: | <input type="text" value="10.34"/> | Достаточный размер выборки: | <input type="text" value="7"/> |

Рис.5. Расчет ошибки и достаточного размера выборки с использованием online-калькулятора для третьего субанализа

В третий субанализ было включено 14 больных, что соответствует достаточному размеру выборки.

При проведении статистической обработки данных и проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. Нормальность распределения оценивалась с применением критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка

В виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего ($M \pm SD$) или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med []) были представлены количественные признаки. Проведен расчет абсолютной частоты проявления признака, частоты проявления признака в процентах (%)

для качественных признаков. Статистическая обработка материала, для показателей, распределение которых отлично от нормального, проводилась с использованием критерия Мана-Уитни для количественных показателей; для оценки качественных показателей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или критерий Фишера при $n < 5$.

Наличие взаимосвязи между количественными признаками оценено с использованием ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Предложенный А. А. Чупровым, коэффициент взаимной сопряженности, был использован для оценки взаимосвязи качественных признаков. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. При исследовании взаимосвязи за критический уровень достоверности нулевых гипотез был принят уровень $p < 0,05$. При составлении таблиц сопряженности также определены отношения шансов, относительного риска и 95% доверительный интервал для этих показателей.

Определение наиболее оптимального значения NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных с СД 2 типа и ХБП на основании оценки его операционных характеристик осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений NT-proBNP в группе больных с ХБП и расчетом количественного показателя Area Under Curve $> 0,5$ при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1. Характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН на фоне СД 2 типа

В первом субанализе больные с ОДСН были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа. Первую группу составили больные с ОДСН без нарушений углеводного обмена ($n = 51$, 52,0%), во вторую группу были включены пациенты с ОДСН на фоне СД 2 типа ($n = 47$, 48,0%). Анамнестические показатели обследуемых групп больных представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с
ОДСН по группам обследуемых ($n=98$)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, $n=51$) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, $n=47$) | p |
|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Возраст, лет | 72,11±10,20 | 73,23±10,65 | 0,431 |
| Пол, м/ж, абс./% | 36/15 (70,60/29,40) | 15/32 (31,91/68,09) | <0,001 <0,001 |
| Курение, абс./% | 31(60,78) | 12(25,53) | <0,001 |
| ИМТ кг/м ² | 27,93±7,30 | 32,36±7,48 | 0,006 |
| ИМТ > 30 кг/м ² , абс./% | 21/41,2 | 30/63,8 | 0,042 |
| Длительность ХСН, лет | 2,0[1,0;3,0] | 3,0[2,0;5,75] | 0,068 |
| ДКА, абс./% | 0/0 | 1/2,13 | 0,296 |
| ГБ, абс./% | 51/100,0 | 47/100,0 | 0,999 |
| Гипертонический криз при поступлении, абс./% | 8/15,67 | 11/23,40 | 0,335 |
| ИБС, абс./% | 40/78,44 | 36/76,60 | 0,828 |
| Средний ФК стенокардии до госпитализации | 2,0 [2,0;3,0] | 2,0 [2,0;3,0] | 0,371 |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| ОКС в анамнезе, абс./% | 23/45,08 | 27/55,32 | 0,222 |
| ИМ в анамнезе, абс./% | 17/33,33 | 23/48,94 | 0,117 |
| КШ в анамнезе, абс./% | 5/9,80 | 7/14,91 | 0,443 |
| ЧКВ в анамнезе, абс./% | 5/9,80 | 8/17,04 | 0,293 |
| Атеросклероз периферических артерий, абс./% | 8/15,69 | 18/38,30 | 0,022 |
| ТЭЛА в анамнезе, абс./% | 3/5,88 | 5/10,65 | 0,391 |
| ФП в анамнезе, абс./% | 38/74,48 | 30/63,83 | 0,252 |
| ФП с ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./% | 12/23,53 | 17/36,17 | 0,171 |
| ТИА, инсульт в анамнезе, абс./% | 13/25,48 | 13/27,66 | 0,808 |
| ХБП в анамнезе, абс./% | 15/29,41 | 28/59,57 | 0,037 |
| Пневмония при госпитализации, абс./% | 3/5,88 | 0/0 | 0,092 |
| ХОБЛ в анамнезе, абс./% | 27/52,92 | 20/42,55 | 0,304 |
| Обострение ХОБЛ при госпитализации, абс./% | 9/17,64 | 4/8,52 | 0,183 |
| БА в анамнезе, абс./% | 1/1,96 | 7/14,89 | 0,046 |
| Острые воспалительные заболевания при госпитализации ¹ , абс./% | 2/3,92 | 7/14,89 | 0,061 |
| Наличие гепатита/цирроза в анамнезе, абс./% | 6/11,77 | 3/6,38 | 0,357 |
| Наличие анемии в анамнезе, абс./% | 10/19,61 | 19/40,42 | 0,042 |

Примечание: Здесь и далее в таблицах жирным шрифтом обозначены показатели, статистически значимо отличающиеся между группами ($p < 0,05$).

Острые воспалительные заболевания при госпитализации¹ – трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей с воспалительной реакцией, обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы, абсцессы мягких тканей, реактивный синовит при хронических суставных синдромах.

При оценке анамнестических данных в группах сравнения получены статистически значимые различия по полу, ИМТ, количеству больных с ожирением и курильщиков. В структуре коморбидной патологии у пациентов с ОДСН и СД 2 типа статистически значимо чаще встречаются атеросклероз периферических артерий ($p=0,022$), БА ($p=0,046$), более половины пациентов имеют установленную ХБП в анамнезе ($p=0,037$), а у 40,42% обследуемых в анамнезе фигурирует анемический синдром ($p=0,042$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты встречаемости женского пола (коэффициент Чупрова 0,387; $p<0,05$), ожирения при ИМТ > 30 кг/м² (коэффициент Чупрова 0,227; $p<0,05$), атеросклероза периферических артерий (коэффициент Чупрова 0,256; $p<0,05$), ХБП (коэффициент Чупрова 0,304; $p<0,05$), БА (коэффициент Чупрова 0,236; $p<0,05$), анемии (коэффициент Чупрова 0,228; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

У женщин с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 5,1 раза (95% ДИ 2,0;13,3), ОР – 2,3 раза (95% ДИ 1,4;3,8). При ИМТ > 30 кг/м² у больных СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 2,5 раза (95% ДИ 1,0;6,2), ОР – в 1,6 раза (95% ДИ 1,0;2,3). Наличие атеросклероза периферических артерий у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе увеличивает ОШ развития ОДСН в 3,3 раза (95% ДИ 1,2;9,7), ОР возрастает в 2,4 раза (95% ДИ 1,1;5,7). Верификация ХБП у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе указывает на то, что ОШ развития ОДСН у данной категории больных увеличивается в 3,5 раза (95% ДИ 1,4;9,0), ОР – в 2 раза (95% ДИ 1,2;3,4). БА в анамнезе у больных СД 2 типа и ХСН увеличивает ОШ развития ОДСН в 9,0 раз (95% ДИ 1,0;205,6), ОР – в 7,8 раза (95% ДИ 1,0;170,3). Развитие анемии у больных СД 2 типа и ХСН в анамнезе связано с развитием ОДСН: ОШ равно 2,8 (95% ДИ 1,0;7,6), ОР – 2,1 (95% ДИ 1,0-4,3).

3.2. Оценка терапии ХСН и СД 2 типа до госпитализации

Структура терапии ХСН и СД 2 типа до госпитализации по группам обследуемых представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Сравнительная оценка терапии ХСН и СД 2 типа до госпитализации по группам обследуемых (n=98)

| Препараты до поступления в стационар, абс./% | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--------------|
| ИАПФ | 15/29,41 | 17/36,17 | 0,476 |
| Сартаны | 7/13,73 | 17/36,17 | 0,010 |
| БКК | 7/13,73 | 16/34,04 | 0,018 |
| БАБ | 23/45,10 | 28/59,57 | 0,152 |
| АМКР | 14/27,45 | 18/38,30 | 0,253 |
| Петлевые диуретики пероральные | 16/31,37 | 14/29,79 | 0,865 |
| Дигоксин | 6/11,76 | 12/25,53 | 0,079 |
| Антиагреганты | 14/27,45 | 14/29,79 | 0,799 |
| Варфарин | 7/13,73 | 8/17,02 | 0,651 |
| ПОАК | 8/15,68 | 10/21,28 | 0,476 |
| Статины | 13/25,49 | 18/38,30 | 0,174 |
| АРНИ | 0/0 | 1/2,13 | 0,296 |
| Препараты сульфанилмочевины | - | 17/36,17 | - |
| Метформин | - | 18/38,30 | - |
| Инсулинотерапия | - | 7/14,89 | - |
| Ингибиторы SGLT2 | - | - | - |
| Комбинация сахароснижающих препаратов | - | 9/19,15 | - |
| Диетотерапия/отсутствие терапии | - | 14/29,78 | - |

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты применения БКК (коэффициент Чупрова 0,239; $p < 0,05$), частоты применения препаратов сульфанилмочевины (коэффициент Чупрова 0,277; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных СД 2 типа.

При использовании БКК у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 3,2 раза (95% ДИ 1,1;10,0), ОР – 2,5 раза (95% ДИ 1,1;6,2), при применении препаратов сульфанилмочевины – в 3,1 раза (95% ДИ 1,2;7,9), ОР – в 1,8 раза (95% ДИ 1,1;2,8).

В таблице 3.3. представлены изменения терапии ХСН и СД 2 типа до и после госпитализации по группам обследуемых (табл.3.3).

Таблица 3.3

Изменение терапии ХСН и СД 2 типа до и после госпитализации по группам обследуемых (n=98)

| Препараты, абс./% | Первая группа (ОДСН, n=51) | | | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|---|-----------------|------------------|
| | До | После | p | До | После | p |
| иАПФ | 15/29,41 | 32/62,75 | <0,001 | 17/36,10 | 17/36,10 | 0,998 |
| Сартаны | 7/13,73 | 6/11,76 | 0,767 | 17/36,17 | 19/40,43 | 0,832 |
| БКК | 7/13,73 | 8/15,69 | 0,780 | 16/34,04 | 6/12,77 | 0,029 |
| БАБ | 23/45,10 | 44/86,27 | <0,001 | 28/59,57 | 37/78,72 | 0,045 |
| АМКР | 14/27,45 | 48/94,12 | <0,001 | 18/38,30 | 45/95,74 | <0,001 |
| Петлевые диуретики | 16/31,37 | 51/100,0 | <0,001 | 14/29,79 | 47/100,0 | <0,001 |
| Дигоксин | 6/11,76 | 7/13,73 | 0,767 | 12/25,53 | 14/29,79 | 0,818 |
| Антиагреганты | 14/27,45 | 13/25,49 | 0,823 | 14/29,79 | 13/27,66 | 0,820 |
| Варфарин | 7/13,73 | 7/13,73 | 0,999 | 8/17,02 | 7/14,89 | 0,779 |
| ПОАК | 8/15,68 | 31/60,78 | <0,001 | 10/21,28 | 26/55,32 | <0,001 |

| | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Статины | 13/25,49 | 38/74,51 | <0,001 | 18/38,30 | 35/74,47 | <0,001 |
| АРНИ | 0/0 | 9/17,65 | 0,002 | 1/2,13 | 11/23,40 | 0,002 |
| Препараты сульфанилмоче вины, из них глибенкламид | | | | 17/36,17 10/21,28 | 10/21,28 2/4,26 | 0,111 0,031 |
| Метформин | | | | 18/38,30 | 23/48,94 | 0,299 |
| Инсулинотерап ия | | | | 7/14,89 | 6/12,77 | 0,766 |
| Ингибиторы SGLT2 | | | | 0/0 | 9/19,19 | 0,006 |
| Комбинация сахароснижаю щих препаратов | | | | 9/19,15 | 19/40,43 | 0,025 |

На амбулаторном этапе частота применения блокаторов РААС у больных ХСН и СД 2 типа была низкой, не превышала 62,27%. Препараты класса АРНИ не получал ни один больной. При этом эта категория больных статистически чаще принимала не рекомендованные для лечения ХСН препараты – БКК. Более половины больных СД 2 типа до госпитализации получали не рекомендованную сахароснижающую терапию при ХСН: 36,17% – препараты сульфанилмочевины, 21,28% из них – глибенкламид, инсулинотерапию – 14,89%. 29,78% больных не принимали сахароснижающие препараты. После госпитализации 23,40% больных было рекомендовано постоянное лечение препаратом класса АРНИ, увеличились назначения АМКР, петлевыми диуретиками, статистически значимо уменьшилась потребность в БКК, увеличилось назначение статинов при наличии ИБС, ПОАК при наличии ФП. 19,19% больным были назначены ингибиторы SGLT-2. Более 40% больным при выписке была рекомендована комбинированная сахароснижающая терапия.

3.3. Оценка клинического состояния больных ОДСН на фоне СД 2 типа

В таблицах 3.4. и 3.5. представлены сравнительная характеристика жалоб, клинических симптомов и признаков больных ОДСН по группам обследуемых.

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика основных жалоб пациентов с ОДСН по группам обследуемых (n=98)

| Жалоба | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|---|-------------------------------|--|-------|
| Одышка при поступлении в покое, абс./% | 51/100,0 | 47/100,0 | 0,998 |
| Положение ортопноэ, абс./% | 38/74,48 | 36/76,60 | 0,174 |
| Ночные приступы сердечной астмы, абс./% | 38/74,48 | 35/74,47 | 0,355 |
| Ухудшение толерантности к физической нагрузке до госпитализации, абс./% | 50/98,04 | 46/97,87 | 0,954 |
| Увеличение утомляемости до госпитализации, абс./% | 50/98,04 | 45/95,74 | 0,511 |
| Появление или усиление отеков до госпитализации, абс./% | 46/90,16 | 44/93,62 | 0,892 |
| Ночной кашель, абс./% | 39/76,4 | 36/76,6 | 0,484 |
| Увеличение массы тела до госпитализации, абс./% | 16/31,36 | 23/48,94 | 0,076 |
| Спутанность сознания, абс./% | 14/27,44 | 8/17,02 | 0,217 |
| Чувство переполнения в животе, абс./% | 20/39,20 | 16/34,04 | 0,596 |
| Потеря аппетита, абс./% | 26/50,96 | 18/38,30 | 0,208 |
| Депрессия, абс./% | 23/45,08 | 19/40,42 | 0,641 |

| | | | |
|------------------------------|----------|----------|-------|
| Сердцебиение, абс./% | 38/74,48 | 31/65,96 | 0,355 |
| Обмороки, абс./% | 3/5,83 | 6/12,77 | 0,239 |
| Другое ¹ , абс./% | 3/5,83 | 8/17,02 | 0,081 |

Примечание: другое¹ – головные боли, головокружение, болевой синдром в грудной клетке, симптомы желудочной\кишечной диспепсии, симптомы перемежающей хромоты.

Таблица 3.5

Сравнительная оценка клинических симптомов и признаков больных с ОДСН по группам обследуемых (n=98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|-------------------------------|--|--------------|
| Набухание шейных вен, абс./% | 5/9,80 | 4/8,50 | 0,825 |
| Гепато-югулярный рефлюкс, абс./% | 11/21,56 | 11/23,40 | 0,828 |
| III тон на верхушке, абс./% | 5/9,80 | 7/14,89 | 0,443 |
| Смещение верхушечного толчка влево, абс./% | 49/96,04 | 46/97,87 | 0,607 |
| Систолический шум на верхушке, абс./% | 36/70,59 | 32/68,09 | 0,789 |
| Отеки периферические, абс./% | 46/90,16 | 43/91,49 | 0,825 |
| Хрипы/крепитация при аускультация легких, абс./% | 36/70,56 | 29/61,70 | 0,353 |
| Притупление в нижних отделах легких, абс./% | 34/66,66 | 36/76,60 | 0,278 |
| Тахикардия, абс./% | 29/56,84 | 23/48,94 | 0,433 |
| Нерегулярный пульс, абс./% | 37/72,52 | 26/55,32 | 0,076 |
| Тахипноэ (>16), абс./% | 39/76,47 | 45/95,74 | 0,007 |
| ЧДД, дых/мин | 19,37±3,06 | 20,62±2,98 | 0,039 |
| Гепатомегалия, абс./% | 31/60,78 | 29/61,70 | 0,926 |
| Асцит, абс./% | 16/31,37 | 11/23,40 | 0,378 |
| Кахексия, абс./% | 2/3,92 | 0/0 | 0,171 |
| ЧСС, уд/мин | 84,33±21,95 | 94,89±23,46 | 0,046 |

| | | | |
|---|----------------------|------------------------|--------------|
| Тахикардия в покое > 100 ударов в минуту, абс./% | 12/23,53 | 25/53,19 | 0,005 |
| САД, мм рт. ст. | 135,19±25,84 | 137,02±19,41 | 0,387 |
| ДАД, мм рт. ст. | 82,84±13,20 | 82,76±13,30 | 0,804 |
| Пульсовое АД, мм рт. ст. | 52,74±18,03 | 53,40±16,35 | 0,496 |
| Пульсовое АД ≥ 60 мм рт.ст., абс./% | 9/17,64 | 11/23,40 | 0,480 |
| Фенотип «влажный-теплый», абс./ % | 34/66,67 | 40/85,11 | 0,034 |
| Фенотип «влажный-холодный», абс./ % | 7/13,73 | 2/4,25 | 0,133 |
| Фенотип «сухой-теплый», абс./ % | 8/15,69 | 5/10,64 | 0,462 |
| Фенотип «сухой-холодный», абс./ % | 2/3,92 | 0/0 | 0,171 |
| SpO₂, % | 93,78±3,21 | 92,60±2,67 | 0,012 |
| Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) до госпитализации, балл | 8,0 [6,0;9,0] | 10,0 [8,0;11,0] | 0,002 |
| Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл | 3,0 [2,0;6,0] | 5,0 [3,0;6,0] | 0,005 |
| Шкала выраженности периферических отеков, балл | 2,0 [1,0;3,0] | 3,0 [2,0;3,0] | 0,008 |
| Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл | 2,0 [2,0;4,0] | 3,0 [2,0;4,0] | 0,036 |
| Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, балл | 4,0 [3,0;7,0] | 5,0 [4,0;8,0] | 0,048 |

У больных ХСН и СД 2 типа в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена ОДСН характеризуется более высокой частотой развития гемодинамического фенотипа «влажный/теплый» у 85,11% (p=0,034), более

выраженными клиническими симптомами, такими, как тахипноэ > 16 дыханий в минуту в покое ($p=0,007$) и тахикардия покоя > 100 ударов в минуту ($p=0,005$), признаками гипоперфузии и застоя, оцененными по уровню SpO_2 ($p=0,012$) и всем шкалам, определяющим выраженность застоя.

ШОКС до госпитализации указывает на то, что и до развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе, клиническая симптоматика недостаточности кровообращения была более выражена, чем у больных ХСН без нарушений углеводного обмена ($p=0,002$).

3.4. Показатели, отражающие инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН на фоне СД 2 типа

В таблице 3.6 представлены показатели, отражающие основные диагностические критерии ОДСН, по группам обследуемых пациентов.

