

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ГОЛОДНИКОВ ИЛЬЯ АНАТОЛЬЕВИЧ

**БЛОКИРОВАНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ
СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк - 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные
оппоненты: **Акимова Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессор кафедры

Ушаков Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра внутренней медицины № 1, заведующий кафедрой

Ведущая
организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки», г. Луганск

Защита состоится «23» декабря 2022 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02
к.м.н., доцент

Ракитская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) 2 типа нередко сосуществуют у одного и того же больного, имеют целый ряд общих патофизиологических особенностей, взаимно отягощают течение друг друга и характеризуются сходством ряда используемых лечебных программ (Дедов И.И. и др., 2020; Braunwald E. et al., 2019; Багрий А.Э. и др.; 2020, McDonagh T.A. et al., 2021; Cosentino F. et al., 2019; Favaloro L.E. et al., 2019; Кобалава Ж.Д. и др., 2019). Многочисленные эпидемиологические исследования устойчиво демонстрируют тесную взаимосвязь ХСН и СД 2 типа (Jin J. et al., 2021; Дедов И.И. и др., 2021; McDonagh T.A. et al., 2021; Bell D.S. et al., 2019; Yap J. et al., 2019; Valensi P. et al., 2021). Среди больных с ХСН, по разным данным, СД 2 типа представлен в 10-47% случаев, а инсулинорезистентность имеет место примерно в 60% наблюдений (Dunlay S.M. et al., 2019; Терещенко С.Н. и др., 2020; Kaul U. et al., 2021). С другой стороны, среди больных с СД 2 типа доля лиц с ХСН может достигать 9-22%, что в 4-6 раз выше, чем при отсутствии диабета (Дедов И.И. и др., 2020; Groenewegen A. et al., 2020; Jankauskas S.S. et al., 2021). При СД 2 типа высока распространенность нарушений диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) – до 70%, гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) – до 60%, систолической дисфункции ЛЖ – до 25% (Marwick T.H. et al., 2018; Gulsin G.S. et al., 2019; Yap J. et al., 2019). Подсчитано, что каждое повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C) на 1% сопряжено с увеличением риска развития ХСН на 8-36%, каждое повышение гликемии на 1 ммоль/л способствует возрастанию этого риска приблизительно на 23% (Dunlay S.M. et al., 2019; McDonagh T.A. et al., 2021). Как ХСН (при разных значениях систолической функции ЛЖ), так и СД 2 типа характеризуются прогрессирующим течением с постепенным нарастанием степени тяжести и частоты осложнений; при их сочетании каждое из этих состояний способствует повышению степени тяжести другого и дополнительному ухудшению прогноза (Marwick T.H. et al., 2018; Cosentino F. et al., 2019; Favaloro L.E. et al., 2019; Кобалава Ж.Д. и др., 2019; Дедов И.И. и др., 2020). Так, при наличии СД 2 типа в сравнении с его отсутствием примерно в 2 раза возрастает частота декомпенсаций сердечной недостаточности, у таких лиц и более высока сердечно-сосудистая смертность (Kenny H. S., 2019; Козиолова Н.А. и др., 2020; Fairman E. et al., 2021; Njoroge J.N. et al., 2021). Течение диабета у лиц с ХСН обычно характеризуется менее эффективным контролем гликемии и более высокой частотой микро- и макрососудистых осложнений диабета, в сравнении с лицами с СД, но без ХСН (Marwick T.H. et al., 2018; Дедов И.И. и др., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021). Патофизиологическая общность ХСН и СД 2 типа неминуемо вытекает из их тесной эпидемиологической взаимосвязи (Bell D.S. et al., 2019; Yap J. et al., 2019; McDonagh T.A. et al., 2021; Valensi P. et al., 2021). В развитии и прогрессировании обоих этих состояний важнейшую роль отводят гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нарушениям баланса систем провоспалительных, протромботических и профибротических цитокинов, глюкозо- и липотоксичности (Papp Z. et al., 2018; Bell D.S. et al., 2019; Yap J. et al.,