Таблица 3.6

Сравнительная оценка показателей, отражающих инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН, по группам обследуемых

($n=98$)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, $n=51$) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, $n=47$) | p |
|----------------------------------|----------------------------------|---|-------|
| Длительность ХСН, лет | 2,0 [1,0;3,0] | 3,0 [2,0;5,8] | 0,068 |
| Длительность СД 2 типа, лет | - | 10,0 [5,0;12,5] | - |
| Средний ФК ХСН до госпитализации | 3,0 [2,0;4,0] | 3,8 [3,0;4,0] | 0,371 |
| ФВ, % | 42,07±11,64 | 47,40±11,03 | 0,161 |
| ФВ ЛЖ >50%, абс./% | 17/33,33 | 20/42,55 | 0,347 |
| ФВ ЛЖ 40-49%, абс./% | 19/37,25 | 17/36,17 | 0,912 |
| ФВ ЛЖ <40%, абс./% | 15/29,41 | 10/21,28 | 0,357 |

| | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------|
| Е/е´ среднее | 11,4 [4,7; 17,0] | 14,5 [9,7;18,3] | <0,001 |
| Е/е´ среднее > 14, абс./ % | 19/37,25 | 26/55,32 | 0,112 |
| ММЛЖ, г | 232,0 [221,0;338,0] | 291,0 [243,0;363,0] | 0,371 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 124,0 [104,0;186,7] | 134,77[113,30;176,57] | 0,245 |
| ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен, абс./ % | 29/56,86 | 35/74,47 | 0,230 |
| ИММЛЖ, г/м ^{2,7} . | 47,49[33,2;53,73] | 48,22[35,12;61,32] | 0,652 |
| ИММЛЖ>50 г/м^{2,7} у муж, >47 г/м^{2,7} у жен, абс./ % | 23/46,00 | 41/87,23 | <0,001 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м ² | 38,2 [33,1;44,2] | 35,1 [25,4; 44,0] | 0,143 |
| Объем ЛП/ППТ более 34 мл/м ² | 40/81,6 | 49/72,1 | 0,232 |
| NT-proBNP, пг/мл | 2380,0[1175,0;2733,0] | 2463,5[1679,0;3719,0] | 0,010 |

ОДСН у больных СД 2 типа чаще развивалась при наличии промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, чем при низкой ФВ ЛЖ: 78,72% против 21,18% ($p < 0,001$), и характеризовалась более выраженной ДД ЛЖ ($p < 0,001$), более высокой частотой ГЛЖ у 87,23% против 46,00% в группе без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$) и более высоким напряжением миокардиального стресса, оцененным по концентрации Nt-proBNP в крови ($p = 0,010$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты встречаемости ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ (коэффициент Чупрова 0,574; $p < 0,05$), ГЛЖ (коэффициент Чупрова 0,442; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ у больных ХСН и в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 13,7 раза (95% ДИ 4,6;42,2), ОР – 3,7 раза (95% ДИ 2,2;6,5). При ГЛЖ у больных СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 8,3 раза (95% ДИ 2,7;26,4), ОР – в 1,9 раза (95% ДИ 1,4;2,4).

Дополнительные показатели структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца по группам обследуемых представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Сравнительная оценка дополнительных эхокардиографических структурно-функциональных показателей сердца по группам обследуемых (n=98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|---|-------------------------------|--|-------|
| ЗСЛЖ, мм | 13,0 [12,0;15,0] | 14,0 [12,0;15,0] | 0,573 |
| ТМЖП, мм | 14,0 [13,0;15,0] | 14,0 [12,0;15,0] | 0,950 |
| КСР, мм | 37,5 [33,0;43,5] | 36,0 [32,0;42,0] | 0,471 |
| КДР, мм | 51,0 [47,5;56,0] | 50,5 [48,0;56,0] | 0,943 |
| КСО, мл | 46,5 [41,0;56,0] | 50,0 [41,0;63,0] | 0,294 |
| КДО, мл | 118,5 [84,0;138,0] | 119,0 [96,0;141,0] | 0,486 |
| КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | 28,09 [21,94;33,31] | 27,74 [21,62;34,12] | 0,925 |
| КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | 62,62 [47,94;69,88] | 63,64 [49,81;74,84] | 0,380 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 25,0 [22,0;30,0] | 27,0 [23,0;33,0] | 0,264 |
| Наличие легочной гипертензии, абс./% | 21/41,18 | 25/53,19 | 0,234 |
| Малый диаметр ПП/ППТ, см/м ² | 2,9 [1,8;3,3] | 2,6 [1,6;3,1] | 0,076 |
| Малый диаметр ПП /ППТ более 2,5 см/м ² , абс./ % | 37/75,5 | 40/58,8 | 0,061 |
| Диаметр НПВ, мм | 0,24 [0,20;0,25] | 0,20 [0,20;0,23] | 0,056 |

| | | | |
|--|---------|---------|-------|
| Расширение НПВ, абс./ % | 23/46,9 | 22/32,4 | 0,110 |
| Отсутствие коллабирования НПВ, абс./ % | 22/44,9 | 19/27,9 | 0,058 |

При анализе дополнительных эхокардиографических показателей структурно-функционального ремоделирования сердца не было выявлено статистически значимых различий между группами.

3.5. Оценка основных лабораторных показателей у пациентов ОДСН на фоне СД 2 типа

Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей обследуемых групп представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Сравнительная оценка основных лабораторных показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--------|
| СОЭ, мм/ч | 10,0 [5,0;20,0] | 20,0 [9,0;30,0] | 0,034 |
| С-реактивный белок, мг/л | 15,5 [10,0;25,0] | 26,0 [14,0;48,0] | 0,036 |
| С-реактивный белок > 10 мг/л, абс./% | 35/68,63 | 44/93,62 | 0,005 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 5,3 [4,7;5,7] | 6,8 [5,2;8,2] | <0,001 |
| Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./% | 0/0 | 8/18,02 | 0,007 |
| НbA1c, % | 5,7[5,7;5,8] | 7,3[6,4;8,8] | <0,001 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 3,9[3,0;4,8] | 3,3[2,8;4,4] | 0,154 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,0 [0,7;1,3] | 0,9 [0,8;1,2] | 0,968 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,50 [1,80;3,19] | 2,15 [1,51;2,70] | 0,134 |

| | | | |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| ТГ, ммоль/л | 1,0 [0,70;1,20] | 1,15 [0,90;2,10] | 0,017 |
| Общий белок, г/л | 68,0 [64,0;76,0] | 67,5 [63,0;70,0] | 0,181 |
| Альбумины, г/л | 37,5 [32,5;41,0] | 35,0 [32,0;40,0] | 0,531 |
| КФК МВ, мг/дл | 16,0 [10,0;22,0] | 16,0 [8,0;26,0] | 0,891 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 15,0 [12,0;19,0] | 14,0 [12,0;18,0] | 0,744 |
| АЛТ, МЕ/л | 27,0 [18,0;40,0] | 23,0 [16,0;37,0] | 0,159 |
| АСТ, МЕ/л | 34,0 [26,0;49,0] | 28,0 [22,0;34,0] | 0,038 |

При оценке HbA1c при поступлении у 18 (38,30%) больных с ОДСН и СД 2 типа его уровень превышал целевые значения ($p=0,040$).

При анализе показателей, отражающих наличие неспецифического воспаления на фоне у ряда больных БА, обострений ХОБЛ, острых воспалительных состояний, выявлено, что СОЭ ($p=0,034$), и С-реактивный белок в крови ($p=0,036$) были статистически значимо выше у пациентов с ОДСН и СД 2 типа.

При анализе лабораторных показателей выявлена статистически значимая разница в группах обследуемых больных по уровню ТГ сыворотки крови ($p=0,017$). Данный показатель был выше в группе больных ОДСН и СД 2 типа.

В группе пациентов ОДСН без нарушений углеводного обмена часто встречался синдром цитолиза, оцененный по уровню АСТ. Показатель АСТ составил 34,0 [26,0;49,0] МЕ/л с уровнем статистической значимости между группами $p=0,038$. Это вероятно связано с тем, что в группе больных без СД 2 типа чаще наблюдались пациенты с хроническими гепатитами, но без статистически значимых различий между группами.

При проведении корреляционного анализа была получена обратная, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты достижения целевого уровня HbA1c (коэффициент Чупрова 0,234; $p<0,05$), и прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь

частоты увеличения С-реактивного белка более 10 мг/л (коэффициент Чупрова 0,316; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При достижении целевого уровня HbA1c у больных с СД 2 типа и ХСН до госпитализации ОШ развития ОДСН снижается на 61% (95% ДИ 1,14;0,96), ОР – на 38% (95% ДИ 0,39;0,98).

При наличии С-реактивного белка выше 10 мг/л у пациентов с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 6,7 раза (95% ДИ 1,7;31,6), ОР – 1,4 раза (95% ДИ 1,1;1,5).

3.6. Оценка наличия анемии и латентного железодефицита у больных с ОДСН и СД 2 типа

Отдельным аспектом анализа групп пациентов с ОДСН стало выявление анемии и ЛЖД. В таблице 3.9. проиллюстрированы лабораторные тесты обследуемых групп пациентов по маркерам анемии и ЛЖД.

Таблица 3.9

Сравнительная оценка лабораторных маркеров ЖДА и ЖД больных с ОДСН по группам обследуемых (n=98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--------|
| Гемоглобин, г/л | 135,0[116,0;148,0] | 116,0 [106,0; 132,0] | 0,008 |
| Гемоглобин < 130 г/л у муж при гематокрите <39% и <120г/л у жен при гематокрите <36%, абс./% | 10/19,61 | 27/57,45 | <0,001 |
| Гематокрит, % | 38,0[34,0;44,0] | 36,0[32,2;40,5] | 0,103 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | 13,46 [7,45;16,31] | 11,22 [7,54;14,88] | 0,012 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 56,4[41,2;99,6] | 81,5[68,3;109,6] | <0,001 |
| Ферритин, нг/мл | 109,3 [29,3;254,9] | 43,4[25,9;186,8] | <0,001 |

| | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Ферритин < 100 нг/мл, абс./ % | 19/37,25 | 35/74,47 | <0,001 |
| Трансферрин, мг/дл | 224,0[187,6;301,0] | 304,1[206,0;381,7] | <0,001 |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом, % | 23,9[19,4;47,5] | 13,8[8,7;29,6] | <0,001 |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом <20%, абс./ % | 18/35,29 | 27/57,45 | 0,046 |
| ЛЖД без анемии, абс./% | 14/27,45 | 13/27,66 | 0,839 |

Из таблицы 3.9 видно, что у больных ОДСН и СД 2 типа статистически чаще выявляется анемия в сравнении с группой больных без нарушений углеводного обмена: 57,45% против 19,61% ($p < 0,001$). У 24 (51,06%) больных во второй группе выявлена железодефицитная анемия, у 3 (6,38%) пациентов – анемия хронических состояний с увеличением ферритина в крови ($p < 0,001$). В первой группе не было больных с анемией хронических состояний.

Ферритин < 100 нг/мл выявлялся чаще при наличии ОДСН и СД 2 типа, чем в группе без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$).

Частота ЛЖД была равнозначной по группам обследуемых ($p = 0,839$).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты анемии (коэффициент Чупрова 0,390; $p < 0,05$) и снижения ферритина менее 100 нг/мл, как показателя ЛЖД, (коэффициент Чупрова 0,374; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии анемии у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 5,5 раза (95% ДИ 2,1;15,2), ОР – 2,9 раза (95% ДИ 1,6;5,8).

При наличии ферритина менее 100 нг/мл в крови у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 4,5 раза (95% ДИ 1,9;12,9), ОР – 2,0 раза (95% ДИ 1,3;2,9).

3.7. Особенности функционального состояния почек у больных с ОДСН на фоне СД 2 типа

Сравнение показателей, отражающих состояние клубочкового и канальцевого аппарата почек, представлено в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам пациентов (n = 98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|---|----------------------------|--------------------------------------|--------|
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | 103,5 [90,0;123,0] | 111,5 [98,0;125,0] | 0,045 |
| СКФcre (СКД-ЕРІ), мл/мин1,73м ² | 54,5 [48,0;68,0] | 47,5 [39,0;53,0] | <0,001 |
| СКФcre (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин1,73м ² , абс./% | 24/47,06 | 33/70,21 | 0,035 |
| Уровень Na плазмы крови, ммоль/л | 145,0[141,0;146,0] | 144,0[142,0;147,0] | 0,796 |
| Уровень К плазмы крови, ммоль/л | 4,2[3,9;4,5] | 4,4[4,2;4,7] | 0,031 |
| Цистатин С, мкг/мл | 1,55 [1,24;2,15] | 1,84 [1,46;2,11] | 0,187 |
| СКФcys, мл/мин1,73м ² | 43,0 [28,0;58,0] | 31,0 [25,0;52,0] | 0,014 |
| СКФcys < 60 мл/мин1,73м ² , абс./% | 27/52,94 | 40/85,11 | 0,002 |
| UACR, мг/г | 68,32[22,12;362,01] | 123,74[29,67;545,62] | <0,001 |
| UACR > 30 мг/г, абс./% | 34/66,67 | 44/93,62 | 0,003 |
| NGAL, нг/мл | 43,99[39,45;69,63] | 67,77 [43,29;94,06] | 0,039 |

При сравнении показателей фильтрационной функции почек между группами найдены статически значимые различия по концентрации креатинина сыворотки крови ($p=0,045$), СКФcre (СКД-ЕРІ) ($p<0,001$), СКФcys ($p=0,014$), UACR ($p<0,001$), уровню калия в крови в диапазоне нормальных значений ($p=0,031$).

Наличие ХБП у больных ОДСН по показателю СКФcre < 60 мл/мин $1,73\text{м}^2$ было выявлено у 47,06% больных без нарушений углеводного обмена и 70,21% с СД 2 типа ($p=0,035$). По показателю СКФcys < 60 мл/мин $1,73\text{м}^2$ частота обнаружения ХБП была выше, как в группе больных ОДСН с СД 2 типа, так и без нарушений углеводного обмена: 52,94% против 85,11% ($p=0,002$). Максимальная частота ХБП определялась по показателю UACR > 30 мг/г: у 66,67% в первой группе и 93,62% во второй группе ($p=0,003$).

По уровню цистатина С статистической разницы между исследуемыми группами обнаружено не было, однако при расчете СКФcys статистически значимо более низкие показатели были получены у пациентов с ОДСН и СД 2 типа: 31,0[25,0;42,0] против 43,0 [28,0;58,0] мл/мин $1,73\text{м}^2$ ($p=0,014$).

Таким образом, в первой группе у 7 (13,72%) больных была верифицирована ХБП 2 стадии, у 15 (29,41%) – ХБП 3а стадии, у 8 (15,69%) – ХБП 3b стадии, у 4 (7,84%) – ХБП 4 стадии. Высокая экскреция альбумина с мочой (А2) была определена у 29 (56,86%) больных, очень высокая экскреция белка с мочой (А3) – у 5 (9,80%) пациентов (табл.3.11). У больных ОДСН и СД 2 типа у 4 (8,51%) больных была верифицирована ХБП 2 стадии, у 11 (23,40%) – ХБП 3а стадии, у 22 (46,80%) – ХБП 3b стадии, у 7 (14,89%) – ХБП 4 стадии. Высокая экскреция альбумина с мочой (А2) была определена у 28 (59,57%) больных, очень высокая экскреция белка с мочой (А3) – у 16 (34,04%) пациентов (таб 3.11).

Таблица 3.11

Стадии ХБП и экскреции альбумина/белка с мочой по группам
обследуемых (n=98)

| Группа/показатель, абс./% | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|------------------------------|-------------------------------|--|--------------|
| ХБП 2 стадия | 7 (13,72%) | 4 (8,51%) | 0,619 |
| ХБП 3а стадия | 15 (29,41%) | 11 (23,40%) | 0,657 |
| ХБП 3б стадия | 8 (15,69%) | 22 (46,80%) | 0,003 |
| ХБП 4 стадия | 4 (7,84%) | 7 (14,89%) | 0,620 |
| А2, высокая | 29 (56,86%) | 28 (59,57%) | 0,634 |
| А3, очень высокая | 5 (9,80%) | 16 (34,04%) | 0,008 |

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты $UACR > 30$ мг/г (коэффициент Чупрова 0,334; $p < 0,05$), $UACR$ А3 (коэффициент Чупрова 0,295; $p < 0,05$), СКФcre (коэффициент Чупрова 0,234; $p < 0,05$), СКФcys (коэффициент Чупрова 0,346; $p < 0,05$), ХБП 3б (коэффициент Чупрова 0,337; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии $UACR > 30$ мг/г у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 7,3 раза (95% ДИ 1,8;34,5), ОР – 1,4 раза (95% ДИ 1,1;1,6), при наличии протеинурии ($UACR$ А3) – ОШ равно 4,7 (95% ДИ 1,4;16,7), ОР – 3,5 (95% ДИ 1,3; 10,4), при СКФcre < 60 мл/мин $1,73m^2$ – ОШ равно 2,7 (95% ДИ 1,1;6,7), ОР – 1,5 (95% ДИ 1,0;2,1), при СКФcys < 60 мл/мин $1,73m^2$ – ОШ равно 5,1 (95% ДИ 1,8;15,2), ОР – 1,6 (95% ДИ 1,2;2,0), при ХБП 3б – ОШ равно 4,7 (95% ДИ 1,7;13,7), ОР – 3,0 (95% ДИ 1,4;6,7).

При оценке канальцевых нарушений уровень NGAL был статистически значимо выше в группе больных с ОДСН и СД 2 типа, но в диапазоне нормальных значений ($p=0,039$).

При проведении корреляционного анализа получена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь концентрации NGAL ($r = 0,47$; $p = 0,016$) с уровнем Nt-proBNP в сыворотке крови пациентов.

3.8. Особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ОДСН и СД 2 типа

Оценка показателей функционального состояния артериальной стенки у пациентов с ОДСН проведена с помощью неинвазивной артериографии. Таблица 3.12 иллюстрирует результаты исследования по группам обследуемых больных.

Таблица 3.12

Сравнительная оценка функциональных показателей артериального ремоделирования по группам обследуемых (n=98)

| Показатель | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--------------|
| SPBa ₀ , мм рт. ст. | 119,57±21,18 | 123,58±27,89 | 0,655 |
| AlXa ₀ , % | 20,30 [4,90;40,30] | 25,3 [13,90;21,05] | 0,121 |
| PWVa₀, м/с | 7,13±1,87 | 8,14±1,84 | 0,029 |
| PWVa₀ > 7,8 м/с, абс./% | 13/25,49 | 30/63,83 | 0,001 |

Так, статистически значимые различия между группами были получены при оценке PWVa₀. В группе больных с ОДСН и СД 2 типа данный показатель оказался статистически значимо выше, в сравнении с группой пациентов без нарушений углеводного обмена (p=0,029). AlXa₀ и SPBa₀ между группами статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты PWVa₀ > 7,8 м/с (коэффициент Чупрова 0,386; p<0,05) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии PWVa₀ > 7,8 м/с у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 5,2 раза (95% ДИ 2,0;13,6), ОР – в 2,5 раза (95% ДИ 1,5;4,4).

3.9. Оценка терапии ОДСН при госпитализации у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе

В таблице 3.13 показано сравнение терапии ОДСН, назначаемой больным при госпитализации, по группам обследуемых.

Таблица 3.13

Сравнительная оценка терапии ОДСН при госпитализации по группам обследуемых (n=98)

| Препараты до/после поступления в стационар, абс./% | Первая группа (ОДСН, n=51) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=47) | p |
|--|----------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Продолжительность лечения, дней | 10,52±2,66 | 11,89±3,50 | 0,037 |
| Фуросемид парентеральный | | | |
| Стартовая доза в первые сутки | 40 [20;40] | 40 [20;40] | 0,937 |
| Суммарная доза за время госпитализации | 360 [200;480] | 420 [240;560] | 0,274 |
| Пероральные петлевые диуретики | | | |
| Суточная доза торасемида, мг | 10 [10;10] | 20 [10;20] | <0,001 |
| Суточная доза АМКР, мг | 150 [50;100] | 300 [1000;300] | <0,001 |
| Инотропная поддержка/Вазопрессоры, абс./% | 0/0 | 1/2,13 | 0,296 |

При ОДСН у больных СД 2 типа не только дозировки петлевых диуретиков (торасемид, $p < 0,001$) и АМКР ($p < 0,001$), но и продолжительность лечения были статистически значимо выше, чем в группе пациентов без нарушений углеводного обмена.

Таким образом, распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар составила 48,0 %. Факторами риска развития ОДСН для больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе явились женский пол, ожирение, наличие атеросклероза периферических артерий, ХБП и очень высокого уровня экскреции белка с мочой, анемии и ЛЖД, БА в анамнезе, неспецифического воспаления, высокая частота применения БКК,

не рекомендованных для лечения ХСН, и препаратов сульфаниламочевин (глибенкламид), не рекомендованных для лечения СД 2 типа при ХСН. При достижении целевого уровня HbA1c у больных с СД 2 типа и ХСН в анамнезе до госпитализации ОР развития ОДСН снижался на 38% (95%ДИ 0,39;0,98).

ОДСН, оцененная, как по выраженности клинической симптоматики, признаков гипоперфузии и застоя, так и по уровню Nt-proBNP, была статистически значимо более тяжелой у больных с ХСН и СД 2 типа в анамнезе, что привело к увеличению потребности в пероральной диуретической терапии и продолжительности лечения.

ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе чаще развивалась при наличии промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ (78,72%) и характеризовалась более выраженной ДД ЛЖ ($p < 0,001$), более высокой частотой ГЛЖ (87,23%) и увеличением жесткости артерий. При наличии ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОР развития ОДСН увеличивается в 3,7 раза (95%ДИ 2,2;6,5), при наличии ГЛЖ – в 1,9 раза (95%ДИ 1,4;2,4), при $PWV_{ao} > 7,8$ м/с – в 2,5 раза (95%ДИ 1,5;4,4).

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И АНЕМИИ

4.1. Особенности течения ОДСН и у пациентов с ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе

4.1.1 Частота ренальной дисфункции при развитии ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от методов ее определения

Для верификации ХБП у больных ОДСН в исследовании ее диагностическими критериями считали СКФ_{cre} менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 месяца и более с учетом данных амбулаторной карты и/или других медицинских документов в сочетании с повышенной экскрецией альбумина (белка) с мочой или без нее согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [239]. По этим критериям ХБП была выявлена у 43 (34,4%) больных из 125 с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе. Распределение ХБП по стадиям представлено в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Распределение ХБП по стадиям у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2
типа в анамнезе (n=43)

| Стадии ХБП | Частота встречаемости |
|---|-----------------------|
| ХБП 2 стадии + альбуминурия/ протеинурия, абс./ % | 4/9,3 |
| ХБП 3а стадии, абс./ % | 24/55,8 |
| ХБП 3б стадии, абс./ % | 9/20,9 |
| ХБП 4 стадии, абс./ % | 6/14,0 |

ХБП 3 стадии у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе встречалась статистически чаще, чем ХБП 2 стадии с увеличением экскреции альбумина/белка с мочой ($p < 0,001$), или ХБП 4 стадии ($p < 0,001$). Больные терминальной ХБП (СКФ_{cre} (СКД-ЕПІ) < 15 мл/мин/1,73м²) на программном гемодиализе или перитонеальном диализе, после трансплантации почек в исследование не включались.

В табл.4.2. представлена сравнительная оценка показателей, отражающих клубочковую фильтрацию и функцию канальцевого аппарата почек, между группами ОДСН с ХБП, оцененной по СКФ_{cre} и экскреции альбумина/белка с мочой, и без ренальной дисфункции.

Таблица 4.2

Сравнительная оценка показателей, отражающих фильтрационную функцию функцию канальцевого аппарата почек, по группам обследуемых (n=125)

| Показатель | Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82) | p |
|--|--------------------------------------|---|---------|
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | 118,2 [99,2;234,3] | 86,9 [78,9;102,3] | <0,001 |
| СКФ _{cre} (СКД-ЕПІ), мл/мин/1,73м ² | 53,0[24,9;55,2] | 70,2 [66,0;89,2] | <0,001 |
| Цистатин С, мкг/мл | 1,46[1,23;2,25] | 1,08[0,96;1,24] | < 0,001 |
| СКФ _{cys} , мл/мин/1,73м ² | 46,6[24,0;51,3] | 64,8 [52,6;78,9] | <0,001 |
| UACR, мг/г | 289,5[38,9;678,8] | 23,8[14,5;38,9] | <0,001 |
| NGAL, нг/мл | 36,8[21,9;152,3] | 18,7[16,9;92,4] | < 0,001 |

Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от диагностических критериев представлена в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от диагностических критериев (n=125)

| Критерий | Частота встречаемости, абс./ % |
|--|--------------------------------|
| СКФcre < 60 мл/мин/1,73м ² + UACR > 30 мг/г, абс./ % | 43/34,4 |
| Цистатин С > 1,6 мкг/мл, абс./ % | 34/27,2 |
| СКФsys < 60 мл/мин/1,73м ² , абс./ % | 62/49,6* |
| UACR > 30 мг/г, абс./ % | 40/32,0 |
| NGAL >106 нг/мл, абс./ % | 13/10,4* |
| Комбинация СКФsys < 60 мл/мин/1,73м ² , абс./ % + UACR > 30 мг/г, абс./ % | 68/54,4* |
| Комбинация СКФsys < 60 мл/мин/1,73м ² , абс./ %, +NGAL > 106 нг/мл, абс./ % | 65/52,0* |

Примечание. * – статистически значимые различия с диагностическими критериями СКФcre < 60 мл/мин/1,73м² + UACR > 30 мг/г.

Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе зависит от методов ее верификации. При использовании одного признака СКФsys < 60 мл/мин/1,73м² частота ренальной дисфункции регистрируется статистически чаще, чем при применении традиционных диагностических критериев, рекомендуемых KDIGO, и составляет 49,6% (p=0,022). Частота выявления ренальной дисфункции была ниже, если в качестве диагностического критерия используется один критерий UACR > 30 мг/г, – 32,0% (p=0,688) или цистатин С > 1,6 мкг/мл – 27,2% (p=0,274) без статистически значимых различий с традиционными диагностическими критериями KDIGO. Частота диагностики ренальной дисфункции статистически значимо ниже, если в качестве критерия используется показатель NGAL, отражающий поражение канальцевого аппарата почек, более 106 нг/мл – 10,4% (p<0,001) в сравнении с диагностическими критериями KDIGO. Частота верификации ренальной дисфункции, отражающей снижения фильтрационной функции почек, при использовании двух диагностических критериев (СКФsys < 60 мл/мин/1,73м² + UACR > 30 мг/г) была максимальной и статистически значимо выше, чем

при использовании традиционных диагностических критериев – 54,4% ($p=0,003$). Частота диагностики поражения клубочкового и канальцевого аппарата почек у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе была максимальной при использовании двух диагностических критериев (СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² и NGAL > 106 нг/мл) – 52,0%, и статистически значимо выше, чем при применении традиционных критериев KDIGO ($p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития ХБП, выявленной с использованием традиционных критериев KDIGO, – коэффициент Чупрова 0,312 ($p<0,05$), с использованием показателя СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² – коэффициент Чупрова 0,215 ($p<0,05$), с использованием комбинации показателей СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² + UACR > 30 мг/г – коэффициент Чупрова 0,201 ($p<0,05$), с использованием комбинации показателей СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м², абс./%, +NGAL > 106 нг/мл – коэффициент Чупрова 0,247 ($p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При развитии ХБП, выявленной с использованием традиционных критериев KDIGO, ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе увеличиваются в 3,6 (95% ДИ 2,1; 6,4) и 1,9 (95% ДИ 1,4; 2,5) раза. При развитии ренальной дисфункции, выявленной с использованием показателя СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м², ОШ и ОР ОДСН при ХСН и СД 2 типа в анамнезе дополнительно увеличиваются в 1,9 (95% ДИ 1,1; 3,2) и в 1,4 (95% ДИ 1,1; 2,0) раза по сравнению с использованием традиционных диагностических критериев KDIGO.

ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в при использовании в качестве диагностических критериев ренальной дисфункции комбинации критериев СКФ_{cre} < 60 мл/мин/1,73м² + UACR > 30 мг/г дополнительно увеличиваются в 2,3 (95% ДИ 1,3; 3,9) и 1,6 (95% ДИ 1,2; 2,1)

соответственно, а комбинации критериев СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² +NGAL > 106 нг/мл – в 2, 0 (95% ДИ 1,2; 3,6) и 1,5 (95% ДИ 1,1; 2,1) соответственно.

4.1.2. Сравнительная характеристика анамнестических данных пациентов с ОДСН и СД 2 типа при ХБП

Во втором субанализе пациенты с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в соответствии с критериями включения и невключения были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП, определенной по традиционным диагностическим критериям KDIGO: в первую группу было включено 43 (34,4%) больных, у которых была верифицирована ХБП, во вторую группу – 82 (65,6%) пациента при отсутствии диагностических критериев ХБП.

В таблице 4.4. представлены анамнестические данные при госпитализации по группам обследуемых.

Таблица 4.4

Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН и СД 2 типа по группам обследуемых (n=125)

| Показатель | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа + ХБП, n=43) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82) | p |
|---------------------------------|--|--|-----------------|
| Возраст, лет | 68,2±8,0 | 66,5±9,2 | 0,345 |
| Пол, м/ж, абс./ % | 26/17 (60,5/39,5) | 41/41 (50,0/50,0) | 0,355/ 0,355 |
| Курение, абс./ % | 13 /30,2 | 34/41,5 | 0,300 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,12[27,58;39,23] | 31,89[26,10;39,45] | 0,672 |
| ДКА при поступлении, абс./ % | 3/7,0 | 8/9,8 | 0,851 |

| | | | |
|--|----------------|----------------|------------------|
| Гипогликемии в анамнезе, абс./ % | 18/41,9 | 11/13,4 | 0,002 |
| ГБ, абс./ % | 43/100,0 | 80/97,6 | 0,778 |
| Гипертонический криз при поступлении, абс./ % | 7/16,3 | 3/3,7 | 0,034 |
| ИБС, абс./ % | 28/65,1 | 42/51,2 | 0,195 |
| ОКС в анамнезе, абс./ % | 20/46,5 | 27/32,9 | 0,196 |
| КШ в анамнезе, абс./ % | 10/23,3 | 16/19,5 | 0,797 |
| ЧКВ в анамнезе, абс./ % | 17/39,5 | 22/26,8 | 0,211 |
| Атеросклероз периферических артерий, абс./ % | 21/48,8 | 39/47,6 | 0,847 |
| ФП в анамнезе, абс./ % | 7/16,3 | 10/12,2 | 0,721 |
| ФП при ЧСС > 110 ударов в 1 мин при поступлении, абс./ % | 6/14,0 | 3/3,7 | 0,080 |
| ТЭЛА в анамнезе, абс./ % | 3/7,0 | 0/0 | 0,071 |
| Желудочковые нарушения ритма III и выше градации по Lown, абс./ % | 19/44,2 | 19/23,2 | 0,027 |
| ТИА, инсульт в анамнезе, абс./ % | 10/23,3 | 6/7,3 | 0,025 |
| Пневмония, абс./ % | 5/11,6 | 10/12,2 | 0,844 |
| ХОБЛ в анамнезе, абс./ % | 3/7,0 | 7/8,4 | 0,967 |
| Обострение ХОБЛ, абс./ % | 4/9,3 | 5/6,1 | 0,769 |
| Острые воспалительные заболевания, абс./ % | 2/4,7 | 4/4,9 | 0,701 |
| Прогрессирование хронической анемии, абс./ % | 23/53,5 | 12/14,6 | <0,001 |

Из таблицы 4.4 видно, что среди причин ОДСН в группе обследуемых с СД 2 типа ХБП по сравнению с группой без ХБП статистически чаще регистрировались развитие гипертонического криза на момент поступления ($p=0,034$), наличие гипогликемий в анамнезе ($p=0,002$), ЖНР высоких градаций по Lowp ($p=0,027$), наличие инсульта и/или ТИА в анамнезе, а также прогрессирование хронической анемии ($<0,001$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития гипертонического криза (коэффициент Чупрова 0,222; $p<0,05$), наличия ЖНР высоких градаций по Lowp (коэффициент Чупрова 0,217; $p<0,05$), инсульта/ТИА в анамнезе (коэффициент Чупрова 0,256; $p<0,05$), частоты гипогликемий в анамнезе (коэффициент Чупрова 0,320; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП.

При развитии гипертонического криза при поступлении ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП увеличиваются в 5,1 (95% ДИ 1,3; 20,9) и 4,5 (95% ДИ 1,2; 16,3) раза.

При наличии гипогликемий в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП увеличиваются в 4,6 (95% ДИ 1,8; 12,3) и 3,1 (95% ДИ 1,5; 6,4) раза.

Наличие ЖНР III градации и выше по Lowp способствует увеличению ОШ и ОР ОДСН при ХСН и СД 2 типа в анамнезе при сочетании с ХБП в 2,6 (95% ДИ 1,2; 5,8) и 1,9 (95% ДИ 1,3; 3,2) раза.

ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП при регистрации инсульта (любого) или ТИА в анамнезе составили 3,8 (95% ДИ 1,3; 11,4) и 3,2 (95% ДИ 1,2; 8,2) соответственно.

Прогрессирование хронической анемии у пациентов с ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП способствует увеличению ОШ и ОР развития ОДСН в 6,7 (95% ДИ 2,9; 15,8) и 3,7 (95% ДИ 2,0; 6,6) раза.

4.1.3. Клиническая оценка ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ренальной дисфункцией

В таблице 4.5. продемонстрирована клиническая характеристика пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия и отсутствия ХБП по группам обследуемых.

Таблица 4.5.

Сравнительная оценка клинических характеристик больных с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых (n=125)

| Показатель | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа+ХБП, n=43) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82) | p |
|---|--|---|--------------|
| Фенотип «влажный-теплый», абс./ % | 33/76,7 | 48/58,5 | 0,043 |
| Фенотип «влажный-холодный», абс./ % | 5/11,6 | 15/18,3 | 0,335 |
| Фенотип «сухой-теплый», абс./ % | 4/9,3 | 15/18,3 | 0,184 |
| Фенотип «сухой-холодный», абс./ % | 1/2,3 | 4/4,9 | 0,490 |
| Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), балл | 10,0 [7,0;11,0] | 9,0 [7,0;10,0] | 0,012 |
| Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл | 5,0 [3,0;6,0] | 4,0 [3,0;5,0] | 0,015 |
| Шкала выраженности периферических отеков, балл | 3,0 [2,0;3,0] | 2,0 [1,0;3,0] | 0,045 |
| Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл | 2,0 [2,0;4,0] | 2,0 [2,0;4,0] | 0,256 |

| | | | |
|--|----------------------|----------------------|------------------|
| Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа НФА, балл | 5,0 [4,0;8,0] | 4,0 [3,0;7,0] | 0,037 |
| SpO₂, % | 91,56±3,12 | 92,87±3,02 | 0,017 |
| ЧСС, ударов в мин в покое | 97,4±20,2 | 90,8±18,6 | 0,070 |
| ЧСС > 100 ударов в мин в покое, абс./ % | 19/44,19 | 12/14,63 | 0,039 |
| ЧДД, дыханий в мин в покое | 24,1±5,2 | 22,0±4,8 | 0,026 |
| ЧДД > 16 дыханий в мин в покое, абс./ % | 38/88,37 | 48/58,54 | 0,002 |
| САД, мм.рт.ст | 145,6±28,6 | 139,2±29,6 | 0,248 |
| ДАД, мм.рт.ст | 98,2±9,6 | 89,1±8,6 | <0,001 |
| ДАД >100 мм.рт.ст, абс./ % | 19/44,2 | 20/24,4 | 0,039 |
| Пульсовое АД, мм рт.ст. | 51,7±12,5 | 49,2±16,2 | 0,379 |

Как видно из таблицы 4.5, при наличии ХБП у пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе статистически значимо чаще регистрируются гемодинамический фенотип «влажный/теплый» (76,7%), более выраженные признаки застоя, оцененные по трем шкалам, более низкий уровень насыщения кислородом крови ($p=0,017$) при поступлении, более высокие показатели ЧДД (24,1±5,2 в мин в первой группе против 22,0±4,8 в мин во второй группе при $p=0,026$), более высокая частота тахипноэ в покое более 16 дыханий в минуту ($p=0,002$) и тахикардии в покое более 100 ударов в минуту ($p=0,039$) и более высокий уровень ДАД ($p < 0,001$), в том числе более 100 мм рт.ст. ($p=0,039$).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты повышения ДАД > 100 мм рт. ст. при поступлении (коэффициент Чупрова 0,203; $p < 0,05$), с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП.

При повышении ДАД > 100 мм рт. ст. при поступлении ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП увеличиваются в 2,5 (95% ДИ 1,0; 5,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 3,1) раза.

ШОКС до госпитализации указывает на то, что и до развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП, клиническая симптоматика недостаточности кровообращения была более выражена, чем у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе без ренальной дисфункции (p=0,012).

4.1.4. Показатели, отражающие инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН, на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП

В таблице 4.6 представлены показатели, отражающие основные диагностические критерии ОДСН, по группам обследуемых пациентов.

Таблица 4.6

Сравнительная оценка показателей, отражающих инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН, по группам обследуемых (n=125)

| Показатель | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа +ХБП, n=43) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82) | p |
|-------------------------------------|--|---|--------------|
| Длительность ХСН, лет | 6,3[2,8;10,4] | 5,8[2,5;8,9] | 0,129 |
| Средний ФК ХСН до госпитализации | 3,3[2,4;3,9] | 3,2[2,3;3,7] | 0,563 |
| Длительность СД 2 типа, лет | 9,8[4,2;18,3] | 8,8[3,7;16,9] | 0,118 |
| ФВ ЛЖ, % | 48,4±14,2 | 51,2±9,0 | 0,181 |
| ФВ ЛЖ >50 %, абс./ % | 11/25,6 | 44/53,7 | 0,005 |
| ФВ ЛЖ 40-49 %, абс./ % | 26/60,5 | 28/34,1 | 0,009 |

| | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------|
| ФВ ЛЖ<40 %, абс./ % | 6/14,0 | 10/12,2 | 0,999 |
| Е/е´ среднее | 14,4 [8,7; 17,9] | 14,0 [8,2;16,8] | 0,238 |
| Е/е´ среднее > 14, абс./ % | 31/72,1 | 45/54,9 | 0,093 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 115[92;139] | 104 [78;131] | 0,183 |
| ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен, абс./ % | 23/53,5 | 32/39,0 | 0,175 |
| ИММЛЖ, г/м ^{2,7} | 46,4[31,0;56,8] | 44,3[37,0; 54,7] | 0,451 |
| ИММЛЖ>50 г/м ^{2,7} у муж, >47 г/м ^{2,7} у жен, абс./ % | 18/41,9 | 23/28,0 | 0,174 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м ² | 39, 4[28,1;49,4] | 36,0 [29,4; 48,0] | 0,147 |
| Объем ЛП /ППТ более 34 мл/м², абс./ % | 32/74,4 | 41/50,0 | 0,015 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 44,0 [31,3;59,8] | 39,2 [28,2;46,8] | 0,038 |
| Легочная гипертензия, абс./% | 31/72,1 | 46/56,1 | 0,121 |
| Диаметр НПВ, мм | 0,26 [0,21;0,35] | 0,22 [0,18;0,28] | 0,012 |
| Расширение НПВ, абс./ % | 18/41,9 | 31/37,8 | 0,804 |
| Отсутствие коллабирования НПВ, абс./ % | 19/44,2 | 25/30,5 | 0,058 |
| NT-proBNP, пг/мл | 2458[663,0;8974] | 999[459;3673] | <0,001 |

Согласно данным таблицы 4.6, у больных ОДСН, как с ХБП, так и без ренальной дисфункции, на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе статистически чаще регистрируется сохраненная и промежуточная ФВ ЛЖ ($p < 0,001$ для обеих групп). Статистической разницы по значениям фракции выброса левого желудочка в группах обследуемых получено не было ($p = 0,181$). Но обращает внимание, что у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в

сочетании с ХБП статистически чаще выявляется промежуточная ФВ ЛЖ (60,5%, $p=0,009$) и реже сохраненная ФВ ЛЖ (25,6%, $p=0,005$).