2019; N. Singhania N. et al., 2020; Fatima N. et al., 2021). Среди этих факторов чрезмерная активность РААС особенно важна в развитии процессов инсулинорезистентности, формировании присущих диабету эндотелиальной дисфункции, прогрессировании атеросклеротических сосудистых поражений, возникновении и нарастании связанного с диабетом поражения миокарда, обозначаемого как «диабетическая кардиомиопатия» (Levelt E. et al., 2018; Marwick T.H. et al., 2018; Nehme A. et al., 2019). СД 2 типа рассматривается как независимый фактор риска развития ХСН; в то же время, ХСН представляет один из маркеров повышения вероятности формирования предиабета и диабета (Marwick T.H. et al., 2018; Кобалава Ж.Д. и др., 2019; McDonagh T.A. et al., 2021). Говоря о сходстве подходов, используемых в лечении обоих этих состояний, в первую очередь необходимо отметить ряд классов, объединяемых общим термином блокаторов РААС (включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), а также новые классы сахароснижающих препаратов, такие как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (Мареев В.Ю. и др., 2017; Cosentino F. et al., 2019; Росса В.Л. et al., 2019; Дедов И.И. и др., 2021; Roznyak A.V. et al., 2021; Игнатенко Г.А. и др., 2022). Использование этих лекарственных средств позволяет существенно улучшить прогноз у лиц с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в сочетании с СД 2 типа (Мареев Ю.В. и др., 2021; Малолеткина Е.С. и др., 2022). Среди блокаторов РААС за последние годы появился новый лечебный подход – комбинированная нейрогуморальная блокада с использованием ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ) – фиксированной комбинации валсартана и сакубитрила, использование этого лечебного режима при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, в т.ч. у лиц с СД 2 типа, обеспечивает дополнительные благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз (Никифоров В.С., 2020; Nielsen E.E. et al., 2020; Мкртумян А.М. и др., 2021; Yan Y. et al., 2021).

Степень разработанности проблемы. Несмотря на убедительные успехи, достигнутые за прошедшие 10 лет в изучении проблемы сочетания ХСН и СД 2 типа, многие ее аспекты требуют продолжения исследований (Kennedy N. S., 2019; Koliaki S. et al., 2019; Дедов И.И. и др., 2021; Itzhak P. et al., 2021). Это в полной мере касается и позиции блокаторов РААС у обсуждаемой категории больных. Недостаточно изучены взаимосвязи между активизацией РААС и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования при ХСН с различными уровнями ФВ ЛЖ. Если патофизиологическая роль РААС, а также вопросы применения блокаторов РААС в лечении больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (< 40%), в т.ч. в комбинации с СД 2 типа, в достаточной степени изучены, то относительно ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ у лиц с диабетом информации гораздо меньше, она зачастую носит фрагментарный и противоречивый характер (Гаврюшина С.В. и др., 2018; Агеев Ф.Т. и др., 2019; Осипова О.А. и др., 2021). У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ блокаторы РААС признаны базисными и присутствуют во всех отечественных и международных рекомендациях по этому вопросу (Мареев В.Ю. и др., 2017; Терещенко С.Н. и др., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021; McDonald M. et al., 2021). У лиц с ХСН и промежуточной ФВ ЛЖ

позиция блокаторов РААС в рекомендациях гораздо слабее, а при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ им отводится лишь роль вспомогательных средств (например, для контроля сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), для ренопротекции и т.д.) (Мареев В.Ю. и др., 2017; Терещенко С.Н. и др., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021; McDonald M. et al., 2021). Сочетание ХСН (при разных уровнях ФВ ЛЖ) и СД 2 типа в отношении использования блокаторов РААС представляет собой недостаточно исследованную проблему – специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования с современными протоколами единичны, однородная аргументированная точка зрения на выбор конкретных препаратов, их дозировок и комбинаций (в т. ч. с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2) пока не сформирована (Sauer A.J. et al., 2019).

С учетом этого, продолжение изучения вопросов, связанных с ролью РААС при сочетании ХСН и СД 2 типа, а также с эффективностью и безопасностью разных вариантов блокирования РААС у этих больных является весьма актуальным, т. к. будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию и лечению таких больных.