Не было выявлено статистических различий между группами по индексированному объему ЛП, тем не менее частота его увеличения более 34 мл/м² была статистически значимо выше у больных ОДСН с ХБП, чем у пациентов без ренальной дисфункции ($p=0,015$).

Средний уровень СДЛА и диаметр НПВ у пациентов с ОДСН и установленной почечной дисфункцией статистически значимо выше, в сравнении с пациентами без ХБП. Так СДЛА в первой группе 44,0 [31,3;59,8] мм.рт.ст., диаметр НПВ 0,26 [0,21;0,35] мм, в то время как во второй группе данные показатели составляют 39,2 [28,2;46,8] мм.рт.ст. и 0,22 [0,18;0,28] мм соответственно ($p=0,038$ и $p=0,012$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты встречаемости индексированного объема ЛП > 34 мл/м² (коэффициент Чупрова 0,235; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии индексированного объема ЛП > 34 мл/м² у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ развития ОДСН увеличивается в 2,9 раза (95%ДИ 1,2;7,1), ОР – в 1,5 раза (95%ДИ 1,1;1,9).

Концентрация Nt-proBNP у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сочетании с ХБП была статистически значимо в 2,5 раза выше, чем у больных без ренальной дисфункции ($p<0,001$). Так, в первой группе уровень NT-proBNP составил 2458 [663;8974] пг/мл против 999 [459;3673] пг/мл.

При проведении корреляционного анализа была получена обратная сильной степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня Nt-proBNP в сыворотке крови и СКФсус ($r=-0,71$), ($p=0,038$).

Для определения диагностических критериев ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе была построена ROC-кривая. Для всех имеющихся значений NT-proBNP у больных ОДСН и ХБП был получен

наиболее оптимальный порог отсечения 1289 пг/мл (AUC=0,793 при $p < 0,001$) (рис. 6).

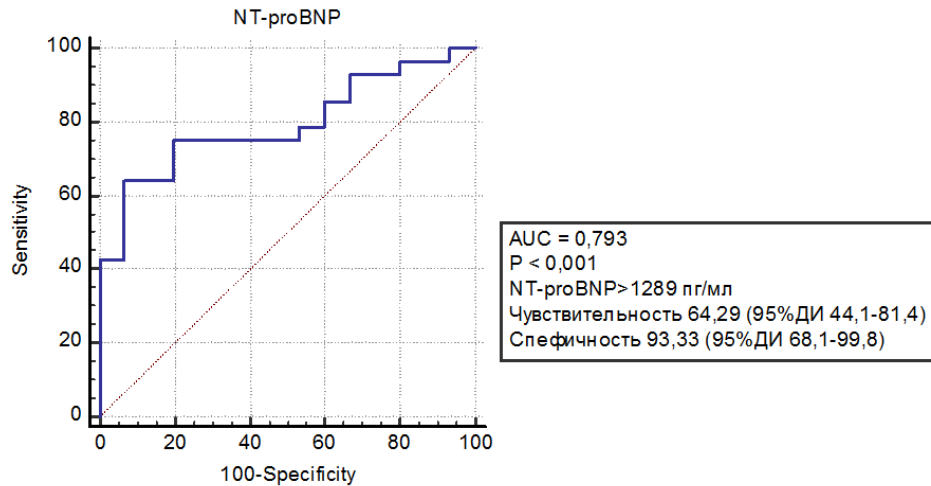


Рис. 6. ROC-кривая, операционные характеристики и AUC для NT-proBNP > 1289 пг/мл, как диагностического критерия ОДСН у больных с ХБП (n=43).

Следовательно, значение NT-proBNP > 1289 пг/мл является диагностическим для верификации ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе, и позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 64,3% (95% ДИ 44,1; 81,4), специфичность — 93,3% (95% ДИ 68,1; 99,8).

4.1.5. Оценка показателей, отражающих состояние углеводного обмена, наличие анемии и ЛЖД, при ОДСН и ХБП

Ниже представлена таблица 4.7., демонстрирующая изменения лабораторных показателей у обследуемых пациентов. Так, уровень гемоглобина в сыворотке крови значительно ниже в первой группе 101,6 [82,6;128,1] г/л, чем во второй 128,7 [98,3;138,0] г/л при $p=0,002$.

Таблица 4.7

Сравнительная оценка лабораторных показателей, отражающих состояние углеводного обмена, наличие анемии и ЛЖД, у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=125).

| Показатель | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа+ХБП, n=43) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82) | p |
|--|--|---|---------|
| Гемоглобин, г/л | 101,6[82,6;128,1] | 128,7[98,3;138,0] | 0,002 |
| Гемоглобин < 130 г/л у муж при гематокрите <39% и <120г/л у жен при гематокрите <36%, абс./% | 15/34,9 | 11/13,4 | 0,010 |
| Гематокрит, % | 39,2[30,6;42,9] | 40,9[35,6;44,2] | 0,341 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | 10,1[3,2;13,9] | 15,2[8,6;16,7] | < 0,001 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 76,2[40,8,2;98,2] | 62,5[38,3;93,5] | 0,002 |
| Трансферрин, мг/дл | 312 [206;410] | 179 [146;203] | < 0,001 |
| Коэффициент НТЖ, % | 13,3[8,9;31,6] | 24,3[16,5;39,4] | < 0,001 |
| Коэффициент НТЖ < 20%, абс./ % | 28/65,1 | 22/26,8 | <0,001 |
| Ферритин, нг/л | 41,1 [28,9;169,5] | 126,3 [60,0;264,3] | < 0,001 |
| Ферритин < 100 мкг/л, абс./ % | 20/46,5 | 18/22,0 | 0,009 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 7,1 [6,3; 10,1] | 9,0 [7,6;13,6] | 0,011 |
| Глюкоза плазмы натощак < 6,0 ммоль/л, абс./ % | 10/23,3 | 6/7,3 | 0,025 |
| Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./ % | 3/7,0 | 19/23,2 | 0,045 |
| НbA1c, % | 7,2 [6,7;10,0] | 9,0 [6,8;12,1] | 0,011 |
| СОЭ, мм/ч | 28,9 [12,6;50,1] | 22,8 [11,3;47,9] | 0,099 |

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------|
| С-реактивный белок, мг/л | 21,2 [6,0; 29,3] | 16,7 [5,6; 22,8] | 0,086 |
| Na плазмы крови, ммоль/л | 143,0±11,2 | 140,2±9,6 | 0,146 |
| К плазмы крови, ммоль/л | 5,0 [4,8;6,1] | 4,3 [3,7;5,2] | 0,008 |
| К плазмы крови > 5 ммоль/л, абс./ % | 19/44,2 | 12/14,6 | 0,001 |

У больных ОДСН и ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе статистически чаще выявляется железодефицитная анемия в 34,9% случаев по сравнению с аналогичной группой пациентов без ренальной дисфункции – в 13,4% ($p=0,011$). Ни в одной из групп не было выявлено анемии хронических состояний. ЛЖД без анемии регистрировался статистически чаще при ХБП в сравнении с группой больных без ренальной дисфункции: 10 (23,3%) пациентов против 7 (8,5%) обследуемых ($p=0,045$). В группе обследуемых с ХБП были выявлены более низкие уровни сывороточного железа ($p<0,001$), более высокие показатели ОЖСС и трансферрина крови ($p=0,002$ и $p<0,001$), при этом коэффициент НТЖ был статистически значимо ниже ($p<0,001$), а количество больных с коэффициентом НТЖ $< 20\%$ выше ($p<0,001$). Ферритин в крови в группе больных с ХБП был статистически значимо ниже ($p<0,001$), а число больных, у которых содержание ферритина в крови было < 100 нг/мл, было статистически значимо выше ($p=0,009$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития железодефицитной анемии (коэффициент Чупрова 0,251; $p<0,05$) и ЛЖД без анемии (коэффициент Чупрова 0,204; $p<0,05$), частоты снижения ферритина < 100 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,254; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При развитии железодефицитной анемии у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 3,5 (95% ДИ

1,3; 9,92) и 2,6 (95% ДИ 1,2; 5,6) раза, при развитии ЛЖД без анемии – в 3,2 (95%ДИ 1,0;10,5) и 2,7 (95%ДИ 1,0;7,5) раза соответственно.

При снижении ферритина ниже 100 нг/мл при наличии ХБП ОШ и ОР развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе увеличивается в 3,1 (95%ДИ 1,3;7,4) и 2,1 (95%ДИ 1,2-3,7) раза соответственно.

Статистически значимое различие результатов было получено при анализе уровня глюкозы плазмы натощак. Уровень гликемии натощак был ниже в первой группе (7,1 [6,3; 10,1] ммоль/л) по сравнению со второй (9,0 [7,6;13,6] ммоль/л), $p=0,011$. Гликемия натощак менее 6 ммоль/л чаще регистрировалась в первой группе ($p=0,025$), а стойкая гипергликемии в течение первых суток выше 10 ммоль/л статистически значимо чаще встречалась во второй группе ($p=0,045$). При оценке уровня HbA1c также получено статистически значимое различие между группами: во второй группе выше, чем в первой ($p=0,011$). Концентрация калия в крови у больных первой группы была статистически значимо выше, чем у больных второй группы ($p=0,001$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты гликемии плазмы крови натощак < 6 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,227; $p<0,05$) и концентрации калия в крови > 5 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,325; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При высокой частоте регистрации гликемии плазмы крови натощак < 6 ммоль/л у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 3,8 (95% ДИ 1,1; 13,1) и 3,2 (95% ДИ 1,1; 9,4) раза соответственно, калия крови > 5 ммоль/л – в 4,6 (95%ДИ 1,8;12,0) и 3,0 (95%ДИ 1,0;7,5) раза соответственно.

Таким образом, частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе зависит от методов ее

верификации и варьирует от 10,4% до 54,4%. ХБП с использованием традиционных диагностических критериев KDIGO была выявлена в 34,4% случаев с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе. Частота верификации ренальной дисфункции, отражающей снижении фильтрационной функции почек, при использовании диагностических критериев СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² и UACR > 30 мг/г была максимальной и составила 54,4%, а поражения клубочкового и канальцевого аппарата почек была максимальной при использовании диагностических критериев СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² и NGAL > 106 нг/мл – 52,0%. При развитии ХБП, выявленной с использованием традиционных критериев KDIGO, ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 3,6 и 1,9 раза.

Факторами риска развития ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе явились возникновение гипертонического криза при поступлении, ЖНР высоких градаций, наличие инсульта или ТИА в анамнезе, гипогликемии в анамнезе и гликемия плазмы крови натощак при поступлении < 6 ммоль/л, наличие анемии и ЛЖД, гиперкалиемию при поступлении >5 ммоль/л.

Течение ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе характеризуется более тяжелым течением, оцененным, как клинически, так и по уровню Nt-proBNP крови, более выраженными нарушениями в обоих кругах кровообращения, преимущественно промежуточной ФВ ЛЖ (60,5%). Значение NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных ХБП на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе выше рекомендуемых диагностических значений и превышает порог 1289 пг/мл.

4.2 Течение ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа в анамнезе при анемии

4.2.1. Характеристика анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе

В третий субанализ согласно критериям включения и невключения было включено 47 больных с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия железодефицитной анемии или анемии хронических состояний были разделены на 2 группы: в первую группу было включено 33 (70,2%) больных без признаков анемического синдрома, во вторую группу – 14 (29,8%) пациентов, у которых была верифицирована анемия. Частота встречаемости анемии у больных ОДСН и СД 2 типа составила 29,8%, из них у 2 (14,3%) больных – анемия хронических состояний. В группе больных без анемии у 17 (51,5%) пациентов был определен ЛЖД без анемии. Характеристика анемического синдрома и ЛЖД по группам обследуемых представлена в табл.4.8.

Таблица 4.8

Сравнительная оценка показателей анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14) | p |
|-------------------------------------|--|--|---------|
| Гемоглобин, г/л | 127,0 [123,0;135,0] | 101,0 [87,0; 105,0] | <0,001 |
| Гематокрит, % | 38,8 [35,0;42,0] | 30,0 [27,0;32,7] | <0,001 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | 14,65 [12,71;19,56] | 10,87 [3,54;16,57] | < 0,001 |
| ЖД, абс./ % | 17/51,5 | 11/78,6 | 0,161 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 68,6[49,4;93,5] | 92,5[45,3;128,9] | <0,001 |
| Ферритин, нг/мл | 98,3 [19,4;216,2] | 78,8[6,0;186,8] | <0,001 |
| Ферритин < 100 нг/мл, абс./ % | 9/27,3 | 11/78,6 | 0,004 |
| Трасферрин, г/дл | 219,0 [175,0;298,5] | 333,0 [255,0;390,0] | <0,001 |
| Коэффициент НТЖ, % | 24,8[19,4;47,5] | 10,8[8,7;29,6] | <0,001 |

| | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|-------|
| Коэффициент НТЖ <20%, абс./ % | 14/42,4 | 6/42,9 | 0,768 |
|-------------------------------------|---------|--------|-------|

Как и предполагалось, у больных с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе средние значения гемоглобина ($p < 0,001$), гематокрита ($p < 0,001$), сывороточного железа ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), коэффициента НТЖ ($p < 0,001$) были статистически значимо ниже, а ОЖСС ($p < 0,001$) и трансферрина ($p < 0,001$) были статистически значимо выше, чем в группе больных без анемического синдрома. Статистически значимых различий между группами не было выявлено по частоте ЖД и коэффициенту НЖТ < 20% ($p = 0,161$ и $p = 0,768$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития анемии (коэффициент Чупрова 0,404; $p < 0,05$), выявления ферритина < 100 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,474; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При развитии анемии у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,6 (95% ДИ 1,1; 14,9) и 2,4 (95% ДИ 1,5; 3,9) раза соответственно, снижение концентрации ферритина менее 100 нг/мл – в 9,8 (95% ДИ 1,9; 58,3) и 2,9 (95% ДИ 1,4; 4,5) раза соответственно.

4.2.2 Анамнез больных с ОДСН и СД 2 типа при наличии анемического синдрома

Данные анамнеза у пациентов с ОДСН при СД 2 типа на фоне выявленной анемии при госпитализации представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН и СД 2 типа в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам у обследуемых (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14) | p |
|---|--|--|--------------|
| Возраст, лет | 73,03±11,34 | 73,71±9,17 | 0,990 |
| Пол, м/ж, абс./% | 13/20 (39,39/60,61) | 2/12 (14,29/85,71) | 0,092/0,178 |
| Курение, абс./% | 11(33,33) | 1 (7,14) | 0,060 |
| ИМТ кг/м ² | 33,42±8,10 | 29,85±5,21 | 0,283 |
| Ожирение ИМТ>30 кг/м ² , абс./% | 18/54,5 | 6/42,9 | 0,464 |
| Длительность ХСН, лет | 2,0[2,0;3,0] | 2,5[2,0;5,0] | 0,497 |
| Средний ФК ХСН до госпитализации | 3,0 [3,0;4,0] | 3,0 [3,0;4,0] | 0,283 |
| Длительность СД 2 типа, лет | 10,0[5,0;12,50] | 12,0[8,0;15,0] | 0,087 |
| Гипогликемии в анамнезе, абс./% | 4/12,1 | 5/35,7 | 0,141 |
| ГБ, абс./% | 33/100,0 | 14/100,00 | 0,999 |
| Гипертонический криз при поступлении, абс./% | 8/24,24 | 3/21,43 | 0,835 |
| ИБС, абс./% | 20/60,6 | 14/100,0 | 0,017 |
| ОКС в анамнезе, абс./% | 19/57,6 | 11/78,6 | 0,300 |
| ИМ в анамнезе, абс./% | 11/33,3 | 10/71,43 | 0,038 |
| АКШ в анамнезе, абс./% | 5/15,15 | 2/14,28 | 0,940 |
| ЧКВ в анамнезе, абс./% | 5/15,15 | 2/14,28 | 0,940 |

| | | | |
|---|----------------|----------------|--------------|
| Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./% | 14/42,4 | 7/50,0 | 0,876 |
| ТЭЛА в анамнезе, абс./% | 3/9,09 | 2/14,28 | 0,598 |
| ФП в анамнезе, абс./% | 21/63,63 | 9/64,29 | 0,967 |
| ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./% | 8/24,24 | 9/64,29 | 0,009 |
| ТИА, инсульт в анамнезе, абс./% | 11/33,33 | 2/14,28 | 0,182 |
| ХБП 3-4 стадии в анамнезе, абс./% | 7/21,2 | 8/57,1 | 0,130 |
| ХОБЛ в анамнезе, абс./% | 16/48,48 | 4/28,57 | 0,207 |
| Обострение ХОБЛ на момент госпитализации, абс./% | 3/9,09 | 1/7,14 | 0,827 |
| БА, абс./% | 6/18,18 | 0/0 | 0,710 |
| Острые воспалительные заболевания, абс./% | 4/12,12 | 3/21,43 | 0,413 |
| Наличие анемии в анамнезе, абс./% | 7/21,21 | 9/64,28 | 0,005 |

По данным таблицы 4.9 видно, что развитию ОДСН во второй группе по сравнению с первой статистически чаще способствовали ИБС и ИМ в анамнезе ($p=0,017$ и $p=0,038$ соответственно), а также наличие фибрилляции предсердий с ЧСС при поступлении более 110 уд/мин ($p=0,025$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты ИБС (коэффициент Чупрова 0,403; $p < 0,05$) и ИМ в анамнезе (коэффициент Чупрова 0,350; $p < 0,05$), ФП с ЧСС > 110 ударов в минуту при поступлении (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии в анамнезе ИМ у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,0 (95% ДИ 1,1; 24,9) и 2,1 (95% ДИ 1,0; 3,5) раза соответственно, при ФП при поступлении, если ЧСС > 110 ударов в минуту, то – в 5,6 (95% ДИ 1,2; 27,7) и 2,7 (95% ДИ 1,1; 5,3) раза соответственно.

4.2.3. Клиническая характеристика пациентов с ОДСН и СД 2 типа на фоне анемии

В таблице 4.10 представлена сравнительная характеристика клинической картины пациентов в зависимости от наличия/отсутствия у них анемического синдрома.

Таблица 4.10

Сравнительная оценка клинических характеристик больных с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых в зависимости от наличия/отсутствия анемии у обследуемых (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14) | p |
|-------------------------------------|--|---|-------|
| Фенотип «влажный-теплый», абс./ % | 17/51,5 | 13/92,6 | 0,019 |
| Фенотип «влажный-холодный», абс./ % | 8/24,2 | 1/7,1 | 0,339 |
| Фенотип «сухой-теплый», абс./ % | 7/21,2 | 0/0 | 0,156 |

| | | | |
|---|----------------------|-----------------------|--------------|
| Фенотип «сухой-холодный», абс./ % | 1/3,0 | 0/0 | 0,998 |
| Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), балл | 9,0[7,0;10,0] | 10,0[8,0;10,0] | 0,018 |
| Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл | 4,0[3,0;5,0] | 5,0[4,0;5,0] | 0,006 |
| Шкала выраженности периферических отеков, балл | 2,0[1,0;3,0] | 3,0[2,0;3,0] | 0,018 |
| Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл | 2,0[2,0;4,0] | 2,0[2,0;4,0] | 0,312 |
| Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа НФА, балл | 4,0[3,0;6,0] | 5,0[4,0;7,0] | 0,041 |
| ЧСС в покое, уд/мин | 89,30±22,40 | 109,21±19,88 | 0,005 |
| ЧДД в покое, дых/ми | 18,82±1,84 | 20,71±2,30 | 0,021 |
| САД, мм рт. ст. | 132,78±16,01 | 132,86±19,09 | 0,673 |
| ДАД, мм рт. ст. | 81,67±10,74 | 78,21±11,37 | 0,307 |
| Пульсовое АД, мм рт. ст. | 51,11±11,21 | 51,79±20,72 | 0,615 |
| SpO₂, % | 93,96±2,43 | 91,78±3,55 | 0,043 |

Из таблицы 4.10 видно, что частота развития и степень выраженности симптомов застоя по трем шкалам выше среди пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в сравнении с больными без анемического синдрома. Показатели ЧСС и ЧДД во второй группе статистически значимо выше, в сравнении с первой группой ($p=0,005$ и $p=0,021$ соответственно), преобладает гемодинамический фенотип «влажный/теплый» (92,6%) ($p=0,019$). SpO₂ в группе в подтвержденной анемией была статистически значимо ниже, в сравнении с группой без анемического синдрома ($p=0,043$).

4.2.4. Сравнительная оценка показателей, отражающих течение ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе, в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома

В таблице 4.11 приведены основные показатели, отражающих течение ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома.

Таблица 4.11

Сравнительная оценка показателей, отражающих течение ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14) | p |
|--|--|--|------------------|
| ФВ, % | 46,33±11,41 | 49,92±10,01 | 0,175 |
| ФВ ЛЖ >50%, абс./% | 13/39,4 | 7/50,0 | 0,727 |
| ФВ ЛЖ 40-49%, абс./% | 13/39,39 | 4/28,57 | 0,481 |
| ФВ ЛЖ <40%, абс./% | 7/21,21 | 3/21,43 | 0,987 |
| ММЛЖ, г | 276,0[243,0;335,0] | 298,0[256,0;349,0] | 0,041 |
| ИММЛЖ, г/м² | 139,0[119,0;166,0] | 146,0[127,0;184,0] | 0,045 |
| ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен, абс./ % | 10/30,3 | 5/35,7 | 0,716 |
| ИММЛЖ, г/м^{2,7} | 45,5[32,8;54,0] | 48,22[35,12;61,32] | 0,032 |
| ИММЛЖ>50 г/м ^{2,7} у муж, >47 г/м ^{2,7} у жен, абс./ % | 6/18,2 | 7/50,0 | 0,061 |
| ГЛЖ, абс./% | 16/48,5 | 12/85,7 | 0,041 |
| Е/е´ среднее | 13,2 [4,4; 16,1] | 14,7[9,2;18,0] | <0,001 |
| Е/е´ среднее > 14, абс./ % | 13/39,4 | 9/64,3 | 0,214 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м ² | 34, 6[28,2;41,5] | 33,9 [25,3; 40,0] | 0,733 |
| Объем ЛП /ППТ более 34 мл/м ² , абс./% | 16/48,5 | 6/42,9 | 0,974 |
| NT-proBNP, пг/мл | 2095 [1660;2463] | 3260 [1919;6375] | 0,047 |

ФВ ЛЖ при ОДСН у больных с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа была ниже 50% без статистически значимых различий между группами ($p=0,175$). У 78,6% больных второй группы определена промежуточная и сохраненная ФВ ЛЖ без статистически значимых различий между группами ($p=0,481$ и $p=0,727$ соответственно). Индексированный объем ЛП также статистически значимо не отличался между группами ($p=0,733$). В группе больных ОДСН и анемией были статистически значимо выше показатели ММЛЖ ($p=0,041$), ИММЛЖ ($p=0,045$ и $p=0,032$ соответственно), частоты выявления ГЛЖ ($p=0,041$), выраженность ДД ЛЖ ($p<0,001$), концентрация Nt-proBNP в крови ($p=0,047$).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты ГЛЖ (коэффициент Чупрова 0,227; $p<0,05$) и концентрации калия в крови > 5 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,347; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии ГЛЖ у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 6,4 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 2,2) раза соответственно.

4.2.5. Сравнительная оценка дополнительных эхокардиографических показателей у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома

В таблице 4.12 приведены дополнительные эхокардиографические показатели у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемического синдрома.

Таблица 4.12

Сравнительная оценка дополнительных эхокардиографических показателей у
ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от
наличия/отсутствия анемического синдрома (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14) | p |
|--|--|--|-------|
| ЗСЛЖ, мм | 14,0[12,0;15,0] | 13,0[13,0;15,0] | 0,939 |
| МЖП, мм | 14,0[12,0;15,0] | 14,0[12,0;15,0] | 0,760 |
| КСР, мм | 38,0 [32,0;43,0] | 34,0[32,0;38,0] | 0,372 |
| КДР, мм | 53,0[48,0;56,0] | 50,00[45,0;54,0] | 0,300 |
| КСО, мл | 52,5[41,5;71,0] | 47,50[42,0;62,5] | 0,631 |
| КДО, мл | 124,0 [99,0;145,0] | 103,5[90,5;127,0] | 0,170 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 27,0 [23,0;32,0] | 26,0[24,0;28,0] | 0,552 |
| КСО/ППТ, мл/м ² | 28,94[22,23;33,70] | 25,88[21,86;32,93] | 0,873 |
| КДО/ППТ, мл/м ² | 65,36[49,81;76,77] | 58,87[49,70;70,59] | 0,554 |
| Малый диаметр ПП/ППТ, см/м ² | 2,7[1,6;3,0] | 2,6[1,3;3,1] | 0,342 |
| Малый диаметр ПП /ППТ более 2,5 см/м ² , абс./% | 19/57,6 | 7/50,0 | 0,876 |
| Диаметр НПВ, мм | 0,23 [0,19;0,25] | 0,22 [0,21;0,23] | 0,218 |
| Расширение НПВ, абс./% | 11/33,3 | 5/35,7 | 0,998 |
| Отсутствие коллабирования НПВ, абс./% | 9/27,3 | 4/28,6 | 0,589 |

Статистически значимых различий ни по одному из дополнительных эхокардиографических показателей не было выявлено при сравнении групп.

4.2.6. Сравнительная оценка функционального состояния почек и артериальной стенки у пациентов ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии

В таблице 4.13 приведены основные показатели, характеризующие функциональное состояние почек, по группам обследуемых.

Таблица 4.13

Сравнительная оценка показателей функционального состояния почек у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам обследуемых (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14) | p |
|--|--|--|------------------|
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | 103,0[98,0;116,0] | 117,5[102,0;166,0] | 0,048 |
| СКФcre (СКД-ЕPI), мл/мин1,73м² | 50,0[46,0;68,0] | 41,0[27,0;60,0] | 0,004 |
| СКФcre < 60 мл/мин1,73м ² , абс./% | 18/54,5 | 12/85,7 | 0,089 |
| Цистатин С, мкг/мл | 1,53 [1,38;1,77] | 2,01[1,53;2,14] | 0,038 |
| СКФcys, мл/мин/1,73м² | 39,5 [35,0;56,5] | 36,5[24,5;48,0] | 0,029 |
| СКФcys < 60 мл/мин1,73м ² , абс./% | 23/69,7 | 13/92,9 | 0,181 |
| NGAL, нг/мл | 83,62[20,99;96,53] | 98,39[24,70;128,83] | 0,003 |
| NGAL > 106 нг/мл, абс./% | 9/27,3 | 9/64,3 | 0,040 |
| UACR, мг/г | 29,6[24,0;221,6] | 78,2[56,4;301,4] | <0,001 |
| UACR > 30 мг/г, абс./% | 10/30,3 | 10/71,4 | 0,023 |
| ХБП (KDIGO), абс./% | 18/54,5 | 13/92,8 | 0,028 |

При наличии анемии у пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа отмечаются статистически значимо более высокие показатели сывороточного креатинина (p=0,048) и цистатина С в крови (p=0,038), и, соответственно, более низкая СКФcre, основанная на определении креатинина (p=0,004), и СКФcys, основанная на определении цистатина С (p=0,029). Экскреция альбумина/белка с мочой, определенная по показателю UACR в утренней порции мочи (p<0,001), а также частота ее регистрации > 30 мг/г (p=0,023), были статистически значимо выше в группе больных с анемией в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. Канальцевая дисфункция, оцененная по концентрации NGAL в крови, более выражена у пациентов

второй группы. Уровень NGAL ($p=0,003$) и частота его регистрации более 106 нг/мл ($p=0,040$) были статистически значимо выше в группе пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. В целом частота встречаемости ХБП, определяемой в соответствии с диагностическими критериями KDIGO, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе выявляется статистически чаще у больных с анемией и составляет 92,8%, в сравнении с пациентами без анемического синдрома – 54,5% ($p=0,028$).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты ХБП, определяемой по диагностическим критериями KDIGO, (коэффициент Чупрова 0,370; $p<0,05$), UACR > 30 мг/г (коэффициент Чупрова 0,380; $p<0,05$), NGAL > 106 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,348; $p<0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии ХБП у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 10,8 (95% ДИ 1,2; 251,1) и 1,7 (95% ДИ 1,1; 1,9) раза соответственно, UACR > 30 мг/г – в 5,7 (95% ДИ 1,2; 29,1) и 2,4 (95% ДИ 1,1; 4,0) раза соответственно, NGAL > 106 нг/мл – в 4,8 (95% ДИ 1,1; 23,0) и 2,4 (95% ДИ 1,0; 4,5) раза соответственно.

Основные параметры функционального ремоделирования артериальной стенки, определенные по данным неинвазивной артериографии, представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14

Сравнительная оценка функциональных показателей артериального ремоделирования у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам обследуемых (n=47)

| | Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14) | p |
|--|--|--|---|
| | | | |

| | | | |
|--|------------------------|-------------------------|--------------|
| SPB _{ao} , мм.рт.ст. | 115,0[101,0;143,0] | 124,0[109,0;160,0] | 0,324 |
| AIX_{ao}, % | 21,8 [9,5;33,3] | 42,3 [21,5;71,8] | 0,011 |
| PWV_{ao}, м/с | 7,4 [6,3;9,1] | 9,4[7,8;10,1] | 0,009 |
| PWV_{ao} > 7,8 м/с, абс./% | 8/71,2 | 12/87,5 | 0,001 |

AIX_{ao} у пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии был статистически значимо выше и почти в 2 раза превосходит значения данного показателя в сравнении с группой больных без анемического синдрома (p=0,011). PWV_{ao} и ее частота регистрации > 7,8 м/с также были статистически значимо выше во второй группе, чем в первой группе (p=0,009 и p=0,001 соответственно).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, сильной степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты регистрации PWV_{ao} > 7,8 м/с (коэффициент Чупрова 0,569; p<0,05) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При регистрации PWV_{ao} > 7,8 м/с у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 18,7 (95% ДИ 2,9; 155,8) и 3,5 (95% ДИ 1,8; 5,0) раза соответственно.

4.2.7. Сравнительная оценка показателей, отражающих состояние углеводного обмена и воспаления, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии

В таблице 4.15. приведены лабораторные данные, отражающие состояние углеводного обмена и воспаления, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии.

Таблица 4.15

Сравнительная оценка лабораторных показателей, отражающих состояние углеводного обмена и воспаления, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам обследуемых (n=47)

| Показатель | Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33) | Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14) | p |
|--|--|--|------------------|
| СОЭ, мм/ч | 17,5 [8,5;27,0] | 22,0 [10,0;40,0] | 0,480 |
| С-реактивный белок, мг/л | 8,0 [2,0;26,4] | 18,1 [8,0;77,5] | 0,029 |
| С-реактивный белок >10 мг/л, абс./% | 11/33,3 | 12/85,7 | 0,004 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 7,6 [6,9;9,1] | 7,8 [5,9;13,1] | 0,674 |
| Глюкоза плазмы натощак < 6 ммоль/л, абс./% | 2/6,1 | 5/35,7 | 0,031 |
| Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./% | 3/9,09 | 5/35,71 | 0,072 |
| НbA1c, % | 7,6 [6,1;8,1] | 9,0 [8,8;10,3] | <0,001 |
| Целевой уровень НbA1c, %, абс./% | 17/51,5 | 2/14,3 | 0,041 |

В таблице 4.15 представлено, что группы статистически значимо не отличались по концентрации глюкозы плазмы крови натощак ($p=0,674$), частоте регистрации стойкой гипергликемии > 10 ммоль/л в первые сутки при поступлении ($p=0,072$). У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше уровень НbA1c ($p<0,001$), частота глюкозы плазмы крови натощак < 6 ммоль/л ($p=0,031$) и ниже частота достижения целевого уровня НbA1c ($p=0,041$) в сравнении с группой больных без анемического синдрома.

У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше концентрация С-реактивного белка в крови в сравнении с пациентами без анемического синдрома ($p=0,029$).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты гликемии натощак < 6 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$), недостижения целевого уровня HbA1c (коэффициент Чупрова 0,324; $p < 0,05$), увеличения С-реактивного белка > 10 мг/л (коэффициент Чупрова 0,429; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При наличии гликемии натощак менее 6 ммоль/л у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 8,6 (95% ДИ 1,2; 79,3) и 5,9 (95% ДИ 1,1; 42,2) раза соответственно, при недостижении целевого уровня HbA1c – в 6,3 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 3,6 (95% ДИ 1,0; 21,8) раза соответственно, при увеличении С-реактивного белка более 10 мг/л – в 12,0 (95% ДИ 2,0; 94,5) и 2,6 (95% ДИ 1,4; 3,4) раза соответственно.

Таким образом, распространенность анемии у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе составила 29,8%. У 51,5% больных без анемии регистрируется ЛЖД. При наличии в анамнезе ИМ у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,0 раз, при ФП с ЧСС > 110 ударов в минуту – в 5,6 раза.

ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе характеризуется более тяжелым течением, как клинически, так и по оценке Nt-proBNP в крови, преимущественно промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ (78,6%), более выраженной ДД ЛЖ в сочетании с высокой активностью неспецифического воспаления. При наличии ГЛЖ ОР ОДСН у больных с анемией увеличивается в 1,8 раза, ХБП – в 1,7 раза, при увеличении экскреции альбумина/белка с мочой > 30 мг/г – в 5,7 раза, при наличии канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, при увеличении жесткости аорты – в 3,5 раза, при увеличении С-реактивного белка > 10 мг/л – в 2,6 раза. При отсутствии контроля углеводного обмена ОР ОДСН у больных анемией увеличивается в 3,6-5,9 раза.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Сахарный диабет 2 типа часто сопутствует сердечной недостаточности и нередко становится фактором риска ее декомпенсации, в том числе обуславливая высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов [58].

Нами изучено распространение СД 2 типа среди больных с ОДСН. Данный показатель в нашем исследовании составил 48%. Только единичные источники демонстрируют похожие данные. Например, исследование Khoo K. с соавторами, в котором среди 1191 госпитализированных пациентов по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности 49% имели СД 2 типа [150]. Нами получены данные, что преобладающее большинство в группе с ОДСН и СД 2 типа составляют женщины, причем ХСН в этой когорте характеризуется более высокой ФВ ЛЖ. Данные исследований отечественных авторов подтверждают наши результаты [14]. В зарубежных источниках также есть доказательства того, что распространенность ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ среди женщин выше, и составляет половину всех случаев сердечной недостаточности [64]. По мнению многих авторов, вклад атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек в анамнезе, низкой частоты применения блокаторов системы РААС, а также антагонистов минералокортикоидных рецепторов в развитие ОДСН при СД 2 типа достаточно велик, что подтверждается и нашими данными [243].

Отдельно хочется отметить влияние заболеваний бронхо – легочной системы на течение ХСН. Наличие у пациента ХОБЛ способствует не только развитию ХСН, но и ее прогрессированию [36]. В то же время в литературе весьма малочисленны данные о сочетании БА с ХСН. В литературе, как отечественной, так и зарубежной, развитие сердечной недостаточности на фоне БА имеет место у 1/5 пациентов [29]. Iribarren C et al. установили, что бронхиальная астма ассоциирована с повышенным риском развития ССЗ, в

т.ч. сердечной недостаточности, особенно среди женщин [132]. В нашем исследовании 12% пациентов, преимущественно женщины, имели в анамнезе бронхиальную астму, которая поспособствовала развитию ОДСН в группе пациентов с СД 2 типа. Однако, следует помнить, что терапия бронхиальной астмы создает свои трудности в ведении пациентов с ХСН. Использование β_2 – агонистов и глюкокортикостероидов повышает риски как госпитализации, так и смертности [29].

DERRI (Diabetes Early Readmission Risk Indicator) – специальный калькулятор расчета риска повторной госпитализации пациентов с СД 2 типа. В него авторы включили те же лабораторные параметры, которые определены нами, как факторы риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности [220].

Оценка терапии пациентов при ОДСН и СД 2 типа показала, что на догоспитальном этапе каждый третий принимает блокаторы кальциевых каналов. В литературе множество данных о том, что данная группа гипотензивных лекарственных препаратов повышает риск развития сердечной недостаточности, в том числе способствует задержке жидкости в организме, а значит ухудшает симптомы ХСН. В то же время, стоит сказать, что все же некоторые представители данной группы лекарственных средств, по крайней мере, не ухудшают прогноз больных с сердечной недостаточностью [36,185]. В то же время есть данные многочисленных рандомизированных исследований, свидетельствующие о том, что применение БКК, наряду с препаратами, уменьшающими симптомы сердечной недостаточности (диуретики, БАБ, блокаторы РААС) создают предубеждения в отношении данной группы препаратов [244].

36% больных в группе с СД 2 типа и ХСН в нашем исследовании на догоспитальном этапе принимали препараты сульфаниламочевины. Все больше информации на страницах журналов свидетельствуют о том, что данная группа препаратов как увеличивает риск развития сердечной

недостаточности, так и повышает частоту госпитализаций, связанных с ней. Heaton P.C. et al. в наблюдательном исследовании продемонстрировали, что препараты группы сульфанилмочевины на 29% увеличивают риск госпитализации по поводу ХСН [121].

В последнее время врачи придерживаются мнения, что инсулинотерапия должна использоваться в качестве возможного способа коррекции нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов, вне зависимости от причины. Стоит сказать, использование данного метода коррекции гипергликемии возможно при уровне сахара крови более 10 ммоль/л, независимо от времени определения [190]. Согласно полученным нами данным, стойкая гипергликемия более 10 ммоль/л регистрировалась у 18% пациентов в первые сутки госпитализации, причем частота применения инсулинотерапии во время госпитализации была ниже, в сравнении с амбулаторным периодом, хотя статистической достоверности результатов получено не было. Такой подход можно объяснить *post-hoc* анализом РКИ EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), который показал, что инсулинотерапия у больных при развитии острой декомпенсации сердечной недостаточности увеличивает риск последующей госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти на 25% [226].

Частота применения метформина до госпитализации в нашем исследовании составила 38%, во время госпитализации данная группа сахароснижающих препаратов была назначена практически половине пациентов с ОДСН и СД 2 типа после непосредственной консультации с эндокринологом. Такой подход является абсолютно верным, ведь метаанализ 11 наблюдательных исследований показал – применение метформина снижает риск общей смертности у больных ХСН на 22% [86]. Встречаемость лактацидоза, по данным Chang CH, et al., в группе метформина сопоставима с использованием других сахароснижающих препаратов [76]. В работах Fácila

L. et al. сказано, что использование метформина в терапии нарушений углеводного обмена при острой декомпенсации сердечной недостаточности снижает риск смертельных исходов на 67%, с уровнем достоверности $p < 0,001$ [101].

В литературе сообщается о преобладании у пациентов с декомпенсацией кровообращения и сахарным диабетом 2 типа именно сохраненной фракции выброса левого желудочка, более выраженной диастолической дисфункции и преобладание концентрической гипертрофии миокарда. Согласно нашим данным в группе пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и нарушениями углеводного обмена ФВ ЛЖ несколько выше в сравнении с пациентами без СД 2 типа, хотя мы не получили статистическую достоверность результатов. Наши данные по соотношению E/e' среднее (при $p < 0,001$), действительно, подтверждают, выраженность ДД ЛЖ в данной когорте больных [150].

В нашей работе у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ОДСН статистически значимо выше скорость пульсовой волны в аорте, что свидетельствует о повышенной жесткости сосудов у данных пациентов. СД 2 типа, по данным литературы, способствует ремоделированию сосудов у пациентов с ХСН [80]. Garcia-Carretero R. et al., утверждают, показатель скорости пульсовой волны может служить прогностическим фактором для возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [109].

При изучении вопроса диабетической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности мы получили обратные средней степени взаимосвязи между СКФcre и СКФcys с уровнем NT-proBNP в сыворотке крови, что подтолкнуло нас к вопросу о диагностическом значении натрийуретических пептидов для верификации ОДСН при ДБП. Данная проблема до сих пор является дискуссионной и широко обсуждается научным сообществом. Небольшое проспективное исследование 2010 года показало,

что СКФ - независимый предиктор увеличения NT-proBNP в плазме крови у пациентов с ОСН [171]. Причем, тогда исследователи отмечали, что увеличение NT-proBNP в крови у пациентов с острой сердечной недостаточностью в большей степени связано с увеличением его секреции в кардиомиоцитах и в меньшей степени со снижением его клиренса через почки. В течение 18 месяцев проводилось одно из больших проспективных наблюдательных исследований, включающее 493 больных с острой сердечной недостаточностью, в последствии установившее, что СКФ и NT-proBNP являются независимыми предикторами смертельных исходов [257]. Общая смертность статистически значимо увеличивалась при уровне NT-proBNP >2137 пг/мл и СКФ <61,7 мл/мин/1,73м². Найдены данные о том, что СКФ и UACR взаимосвязаны не только с уровнем НУП. Отмечается их связь с маркерами повреждения миокарда (тропонины), в т.ч. у пациентов без установленной ХБП [174].

Но, с другой стороны, уровень NT-proBNP взаимосвязан с риском развития ХБП у больных СД 2 типа. Данный факт установлен в наблюдательном исследовании, длительностью 7 лет. Так, риск диабетической болезни почек увеличивается более чем в 2 раза при нормальных значениях мозгового НУП (≥ 84 пг/мл) [228]. Зарубежные авторы решили рассчитать точку отсечения NT-proBNP в зависимости от СКФ и возраста для диагностики ХСН. Так, выяснилось, что при снижении СКФ (≥ 90 , 60-89, 45-59, 30-44, <30 мл/мин/1,73 м²) точка отсечения NT-proBNP увеличивалась, соответственно (757, 1,362, 2,283, 4,108, 7,288 нг/л) [77].

В нашей работе, пациенты с ОДСН и ДБП в подавляющем большинстве имели промежуточную и сохраненную ФВ ЛЖ, что схоже с данными Kadri AN, et al. [145]. Также мы рассчитали точку отсечения NT-proBNP для диагностики ОДСН, ХСНсФВ и ХСНпФВ в зависимости от стадии ХБП. Установлено, что при ХБП 3-4 стадии точка отсечения мозгового НУП для

верификации ОДСН у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выше, чем у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Согласно нашим данным риск развития ОДСН у пациентов с ДБП увеличивается при развитии гипертонического криза, высокого ДАД. Эти данные согласуются с большим наблюдательным исследованием ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), продолжительностью более 16 лет, в котором было установлено, что концентрация NT-proBNP у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нарастает по мере увеличения не только диастолического артериального давления, но и систолического, пульсового АД, а также связана с риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности [130]. В литературе есть данные, что ДАД и уровень мозгового НУП имеют J-образную зависимость: при наличии одного или более факторов сердечно-сосудистого риска NT-proBNP увеличивается как при снижении ДАД <70 мм рт.ст., так и при увеличении его >90 мм. рт. ст [69].

Wetmore J.V. et al., на основании большого ретроспективного когортного исследования установили, что диабетическая болезнь почек ассоциирована как с риском развития ХСН, который увеличивается в зависимости от степени снижения СКФ (ОР 1,7 95% ДИ 1,6-1,9 при ХБП 1-2 стадии и 5,6 95% ДИ 5,3-5,8 при ХБП 4-5 стадии), так и с риском развития инсульта любого генеза (ОР 1,3 95% ДИ 1,2-1,5 при ХБП 1-2 стадии и 2,3 95% ДИ 2,1-2,5 при ХБП 4-5). Полученные нами результаты не противоречат этим данным [259].

В нашей работе получены данные о том, что снижение уровня глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л у пациентов с ДБП увеличивается риск развития острой декомпенсации сердечной недостаточности. Показатель стойкой гипергликемии выше 10 ммоль/л не взаимосвязан с уровнем НУП и риском развития ОДСН. Тем не менее, встречаются данные, что нарастание NT-proBNP у больных ОДСН и СД 2 типа ассоциировано не только с низкими значениями глюкозы плазмы натощак (<5,6 ммоль/л), но и с высокими (>22,4 ммоль/л). Авторами было установлено, что риск смертельных исходов

в течение года был выше в группе пациентов с более низким уровнем гликемии плазмы, причем более чем в 3 раза. Гипергликемия увеличивала риск смертельного исхода в 2 раза [235].

Мы получили обратную зависимость концентрации гемоглобина и мозгового НУП, что способствовало увеличению риска ОДСН при ДБП и при наличии анемии. Подтверждение этих данных также можно найти в зарубежных источниках. Обратная взаимосвязь гемоглобина с NT-proBNP имеется не только у госпитализированных больных с ХСН, но и без нее [161]. Снижение гемоглобина сыворотки увеличивает риск повторной госпитализации в течение 30 дней по поводу ХСН с низкой ФВ ЛЖ [184].

Повышение уровня калия в сыворотке крови – типичный симптом хронической болезни почек. По нашим данным увеличение данного показателя в крови >5 ммоль/л способствует увеличению уровня NT-proBNP и способствует развитию ОДСН у больных с ДБП. В большом наблюдательном исследовании установлено, что уровень суточной экскреции калия с мочой связан с маркерами повреждения миокарда, в том числе с концентрацией натрийуретических пептидов [174]. Авторы считают, что именно дисбаланс калия в организме одна из причин миокардиальной дисфункции.

В нашем исследовании среди пациентов с ОДСН и ДБП высокая частота и степень выраженности симптомов застоя. Действительно, многие авторы, как отечественные, так и зарубежные с этим согласны. При наличии ХБП перегрузка объемом увеличивается не только за счет низкого сердечного выброса, но и тубулогломерулярного дисбаланса, повышенного внутрибрюшного или венозного давления. Вне зависимости от причины, симптомы застоя при хронической болезни почек провоцируют увеличение не только заболеваемости населения, но и смертности при ХСН [224].

Уровень NGAL действительно является ранним маркером ХБП [275]. В нашем исследовании уровень липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов в сыворотке крови был в 2 раза выше у пациентов с ОДСН и ДБП, в сравнении с группой без ДБП. Эти результаты подтверждаются данными регистра (FAR NHL). У пациентов с признаками сердечной недостаточности и сахарным диабетом, значения NGAL в сыворотке крови значительно выше, в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена [168].

Железодефицитная анемия – широко распространенное заболевание и очень часто становится одной из причин развития декомпенсации сердечной недостаточности [72].

Следует заметить, частота госпитализаций по поводу ХСН выше именно среди анемичных пациентов, в сравнении больными без анемии. Авторами сообщается, что анемия увеличивает смертность пациентов с ХСН в 2,1 (95% ДИ 1,6-2,7) раза. Частота повторной госпитализации также выше: риск ее увеличивается на 3,3% при снижении уровня гемоглобина [245]. Согласно полученным нами данным среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, СД 2 типа в анамнезе и анемией подавляющее большинство лица женского пола. Так, в большом когортном проспективном исследовании, включающем 942 пациента с ОДСН, было выявлено большее число среди больных именно женщин [6], а наличие у них анемии, по данным источников, является независимым предиктором смерти от всех причин, вне зависимости от уровня фракции выброса ЛЖ [146].

Стоит отметить, что механизм запаса железа в организме человека отличается у мужчин и женщин при наличии у них ХСН. Предпосылками для этого могут быть гендерными различия в регуляции количества железа гормонами, такими как тестостерон [159] и эстрогены [126], или различная иммунная регуляция и профиль воспаления между мужчинами и женщинами, основанными на генетических и гормональных факторах [108].

Среди причин острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа и анемией в нашей работе значимо чаще становились ИБС и ПИКС, наличие ФП с частотой сокращения желудочков более 110 уд/мин в момент поступления. Muzzarelli S et. al. установили, что среди пожилых пациентов с ХСН снижение гемоглобина только на 1 г/дл приводит к увеличению риска смерти от кардиальных причин на 28%, риска развития острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и необходимости проведения ЧКВ на 23% [194]. Наряду с сахарным диабетом и анемией, фибрилляция предсердий повышает риск не только заболеваемости сердечной недостаточностью, но и смертности. [147]. По данным регистра ESC-HFA HF Long-Term Registry (n=14964) наличие данного нарушения ритма связано с повышением риска госпитализации по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности в сравнении с больными с синусовым ритмом [269].

Дефицит железа у пациентов с ОДСН и СД 2 типа довольно распространенное явление. В нашем исследовании выявлены статистически значимые высокой степени прямые и обратные взаимосвязи уровня Nt-proBNP в сыворотке крови с трансферрином и ферритином соответственно. Уровень сывороточного железа также оказался значительно ниже. В исследовании Klip I.T. с соавторами было установлено, что женский пол, более высокий класс сердечной недостаточности по NYHA, высокие уровни мозгового натрийуретического пептида и анемия являлись независимыми преддикторами железодефицита среди пациентов с ХСН. Авторы сообщают, что чем выше уровень Nt-proBNP при наличии СД и анемии, тем ниже уровень сывороточного железа и ферритина, а уровень насыщения трансферрином составляет менее 20% [153]. Все эти данные подтверждаются нашей работой.

В исследовании мы выявили признаки системного воспаления у пациентов с ОДСН, СД 2 типа и анемией. Согласно нашим данным, среди данной когорты больных уровень СОЭ и СРБ выше, чем у пациентов без

анемического синдрома. Эти данные подтверждаются результатами когортного исследования, в котором у пациентов с ОДСН и анемией уровень С-реактивного белка был выше, в сравнении с неанемичными пациентами [233], а наличие признаков системного воспаления у пациентов с анемией и ХСН имеет худший прогноз относительно относительно сердечно-сосудистых рисков [157]. В экспериментальном исследовании Zheng W. et al. также было показано, что при СД 2 типа и увеличении НУП, увеличиваются не только уровень общего холестерина сыворотки крови, триглицериды, но и маркеры воспаления [272]. Нами установлено, что пациенты с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, нарушением углеводного обмена в анамнезе и анемией при госпитализации имеют более высокие значения гликемии и уровня гликированного гемоглобина. В литературе имеется объяснение этому феномену. Так дефицит железа в организме, способствует изменению структуры клеточного гемоглобина, вызывает перекисное окисление, тем самым ускоряя его гликирование [116].

В литературе достаточно много данных о влиянии хронического анемического синдрома на структурно-функциональную перестройку сердца. В нашей работе у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и сопутствующим анамнезом СД 2 типа на фоне анемии статистически значимо чаще регистрируются повышенные значения ММЛЖ и ИММЛЖ. Эти данные подтверждаются исследованием Park S.K. et.al., в котором авторы установили обратную зависимость между уровнем гемоглобина и ГЛЖ [207]. Так, показатели гипертрофии миокарда левого желудочка снижались с повышением уровня гемоглобина, причем как у лиц мужского, так и у лиц женского пола.

Отметим, что при анализе результатов обследования в группе пациентов с анемией диастолическая дисфункция была значимо выше. Литературные источники подтверждают наше наблюдение: при увеличении дефицита железа в организме возрастает и распространенность ДД ЛЖ среди пациентов [57].

Ретроспективное исследование Karakoyn I et.al. показало, что уровень НУП статистически значимо отрицательно коррелирует с тяжестью анемии, а более высокий уровень НУП достоверно связан с более низкой СКФ [148]. В нашей работе фильтрационная функция почек, оцененная по уровню креатинина и цистатина С с последующим расчетом СКФ, оказалась значительно ниже в подгруппе пациентов с анемией.

Канальцевая дисфункция, оцененная по уровню NGAL сыворотки крови, у пациентов с анемией на фоне ОДСН и СД 2 типа более выражена, при сравнении ее с больными без анемии. В исследовании Xiang D et.al. уровень NGAL был предложен в качестве инструмента для оценки дефицита железа и ведения терапии у пациентов с ХБП. Было установлено, что оптимальное значение данного маркера, способное идентифицировать дефицит железа, составляет $>244,8$ нг/мг с чувствительностью 73,01% и специфичностью 68,29% [266].

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных с острой декомпенсацией по обращаемости в кардиологический стационар составила 48,0%. Хроническая болезнь почек с использованием диагностических критериев KDIGO была выявлена в 47,9% случаев. Частота встречаемости анемии у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа составила 29,8%, латентного железодефицита без анемии - 51,5%.

2. Определены как традиционные, так и нетрадиционные факторы риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности на фоне коморбидной патологии: у больных с сахарным диабетом 2 типа – женский пол, ожирение, наличие атеросклероза периферических артерий, хроническая болезнь почек и очень высокая экскреция белка с мочой, анемия и латентный железодефицит, бронхиальная астма в анамнезе, увеличение активности неспецифического воспаления, высокая частота применения блокаторов кальциевых каналов, не рекомендованных для лечения хронической сердечной недостаточности, и препаратов сульфаниламочевины (глибенкламид), не рекомендованных для лечения сахарного диабета 2 типа при хронической сердечной недостаточности.

3. У пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа наличие гипертонического криза при поступлении, желудочковых нарушений ритма, инсульта или транзиторной ишемической атаки, гипогликемий в анамнезе, анемии, латентного железодефицита, гиперкалиемии при поступлении >5 ммоль/л стали причинами развития острой декомпенсации сердечной недостаточности. У больных анемией наличие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий с ЧСС > 110 ударов в минуту, ренальной дисфункции, высокой активности неспецифического воспаления были расценены, как факторы риска формирования острой декомпенсации сердечной недостаточности.

4. Острая декомпенсация сердечной недостаточности была статистически значимо более тяжелой у больных сахарным диабетом 2 типа и усугублялась при наличии хронической болезни почек, анемии, железодефицита. Острая декомпенсация сердечной недостаточности развивалась чаще при наличии промежуточной и сохраненной фракции выброса левого желудочка и характеризовалась более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка, более выраженными структурными нарушениями сердца и сосудов.

5. Частота встречаемости ренальной дисфункции, отражающей поражение не только клубочкового, но и канальцевого аппарата почек, у больных острой декомпенсацией сердечной недостаточности зависит от методов ее верификации и варьирует от 10,4% до 54,4%. Максимальная частота ренальной дисфункции была верифицирована в 52,0% случаев при использовании диагностических критериев СКФ_{cys} < 60 мл/мин/1,73м² и NGAL > 106 нг/мл. Значение NT-proBNP для диагностики острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек выше рекомендуемых диагностических значений и превышает порог 1289 пг/мл.

6. Анемический синдром у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2 типа представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. У 2/3 пациентов анемия соответствовала умеренной степени тяжести. У 51,5% больных без анемии регистрируется латентный железодефицит. При развитии анемии относительный риск развития острой декомпенсации сердечной недостаточности увеличивается в 2,4 раза, при наличии железодефицита – в 2,9 раза. Наличие гипертрофии левого желудочка у больных с анемией увеличивает относительный риск развития острой декомпенсации сердечной недостаточности в 1,8 раза, наличие хронической болезни почек – в 1,7 раза, при увеличении экскреции альбумина/белка с мочой >30 мг/г – в 5,7 раза, при

канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, при увеличении жесткости аорты – в 3,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предупреждения развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа рекомендуется контроль факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, гипертриглицеридемия, гипертоническая болезнь, контроль углеводного обмена, своевременное лечение коморбидной патологии, такой как ИБС, ФП, БА, и рациональное использование препаратов для лечения стабильной ХСН и СД 2 типа в условиях недостаточности кровообращения.

2. Раннее выявление ХБП у больных ХСН и СД 2 типа не только с использованием традиционных диагностических критериев KGIGO, но и более точных маркеров нарушений клубочковой фильтрации и канальцевого аппарата почек, таких, как СКФс_с, основанная на цистатине С, и NGAL в крови, позволит своевременно начать нефропротективную терапию и предотвратить возникновение ОДСН.

3. В целях профилактики гипердиагностики ОДСН и определении показаний к госпитализации у больных ХСН и ХБП на фоне СД 2 типа рекомендуется расценивать значение NT-proBNP > 1289 пг/мл, как диагностическое для ОДСН у данной категории больных.

4. Раннее выявление не только анемии, но и ЛЖД, а также своевременная их коррекция, рекомендуется для больных с ХСН и СД 2 типа с целью предупреждения развития ОДСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багрий, А.Э. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / А. Э. Багрий, Е. В. Супрун, Е. С. Михайличенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(4).
2. Бартош-Зеленая, С.Ю. Возможности эхокардиографии в оценке правых камер сердца в норме и при очаговом поражении миокарда/ С. Ю. Бартош-Зеленая, В. И. Новиков, О. А. Гусева // Вестник СПбГУ. – 2013. – №11(2). – С. 28-46.
3. Беловол, А.Н. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа / А. Н. Беловол, С. А. Крапивко, П. П. Кравчун // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.4, №30. – С. 35-39.
4. Бирюкова, Е. В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2017. – №3. – С. 48-53.
5. Ватутин, Н. Т. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, И. В. Канишева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т.59, №4S. – С. 4-20.
6. Виноградова, Н.Г. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Т.60, №3. – С. 59–69.
7. Гуревич, М. А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. / М. А. Гуревич // РМЖ. – 2017. – Vol.20. – Р. 1490-1494.
8. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный) / И. И. Дедов., М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №S1. – С. 1-212. 110,

9. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19, №2. С. 104-112.
10. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. 2010. - №3. – С. 17-22.
11. Доборджгинидзе, Л. М. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии / Л. М. Доборджгинидзе, Н. А. Грацианский // Сахарный диабет. – 2001. – Vol.2. – С. 41-47.
12. Драпкина, О. М. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85, №11. – С. 75-81.
13. Дроботя, Н.В. Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма / Н. В. Дроботя, В. В. Калтыкова, А. А. Пироженко // РМЖ. – 2017. – №20. – С. 1435–1439
14. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №2. – С. 7-11.
15. Евдокимова, А.Г. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности / А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко М. В. Ложкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. - №18(1). – С. 32-37.
16. Карпов, Ю.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний / Ю. А. Карпов., Е. В. Сорокин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 21-26 N320
17. Клинические рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности/ ESC // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.1, №141. – С. 7–81.

18. Козиолова, Н.А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1) / Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Полянская Е.А. // Артериальная гипертензия. – 2016. – №22(4). – С. 330-348.
19. Козиолова, Н.А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 2) / Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, Е. А. Полянская // Артериальная гипертензия. – 2016. – №22(5). – С. 441-455.
20. Костенко В. А. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности / В. А. Костенко, М. Ю. Ситникова, Е. А. Скородумова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т.57, №6. – С. 33-39.
21. Максимов М.Л., Стародубцев А.К. Место β -адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Опыт применения Небилета // РМЖ. – 2006. – №15. – С. 1079–1084
22. Марданов, Б. У. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения / Б. У. Марданов., М. Н. Корнеева, Э. Б. Ахмедова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12, №6. – С. 743-748.
23. Мареев В.Ю. Роль антагонистов альдостерона при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиогазета. – 2014 .- № 3 . – С. 13. Н319
24. Мареев, В. Ю. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014 / В. Ю. Мареев, Г. П. Арутюнов, Е. И. Асташкин [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15, №5. – С. 321-336.
25. Мареев, В. Ю. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение.

Клинические рекомендации ОССН - РКО – РНМОТ / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, №6S. – С. 8-158.

26. Мареев, Ю. В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2017. – Т.57, №S4. – С. 20-30.

27. Мехдиев, С. Х. Взаимосвязь гликемического статуса, артериальной гипертензии и макрососудистых осложнений: результаты многоцентрового когортного исследования / С. Х. Мехдиев, И. И. Мустафаев, И. А. Кафаров [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22, №6. – С. 103-111.

28. Моисеев, В. С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. - №8. – С. 7-37.

29. Остроумова, О. Д. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова, Н. Ю. Воеводина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20, №5. – С. 8–16.

30. Погорелов, В. М. Лабораторно-клиническая диагностика анемий / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец, Л. Г. Ковалева // М.: Медицинское Информационное Агентство. – 2004. - С.172.

31. Поляков, Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61, №4. – С. 4-14

32. Починка, И. Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность - несладкая парочка / И. Г. Починка // Медицинский альманах. – 2017. – №6 (51).

33. Починка, И.Г. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией

сердечной недостаточности / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т.57, №9. – С. 14-19.

34. Пролетов, Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Т.18, №4. – С. 25-35.

35. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Vol.9, №2, – Р. 93–106.

36. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / РКО // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 311-374.

37. Стаценко, М. Е. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н.Н. Шилина [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. - №1. – С. 35-39.

38. Сторожаков, Г. И. Дилатационная кардиомиопатия – связь с воспалением / Г. И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т.9, № 2 (46). – С. 91-97.

39. Стронгин, Л. Г. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л. Г. Стронгин, И. Г. Починка, М. С. Конышева [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С. 17-21.

40. Тепляков, А. Т. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, В. В. Калюжин, Е. В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №1. – С. 162-178.

41. Терещенко, С.Н. Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, С. Н. Насонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №9. – С. 52-64.

42. Фомин, И. В. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА–ХСН, госпитальный этап) / И. В. Фомин, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев Ф.Т. [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2012. – №1(69). – С. 3-8.
43. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №8. – С. 7–13.
44. Юрьева, М. Ю. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена / М. Ю. Юрьева, И. В. Дворяшина // Кардиология. – 2017. – Т.57, №4S. – С. 38-46.
45. Aguilar, D. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure / D. Aguilar, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // Circ Heart Fail. – 2011. Vol.4, №1. – P. 53-58.
46. Ahmed, A. A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age / A. Ahmed, I. B. Aban, V. Vaccarino [et al.] // Heart. – 2006. – Vol.93, №12. – P. 1584-1590.
47. Alberti, K. G., Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / Alberti, K. G., Zimmet PZ. // Diabet Med. – 1998. – Vol.15, №7. – P. 539-553.
48. AlHabib, K. F. Long-term mortality rates in acute de novo versus acute-on-chronic heart failure: from the Heart Function Assessment Registry Trial in Saudi Arabia / K. F. AlHabib, T. Kashour, A. A. Elasfar [et al.] // Angiology. – 2015. – Vol.66. – P. 837-844.
49. Ali, D. Inpatient Monitoring of Decompensated Heart Failure: What Is Needed? / D. Ali, P. Banerjee // Curr Heart Fail Rep. – 2017. – Vol.14, №5. P. 393-397.

50. Anand, I. S. Anemia and Change in Hemoglobin Over Time Related to Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure: Results From Val-HeFT / I. S. Anand, M. A. Kuskowski, T. S. Rector [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol.112, №8. – P. 1121-1127.
51. Andersson, J. Diabetes mellitus, high BMI and low education level predict sudden cardiac death within 24 hours of incident myocardial infarction / J. Andersson, P. Wennberg, D. Lundblad [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2016.
52. Aneja, A. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options / A. Aneja, W. H. Tang, S. Bansilal [et al.] // *Am J Med*. – 2008. – Vol.121. – P. 748-757.
53. Arevalo-Lorido, J. C. Comorbidities and their implications in patients with and without type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. Findings from the rica registry/ J. C. Arevalo-Lorido, J. Carretero-Gomez, R. Gomez-Huelgas [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2021. – Vol.75, №1.
54. Arrigo, M. Acute heart failure / M. Arrigo, M. Jessup, W. Mullens [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2020. – Vol.6, №1.
55. Bauters, C. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E. P. Mc Fadden [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2003. – Vol.2, №1.
56. Beale, A. Iron Deficiency in Acute Decompensated Heart Failure / A. Beale, D. Carballo, J. Stirnemann [et al.]. // *J Clin Med*. – 2019. – Vol.8, №10.
57. Bekfani, T. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life / T. Bekfani, P. Pellicori, D. Morris [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2019. – Vol.108, №2. – P. 203-211.
58. Bertomeu-Gonzalez, V. Effect of insulin on readmission for heart failure following a hospitalization for acute heart failure / V. Bertomeu-Gonzalez, L. Fácila, P. Palau [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7, №6. – P. 3320-3328

59. Bjorck, L. M. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes / L. M. Bjorck, M. Lanitis, G. Lappas [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol.125.
60. Blecker, S. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes / S. Blecker, H. Park, S. D. Katz // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2016. – Vol.20, №16.
61. Boussageon, R. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials / R. Boussageon, T. Bejan-Angoulvant, M. Saadatian-Elahi [et al.] // *The BMJ*. – 2011. – Vol.343.
62. Bouthoorn, S. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / S. Bouthoorn, G. B. Valstar, A. Gohar [et al.] // *Diab Vasc Dis Res*. – 2018. – Vol.15, №6. – P. 477-493.
63. Bozkurt, B. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / B. Bozkurt, D. Aguilar, A. Deswal [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol.134, №23. – P. 535-578.
64. Bozkurt, B. Heart Failure in Women / B. Bozkurt, S. Khalaf // *Cardiovasc J*. – 2017. – Vol.13, №4. – P.216-223.
65. Brater, D. C. Pharmacology of diuretics / D. C. Brater // *Am. J. Med. Sci*. – 2000. – Vol.319, №1. P. – 38-50.
66. Breder, I. S. S., Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / I. S. S. Breder, A. C. Sposito // *Rev Assoc Med Bras* (1992). – 2019. – Vol.65, №1. – P.56-60.
67. Butler, J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial / J. Butler, K. J. Anstrom, G. M. Felker [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2017. – Vol.2, №9. – P. 950.

68. Camaschella, C. Iron deficiency / C. Camaschella // *Blood*. – 2019. – Vol.133. - P. 30-39.
69. Campbell, D.J. Amino-terminal-pro-B-type natriuretic peptide levels and low diastolic blood pressure: potential relevance to the diastolic J-curve / D. J. Campbell, M. McGrady, D. L. Prior [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol.32, №11. – P. 2158-2165.
70. Cappellini, M. D. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management / M. D. Cappellini, J. Comin-Colet, A. de Francisco [et al.] // *Am J Hematol*. – 2017. – Vol.92, №10. P. – 1068-1078.
71. Cappellini, M. D. Iron deficiency anaemia revisited / M. D. Cappellini, K. M. Musallam, A. T. Taher // *J Intern Med*. – 2019.
72. Carrasco Sánchez, F. J. Complementary treatment of acute heart failure in patients with diabetes, chronic obstructive pulmonary disease or anemia / F. J. Carrasco Sanchez, J. Recio Iglesias, J. Grau Amoros [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 2014. - №142. – P.59-65.
73. Cas, D. A. Concomitant diabetes mellitus and heart failure / D. A. Cas, G. C. Fonarow, M. Gheorghide [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol*. – 2015. – Vol.40, №1. – P. 7-43.
74. Cavender, M. A. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry / M. A. Cavender, P. G. Steg, S. C. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol.132, №10. P. 923–931.
75. Cavusoglu, Y. Iron deficiency and anemia in heart failure / Y. Cavusoglu, H. Altay, M. Çetiner [et al.] // *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. – 2017. – Vol.45, №2. – P. 1-38.
76. Chang, C. H. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan / C. H. Chang, M. Sakaguchi, P. Dolin // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2016. – Vol.25, №10. – P. 1196-203. 15r5

77. Charmetant, X. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure / X. Charmetant, M. Pecquet, P. Poirié [et al.] // Clin Nephrol. – 2019. – Vol.92, №2. – P. 65-72.
78. Chau, K. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort / K. Chau, N. Girerd, M. Magnusson [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2018. – Vol.107, №10. – P. 887-896.
79. Chen, Q. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients: A novel 2D strain analysis based on cardiac magnetic resonance imaging / Q. Chen, Y. Gan, Z. Y. Li // Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin. – 2016, 19. – P. 1330–1338.
80. Chirinos, J. A. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. A. Chirinos, P. Bhattacharya, A. Kumar [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol.8, №4.
81. Cleland, J.G. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York / J. G. Cleland, K. Swedberg, A. Cohen-Solal [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2000. – Vol.2, №2. – P. 123–132.
82. Cohen-Solal, A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol.16, №9. – P. 984-91.
83. Colombo, M. Serum kidney injury molecule 1 and β 2-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes / M. Colombo, H. C. Looker, B. Farran [et al.] // Diabetologia. – 2019. – Vol.62, №1. – P. 156-168.

- 84.** Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol.41, №2. – P. 255-323.
- 85.** Crespo-Leiro, M. G. European Society of Cardiology Heart Failure long-term registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M. G. Crespo-Leiro, S. D Anker, A. P. Maggioni [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol.18, №6. – P. 613-625.
- 86.** Crowley, M. J. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review/ M. J. Crowley, C. J. Diamantidis, J. R. McDuffie [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2017. Vol. 166, №3. – P. 191-200.
- 87.** Dandamudi, S. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota / S. Dandamudi, J. Slusser, D. W. Mahoney, [et al.] // *J Card Fail.* – 2014. – Vol.20, №5, P. 304-309.
- 88.** Dauriz, M. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis / M. Dauriz, A. Mantovani, S. Bonapace [et al.] // *Dia Care.* - 2017, Vol. 40. – P. 1597-1605. 200
- 89.** De Vecchis, R. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management / R. De Vecchis, C. Baldi / *Ther Clin Risk Manag.* – 2014. – Vol.10. – P. 949-961.
- 90.** de Zeeuw, D. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy / D. de Zeeuw, G. Remuzzi, H. H. Parving [at al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol.110, №8. – P. 921-927.
- 91.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation / World Health Organization, International Diabetes Federation // Geneva. – 2006;
- 92.** Delanaye, P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision / P. Delanaye // *Nephrol Ther.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 59-66.

93. Dinh, W. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography / W. Dinh, R. F  th, M. Lankisch, [et al.] // *Diabet Med.* – 2011. – Vol. 28(3). – P. 311-318.
94. DiNicolantonio, J. J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure / J. J. DiNicolantonio // *Future Cardiology.* – 2012. – Vol.8, №5. – P. 707–728.
95. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.360, №2. – P. 129-139.
96. Eapen, Z. J. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates? Findings from ASCEND-HF / Z. J. Eapen, S. D. Reed, Y. Li [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol.6, №4. – P. 727–32.
97. El-Din D. S. S. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes / D. S. S. El-Din, A. I. Amin, A. O. Egiza // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2018. – Vol.6, №2. – P. 314-319.
98. Eriksson, J. W. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality / J. W. Eriksson, J. Bodegard, D. Nathanson [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. – Vol.117. – P. 39-47.
99. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016, *European Heart Journal* – doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
100. Eurich, D.T. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure / D. T. Eurich, S. R. Majumdar, F. A. McAlister [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol.28. – P. 2345-2351.
101. Fácila, L. Metformin and risk of long-term mortality following an admission for acute heart failure / L. Fácila,   . Fabregat-Andr  s, V. Bertomeu [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2017. – Vol.18, №2. – P. 69-73.

- 102.** Felker, G.M. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G. M. Felker, K. L. Lee, D. A. Bull [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011. – Vol.364, №9. – P. 797–805.
- 103.** Ferrannini, E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis / E. Ferrannini, M. Mark, E. Mayoux // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39, №7. – P. 1108-1114.
- 104.** Fisher, V.L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V.L. Fisher, A.A. Tahrani // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2017. – Vol.10. – P. 419-434.].
- 105.** Fitchett, D. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial / Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. // *Eur Heart J.* –2016. – Vol.37, №19. – P. 1526–1534.
- 106.** Fonarow, G. C. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF / G. C. Fonarow, W. T. Abraham, N. M. Albert [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol.168, №8. – P. 847–854.
- 107.** Forst, T. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies / T. Forst, M. Hanefeld, S. Jacob [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2013. – Vol.10, №4. P. 302-314.
- 108.** Gabriel, G. Sex, immunity and influenza / G. Gabriel, P. C. Arck // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol.209. – P. 93–S99.
- 109.** Garcia-Carretero, R. Pulse Wave Velocity and Machine Learning to Predict Cardiovascular Outcomes in Prediabetic and Diabetic Populations / R. Garcia-Carretero, L. Vigil-Medina, O. Barquero-Perez [et al.] // *J Med Syst.* – 2019. – Vol.44, №1. – P. 16.
- 110.** Gerstein, H. C. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H. C. Gerstein, J. F. Mann, Q. Yi [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol.286, №4. – P. 421-426.

111. Gheorghiade, M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine / M. Gheorghiade, F. Follath, P. Ponikowski [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2010. – Vol.12. – P. 423–433.
112. Go, A. S. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure / A. S. Go, J. Yang, L. M. Ackerson [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol.113. – P. 2713-2723.
113. Goffredo, G. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome / G. Goffredo, R. Barone, V. Di Terlizzi [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10, №15.
114. Green, J. B. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / J. B. Green, M. A. Bethel, P. W. Armstrong [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.373. – P. 232-242.
115. Groenveld, H. F. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – Vol.52, №10. – P. 818-827.
116. Guo, W. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review / W. Guo, Q. Zhou, Y. Jia [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol.7, №25. – P. 8371-8378.
117. Gustafsson, I. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure / I. Gustafsson, B. Brendorp, M. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – Vol.43, №5. – P. 771-777.
118. Gomez-Marcos, M. A. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. / M. A. Gomez-Marcos, J. I. Recio-Rodríguez, M. C. Patino-Alonso [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol.14. – P. 7.
119. Hart, L. A. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. - 2018. *Methods of Estimating Kidney Function for Drug*

Dosing in Special Populations / L. A. Hart, G. D. Anderson // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. – Vol.57, №8. – P. 943-976.

120. He, J. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L. G. Ogden, L. A. Bazzano [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2001. – №161. – P. 996–1002.

121. Heaton, P. C. Sulfonylurea use and the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes / P. C. Heaton, V. C. Desai, C. M. Kelton [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2016. - №16.

122. Hoes, M. F. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes / M. F. Hoes, N. Grote Beverborg, J. D. Kijlstra [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. – Vol.20, №5. – P. 910-919.

123. Hojs, R. Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2010. – Vol.114, №2. – P. 118-126.

124. Holman, R. R. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol.359, №15. – P. 1577–1589.

125. Hong, J. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease / J. Hong, Y. Zhang, S. Lai [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol.36, №. – P.1304–1311.

126. Hou, Y. Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element / Y. Hou, S. Zhang, L. Wang [et al.] // *Gene.* – 2012. – Vol.511, №2. – P. 398-403.

127. Huang, Y. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study / Y. Huang, A. S. Abdelmoneim, P. Light [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2015. – Vol.29, №2. P. 196-202.

128. Humeres, C. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart / C. Humeres, N. G. Frangogiannis // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2019. – Vol.4, №3.
129. Hung, Y. C. Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus / Y. C. Hung, C. C. Lin, T. Y. Wang [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2013. – Vol.29, №8. – P. 673–679.
130. Hussain, A. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study / A. Hussain, W. Sun, A. Deswal [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol.77, №5. – P. 559-571.
131. Ihm, S. H. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus / S. H. Ihm, H. J. Youn, D. I. Shin [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol.122, №3. – P. 36-38.
132. Iribarren, C. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts/ C. Iribarren, I. V. Tolstykh, M. K. Miller [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2012. – Vol.11, №176. – P. 1014–1024.
133. Iribarren, C. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes / C. Iribarren, A. J. Karter, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P. 2668-2673.
134. Ishani, A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol.45, №3. – P. 391-399.
135. Ishigami, J. Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study/ J. Ishigami, M. E. Grams, R. P. Naik [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol.7, №2.

- 136.** Jankowska, E. A. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients with Systolic Chronic Heart Failure / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2011. – Vol.17, №11. – P. 899-906.
- 137.** Jankowska, E. A. Iron Deficiency Treatment in Patients with Heart Failure / E. A. Jankowska, M. Drozd, P. Ponikowski // *Handb Exp Pharmacol*. – 2017. – Vol.243. – P. 561-576.
- 138.** Jankowska, E. A. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol.31, №15. – P. 1872– 1880.
- 139.** Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia - and insulin-resistance-induced heart disease / G. Jia, A. Whaley-Connell, J. R. Sowers // *Diabetologia*. – 2018. – №61(1). – C. 21-28.
- 140.** Jia, G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M. A. Hill, J. R. Sowers // *Circ Res*. – 2018. – Vol.122, №4, P. 624-638.
- 141.** Jiao, S. Impacts of Glycemic Control on Intracranial Plaque in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Vessel Wall MRI Study / S. Jiao, J. Huang, Y. Chen [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2021. – Vol.42, №1. – P. 75-81.
- 142.** Jin, J. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is an Independent Risk Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes / J. Jin, W. Wang, L. Zhu [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2017.
- 143.** Jin, L. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2 / L. Jin, J. Zhang, Z. Deng [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2020. – Vol.11, №1. – P. 122.
- 144.** Jing, J. Prognosis of ischemic stroke with newly diagnosed diabetes mellitus according to hemoglobin A1c Criteria in Chinese Population / J. Jing, Y. Pan, X. Zhao [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol.47, №8. – P. 2038–2044.

- 145.** Kadri, A. N. The role of B-type natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients / A. N. Kadri, R. Kaw, Y. Al-Khadra [et al.] // Arch Med Sci. – 2018. – Vol.14, №5. – P. 1003-1009.
- 146.** Kajimoto, K. Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction/ K. Kajimoto, Y. Minami, N. Sato [et al.] // Am J Cardiol. – 2017. – Vol.120, №3. – P. 435-442. 38r5
- 147.** Kajimoto, K. Relationship of renal insufficiency and clinical features or comorbidities with clinical outcome in patients hospitalised for acute heart failure syndromes/ K. Kajimoto, N. Sato, T. Takano // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2017. – Vol.6, №8. – P. 697-708.
- 148.** Karakoyun, I. Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients / I. Karakoyun, A. Colak, F. D. Arslan [et al.] // Am J Emerg Med. – 2017. – Vol.35, №11. – P.1677-1681.
- 149.** Katout, M. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic metaanalysis and meta-regression/ M. Katout, H. Zhu, J. Rutsky [et al.] // Am J Hypertens. 2014. – Vol.27, №1. – P. 130-139.
- 150.** Khoo, K. Routine use of HbA1c amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes / K. Khoo, J. Lew, P. Neef [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol.8, №1.
- 151.** Klajda, M. D. Diabetes Mellitus Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure: A Population Study / M. D. Klajda, C. G. Scott, R. J. Rodeheffer [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2020. – Vol.95, №1. – P. 124-133.
- 152.** Klein, L. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinione for Exacerbation of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) / L. Klein, B. M. Massie, J. D. Leimberger [et al.] // Circulation Heart Fail. – 2008. – Vol.1, №1. – P.125–133.

- 153.** Klip, I. T. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis / I. T. Klip, J. Comin-Colet, A. A. Voors [et al.] // *Am Heart J.* – 2013. – Vol.165, №4. – P. 575-582.
- 154.** Kodama, S. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. / S. Kodama, K. Fujihara, C. Horikawa [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol.7, №5. – P. 2146-2174.
- 155.** Komajda, M. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET / M. Komajda, S. D. Anker, A. Charlesworth [et al.] // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27, №12. – P. 1440-1446.
- 156.** Kurmani, S. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology / S. Kurmani, I. Squire // *Curr Heart Fail Rep.* – 2017. – Vol.14, №5. – P. 385-392.
- 157.** Kurz, K. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure / K. Kurz, L. Lanser, M. Seifert [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol.7, №4. – P. 1880-1890.
- 158.** Lala, A. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from diuretic optimization strategy evaluation in acute decompensated heart failure (DOSE-AHF) and cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure (CARESS-HF) / A. Lala, S.E. McNulty, R. J. Mentz [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – Vol.8. – P. 741–748.
- 159.** Latour, C. Testosterone perturbs systemic iron balance through activation of epidermal growth factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin / C. Latour, L. Kautz, C. Besson-Fournier [et al.] // *Hepatology.* – 2014. – №59. – P. 683-694.
- 160.** Leask, A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis / A. Leask // *Circ Res.* – 2015. – Vol.116, №7. – P. 1269-1276.
- 161.** Lelli, D. Hemoglobin Concentration Influences N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Levels in Hospitalized Older Adults with and without Heart

Failure / D. Lelli, R. Antonelli Incalzi, C. Pedone // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – Vol. 65, №11. – P. 2369-2373.

162. Li, L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies / L. Li, S. Li, J. Liu [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – Vol.16. – P. 91.

163. Li, W. Impact of type 2 diabetes mellitus on recurrent myocardial infarction in China/ W. Li, M. Li, C. Gao [et al.] // *Diab Vasc Dis Res* – 2016. 24o

164. Liu, J. Descriptive study of relationship between cardio-ankle vascular index and biomarkers in vascular-related diseases / J. Liu, H. Liu, H. Zhao [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2017. – Vol.395. – P. 468-472.

165. Llauger, L. Renal function and acute heart failure outcome / L. Llauger, J. Jacob, O. Miro // *Med Clin (Barc).* – 2018. – Vol.151, №7. – P. 281-290. 24B

166. Lopez, A. Iron deficiency anaemia / A. Lopez, P. Cacoub, I. C. Macdougall [et al.] // *Lancet* 2016. – Vol.387. – P. 907-916.

167. Lorenzo-Almoros, A. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy / A. Lorenzo-Almoros, J. Tunon, M. Orejas [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol.16, №1. P. 28.

168. Labr, K. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. Labr, J. Spinar, J. Parenica [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – Vol.43, №6. – P. 1865-1877.

169. MacDonald, M. R. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure *Diabetes* / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, N. M. Hawkins [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29, №10. – P. 1224-1240.

170. Maggioni, A.P. EURObservational Research Programme: regional differences and 1 year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *Eur J Heart Fail* 2013. – Vol.15, №7. - P. 808-817.

171. Manzano-Fernández, S. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure/ S. Manzano-Fernández, J.L. Januzzi, M. Boronat-García [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2010. – Vol.16, №5. – P.214-220.
172. Marcinkiewicz, A. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? / A. Marcinkiewicz, S. Ostrowski, J. Drzewoski [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2017. – Vol. 9.
173. Margolis, K. L. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial / K. L. Margolis, P. J. O'Connor, T. M. Morgan [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol.37, №6. – P. 1721-1728.
174. Martens, R. J. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study / R. J. Martens, D. M. Kimenai, J. P. Kooman [et al.] // *Clin Chem.* – 2017. – Vol.63, №4. – P. 887-97.
175. Martens, R. J. H. Associations of 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion with Cardiac Biomarkers: The Maastricht Study / R. J. H. Martens, R. M. A. Henry, O. Bekers [et al.] // *J Nutr.* – 2020. – Vol.150, №6. – P. 1413-1424.
176. Masoudi, F. A. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function / F. A. Masoudi, E. P. Havranek [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 217-223.
177. Massoudi, F.A. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study / F. A. Massoudi., S. E. Inzucchi, Y. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol.111. - P. 583-590.
178. McAlister, F. A. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy / F. A. McAlister, D. T. Eurich, S. R. Majumdar [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol.10, №7. – P. 703–708.
179. McDonagh, T. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure

guidelines into clinical practice / T. McDonagh, T. Damy, W. Doehner // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol.20. – P. 1664-1672.

180. McMurray, J. J. V. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction/ J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol.381, №21. – P. 1995–2008

181. Medic, B. *Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice* / B. Medic, B. Rovcanin, G. Basta Jovanovic [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015.

182. Mellbin, L. G. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial / L. G. Mellbin, L. Rydén, M. C. Riddle [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34, №40. – P. 3137-3144.

183. Mellbin, L.G. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalization for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial / L.G. Mellbin // *Heart.* – 2009. – Vol.95, №9. – P. 721-727.

184. Mene-Afejuku, T.O. Prognostic Utility of Troponin I and N Terminal-ProBNP among Patients with Heart Failure due to Non-Ischemic Cardiomyopathy and Important Correlations / T. O. Mene-Afejuku, C. Dumancas, A. Akinlonu [et al.] // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* – 2019. – Vol.17, №2. – P. 94-103.

185. Messerli, F. H. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update / F. H. Messerli, S. F. Rimoldi, S. Bangalore // *JACC Heart Fail.* – 2017. – Vol.5, №8. – P. 543-551.

186. Michel, A. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice / A. Michel, M. Martín-Perez, A. Ruigomez [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol.17, №2. – P. 205–213.

187. Mikael, L. R. Vascular Aging and Arterial Stiffness / L. R. Mikael, A. M. G. Paiva, M. M. Gomes [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2017. – Vol.109, №3. – P. 253-258.

- 188.** Minciuna, I. A. Assessment of subclinical diabetic cardiomyopathy by speckle-tracking imaging / I. A. Minciuna, O. Hilda Orasan, I. Minciuna [et al.] // *Eur. J. Clin. Investig.* – 2021. – №51.
- 189.** Miyawaki, Y. Measurement of pulse wave - augmentation index (AI) and its clinical application / Y. Miyawaki // *Rinsho Byori.* – 2004. – № 52. – P. 676-685.
- 190.** Moghissi, E. S. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control / E. S. Moghissi, M. T. Korytkowski, M. DiNardo [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – №32. – P. 1119-1131.
- 191.** Mozaffarian, D. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE) / D. Mozaffarian, R. Nye, W. C. Levy // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol.41, №11. – P. 1933–1939.
- 192.** Mueller, C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / K. McDonald, R. A. de Boer, A. Maisel [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol.21, №6. – P. 715-731.
- 193.** Mustonen, J. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease / J. Mustonen, M. Uusitupa, E. Länsimies, [et al.] // *J Intern Med.* – 1992. – Vol.232, №1. – P. 65-72.
- 194.** Muzzarelli, S. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina / S. Muzzarelli, M. Pfisterer // *American Heart Journal.* – 2006. – Vol. 152, №5. – P. 991-996.
- 195.** Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – № 29. – P. 277-314.

- 196.** Nanas, J. N. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J. N. Nanas., C. Matsouka, D. Karageorgopoulos [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol.48. – P. 2485-2489.
- 197.** Nielsen, M. L. Greater body mass index is a better predictor of subclinical cardiac damage at long-term follow-up in men than is insulin sensitivity: a prospective, population-based cohort study/ M. L. Nielsen, M. Pareek, O. Gerke [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015. – Vol.15.
- 198.** Nieminen, M. S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M. S. Nieminen, D. Brutsaert, K. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27, №22. – P. 2725–2736.
- 199.** Nijjar, A. P. Antihyperglycemic therapy and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes / A. P. Nijjar, H. Wang, H. Quan [et al.] // *Can J Diabetes.* – 2014. – Vol.38, №6. – P. 396-400.
- 200.** Nunez, J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization / J. Nunez, J. Comin-Colet, G. Minana [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2016. – Vol.18, №7. – P. 798-802.
- 201.** Oikonomou, E. Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance / E. Oikonomou, K. Mourouzis, P. Fountoulakis [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2018. – Vol.23, №3. – P. 389-408.
- 202.** Okonko, D. O. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival / D. O. Okonko, A. K. Mandal, C. G. Missouris // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1241-1251.
- 203.** Packer, M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure / M. Packer // *Circulation.* – 2017. – Vol.136. – P. 1548-1559.

- 204.** Packer, M. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure / M. Packer, C. O'Connor, J. J. V. McMurray [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol.376. – P. 1956-1964.
- 205.** Packer, M. Potentiation of Insulin Signaling Contributes to Heart Failure in Type 2 Diabetes: A Hypothesis Supported by Both Mechanistic Studies and Clinical Trials / M. Packer / *JACC Basic Transl Sci.* – 2018. – Vol.3, №3. – P. 415-419.
- 206.** Pantalone, K. M. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis / K. M. Pantalone, M. W. Kattan, C. Yu [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2012. – Vol.14, №9. P. – 803-809.
- 207.** Park, S. K. Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations / S. K. Park, J.Y. Jung, J. G. Kang [et al.] // *Cardiology.* – 2020. – Vol.145, №8. – P. 485-491.
- 208.** Park, S. Y. Cardio-Ankle Vascular Index as a Surrogate Marker of Early Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus / S. Y. Park, S. O. Chin, S. Y. Rhee [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2018. – Vol.42, №4. – P.285-295.
- 209.** Patel, A. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358, №24. – P.2560-2572.
- 210.** Pitocco, D. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco [et al.] // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol.7, №1. – P. 15-25.
- 211.** Pitt, B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
- 212.** Pocock, S. J. Predictor of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S. J. Pocock, D. Wang, M. A. Pfeffer [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P. 65-75.

213. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol.18, №8. – P. – 891-975.

214. Pranata, R. Differences in clinical characteristics and outcome of de novo heart failure compared to acutely decompensated chronic heart failure - systematic review and meta-analysis / R. Pranata, A. E. Tondas, E. Yonas [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2021. – Vol.76, №4. – P. 410-420.

215. Rangaswami, J. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. Rangaswami, V. Bhalla, J. E. A. Blair [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol.139, №16. – P. 840–878.

216. Remuzzi, G. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of the RENAAL trial results / G. Remuzzi, P. Ruggenenti, A. Perna [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol.15, №12. – P. 3117-3125.

217. Rincon-Choles, H. ACE inhibitor and ARB therapy: Practical recommendations / H. Rincon-Choles, // *Cleve Clin J Med.* – 2019. – Vol.86, №9. – P. 608-611.

218. Ronco, C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* – 2008. – Vol.52, №19. – P. 1527–1539.

219. Rosano, G. M. Heart failure in patients with diabetes mellitus / G. M. Rosano, C. Vitale, P. Seferovic // *Card Fail Rev.* – 2017. – №3. – P. 52–55.

220. Rubin, D. J. Development and validation of a novel tool to predict hospital readmission risk among patients with diabetes / D. J. Rubin, E. A. Handorf, S. H. Golden [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol.22, №10 – P.1204-1215.

221. Rubio-Gracia, J. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure / J. Rubio-Gracia, B. G. Demissei, J. M. Ter Maaten [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol.258. – P. 185–191.
222. Rubler, S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuceoglu [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1972. – Vol.30. – P. 595-602.
223. Rudski, L.G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol.23, №7. – P. 685-713.
224. Ruocco, G. The role of the kidney in acute and chronic heart failure / G. Ruocco, A. Palazzuoli, J. M. Ter Maaten // *Heart Fail Rev.* – 2020. – Vol.25, №1. – P. 107-118.
225. Rushton, C. A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: a systematic review and meta-analysis / C. A. Rushton, D. K. Satchithananda, P. W. Jones [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – №196. – P. 98-106.
226. Sarma, S. EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial/ S. Sarma, R. J. Mentz, M. J. Kwasny [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – №15. P. 194-202.
227. Savarese, G. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / G. Savarese, C. D'Amore, M. Federici [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol.220. – P. 595-601.
228. Sawada, R. Serum N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Level is Associated with the Development of Chronic Kidney Diseases in Patients with Type

2 Diabete / R. Sawada, Y. Hashimoto, T. Senmaru [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2018. – Vol.18, №6. – P. 590-595.

229. Schramm, T. K. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study / T. K. Schramm, G. H. Gislason, A. Vaag [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol.32, №15. – P. 1900-1908.

230. Scirica, B. M. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B. M. Scirica, D. L. Bhatt, E. Braunwald [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol.369. – P. 1317-1326.

231. Scrutinio, D. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure / D. Scrutinio, P. Guida, A. Passantino [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2018. – Vol.51. – P. 34-40.

232. Seferovic, P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes/ P. M. Seferovic, W. J. Paulus // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol.36. – P. 1718-1727.

233. Seko, Y. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure: Characteristics and outcomes / Y. Seko, T. Kato, T. Morimoto [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol.100, №32.

234. Selvin, E. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage / E. Selvin, M. Lazo, Y. Chen [et al.] // *Circulation*. 2014. Vol.130. – P. 1374-1382.

235. Shirakabe, A. Decreased blood glucose at admission has a prognostic impact in patients with severely decompensated acute heart failure complicated with diabetes mellitus / A. Shirakabe, N. Hata, N. Kobayashi [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2018. – Vol.33, №9. – P. 1008-1021.

236. Smooke, S. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure / S. Smooke, T. B. Horwich, G. C. Fonarow // *Am Heart J*. – 2005. – Vol.149. – P. 168-174.

237. Sorokin, A. V. Association of matrix metalloproteinase 3 and γ -glutamyltransferase 1 gene polymorphisms with the cardio-ankle vascular index in young Russians/ A. V. Sorokin, K. Kotani, O. Bushueva // *Cardiol Young*. – 2016. – Vol.26, №6. P. 1238-1240.
238. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet // *Diabetes Metab J*. 2019. – Vol.43, №1. – P. 3-30
239. Stevens, P. E. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P. E. Stevens, A. Levin // *Ann Intern Med*. – 2013. – Vol.158, №11. – P. 825-30.
240. Strain, W.D. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation / W. D. Strain, P. M. Paldanius // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol.17, №57.
241. Swedberg, K. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure / K. Swedberg, J. B. Young, I. S. Anand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol.368, №13. – P. 1210–1219.
242. Teixeira, A. Management of acute heart failure in elderly patients / A. Teixeira, M. Arrigo, H. Tolppanen [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2016. – Vol.109, №6-7. – P. 422-430.
243. Thomas, M. C. Perspective Review: Type 2 Diabetes and Readmission for Heart Failure / M. C. Thomas // *Clin Med Insights Cardiol*. – 2018.
244. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure-lowering treatment: 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens*. – 2016. - №34. – P. 373-384.
245. Tim Goodnough, L. Management of anemia in patients with congestive heart failure / L. Tim Goodnough, J. Comin-Colet, S. Leal-Noval [et al.] // *Am J Hematol*. – 2017. – Vol.92, №1. – P. 88-93.

- 246.** Tkaczyszyn, M. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: Iron deficiency and red cell indices in heart failure/ M. Tkaczyszyn, J. Comín-Colet, A. A. Voors [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol.20, №1. – P. 114-122.
- 247.** Turnbull, F. M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes/ F. M. Turnbull, C. Abraira, R. J. Anderson [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol.52, №11. – P. 2288-2298.
- 248.** UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes/ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – №352. – P. 854-865.
- 249.** URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (дата обращения: 10.08.21).
- 250.** URL:https://medlabdiag.ru/calculators/clearance_cys (дата обращения: 10.08.21).
- 251.** URL:https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения: 02.08.21).
- 252.** Van Aelst, L. N. L. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up: Iron in AHF and CHF / L. N. L. Van Aelst, M. Abraham, M. Sadoune [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol.19, №8. – P. 1075-1076.
- 253.** van Melle, J. P. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / J. P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. – P. 2084–2089.
- 254.** Vaur, L. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study / L. Vaur, P. Gueret, M. Lievre [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – №26. – P. 855-860.

255. Vinik, A.I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I. Vinik, D. Ziegler // *Circulation*. – 2007. – Vol.115, №3. – P. 387-397
256. Wang, C. C. TSOE-HFrEF Registry: A registry of hospitalized patients with decompensated systolic heart failure: Description of population and management / C. C. Wang, H. Y. Chang, W.H. Yin [et al.] // *Acta. Cardiol. Sin.* – 2016. – Vol.32. – P. 400-411.
257. Wang, K. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Glomerular Filtration Rate in Patients With Acute Heart Failure / K. Wang, G. Ni, Q. Wu [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2020. – №7. – P. 123.
258. Westphal, J. G., What's new in heart failure therapy 2018? / J. G. Westphal, T. Bekfani, P. C. Schulze // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol.27, №6. – P. 921–930.
259. Wetmore, J.B. Association of diabetes-related kidney disease with cardiovascular and non-cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study / J. B. Wetmore, S. Li, T. G. N. Ton [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2019. – Vol.19, №1.
260. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System / World Health Organization // Geneva. – 2011. – URL: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf (дата обращения: 02.08.21).
261. Williams, B., 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J Hypertens*. – 2018. – Vol.36, №12. – P. 2284-2309.
262. Williams, S. M. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review / S. M. Williams, A. Eleftheriadou, U. Alam [et al.] // *Diabetes Ther*. – 2019. – Vol.10

- 263.** Win, T. T. Mortality Among Patients Hospitalized With Heart Failure and Diabetes Mellitus: Results From the National Inpatient Sample 2000 to 2010 / T. T. Win, H. T. Davis, W. K. Laskey // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol.9.
- 264.** Wit, M. A. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery / M. A. Wit, M. de Mulder, E. K. Jansen [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol.50, №2. – P. 123-128.
- 265.** Wong, C. C. Y. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia / C. C. Y. Wong, A. C. C. Ng, L. Kritharides [et al.] // *Heart, Lung and Circulation.* – 2016. – Vol.25, №3. – P. 209–216.
- 266.** Xiang, D. Increased NGAL level associated with iron store in chronic kidney disease with anemia / D. Xiang, X. Wang, P. Liu [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2018. – Vol.18, №4. – P. 563-568.
- 267.** Yang, P. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes / P. Yang, J. Feng, Q. Peng [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019.
- 268.** Younis, A. Differences in Mortality of New-Onset (De-Novo) Acute Heart Failure Versus Acute Decompensated Chronic Heart Failure / A. Younis, W. Mulla, R. Goldkorn [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol.124, №4. – P. 554-559.
- 269.** Zafrir, B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / B. Zafrir, L. H. Lund, C. Laroche [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39, №48. – P. 4277-4284.
- 270.** Zannad, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J. J. McMurray, H. Krum [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 11-21.
- 271.** Zannad, F. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial / F. Zannad, C. P. Cannon, W. C. Cushman // *Lancet.* – 2015. Vol.385. – P. 2067-2076.

272. Zheng, W. The Effects of Carvedilol on Cardiac Function and the AKT/XIAP Signaling Pathway in Diabetic Cardiomyopathy Rats / W. Zheng, X. Shang, C. Zhang [et al.] // *Cardiology*. – 2017. – Vol.136, №3. – P. 204-211.
273. Zinman, B. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N Engl J Med*. 2015. – Vol.373, №22. – P. 2117–2128.
274. Zola, B. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease / B. Zola, J. K. Kahn, J. E. Juni, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1986. – Vol. 63, №1. -P. 208-214.
275. Zylka, A. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients / A. Zylka, P. Dumnicka, B. Kuśnierz-Cabala [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2018.