Цель исследования – повысить качество прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности и выбора блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить демографические, клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа, оценить течение сердечно-сосудистых нарушений и диабета, характер макро- и микрососудистых осложнений, проводимую вазо-, кардиопротекторную и сахароснижающую терапию.

2. При сочетании ХСН и СД 2 типа оценить по данным ультразвуковых и доплерографических исследований структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, включая наличие и характер ГЛЖ, его диастолической и систолической дисфункции, дилатацию ЛЖ и левого предсердия (ЛП), изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ), сопоставить полученные данные с характеристиками течения ХСН и диабета.

3. Оценить у лиц с ХСН и СД 2 типа уровни в крови провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), альдостерон, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, антиген фактора Виллебранда и цистатин С, соотнести эти результаты с функциональным классом (ФК) ХСН, ФВ ЛЖ, давностью диабета и степенью его компенсации, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, а также структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы.

4. На основании проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить факторы риска прогрессирования сердечной недостаточности у лиц с сочетанием ХСН и СД 2 типа.

5. У больных с ХСН с низкой, промежуточной и сохранной систолической функцией ЛЖ в проспективном наблюдении исследовать эффективность и безопасность применения различных вариантов использования блокаторов РААС (включая прием низких и высоких доз лосартана и спиронолактона, а также фиксированной комбинации валсартана с сакубитрилом).

6. Изучить возможности совместного использования блокаторов РААС с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином.

7. Разработать и обосновать критерии оптимального выбора блокаторов РААС у лиц с ХСН в комбинации с СД 2 типа.

Объект исследования: больные с ХСН и сопутствующим СД 2 типа.

Предмет исследования: клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ХСН и сопутствующим СД 2 типа, параметры структуры и функции ЛЖ сердца по данным эхокардиографического исследования, показатели гликемии, липидемии, маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, изменения систолической и диастолической функции ЛЖ и ФК ХСН на фоне применения разных лечебных программ.

Научная новизна

В работе у лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа установлена связь клинико-инструментальных особенностей с давностью диабета, степенью гипергликемии, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, а также значениями провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров. На этой основе с учетом данных проспективного наблюдения впервые установлены факторы риска прогрессирования сердечной недостаточности среди лиц с ХСН и СД 2 типа. Определены более значимые вазо-, кардио- и ренопротекторные эффекты высоких доз блокаторов РААС в сравнении с их низкими дозировками, при сравнимой переносимости этих лечебных режимов. Впервые продемонстрированы благоприятные влияния комбинации более высоких доз лосартана и спиронолактона в сравнении с их меньшими дозами у лиц с ХСН и СД 2 типа при промежуточной, а также сохранной ФВ ЛЖ. При ХСН с низкой ФВ ЛЖ выявлены органопротекторные, метаболические и клинические эффекты комбинированной нейрогуморальной блокады с применением валсартана с сакубитрилом, в сравнении с лосартаном. Впервые установлен синергизм взаимодействия блокаторов РААС с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином, носивший аддитивный характер применительно к влиянию на ФК ХСН и ФВ ЛЖ и потенцирующий – в отношении влияния на метаболические параметры. Впервые при ХСН в сочетании с СД 2 типа разработаны и обоснованы критерии оптимального выбора блокаторов РААС.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные данные о связи клинико-лабораторных показателей, структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы, уровней провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров позволили уточнить особенности развития сердечно-сосудистого

ремоделирования при комбинации ХСН и СД 2 типа, также улучшить понимание механизмов прогрессирования ХСН у таких больных. Проведенное проспективное изучение эффективности и безопасности различных режимов применения блокаторов РААС позволило определить характер их органопротекторного и благоприятного метаболического действия и на этой основе разработать и обосновать критерии оптимального выбора блокаторов РААС при ХСН в сочетании с СД 2 типа.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений, общеклинические и биохимические исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, провоспалительных цитокинов); инструментальные (электрокардиография, эхокардиография: трансторакальная, тканевая миокардиальная импульсно-волновая доплерография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. У лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы находятся в тесной связи с демографическими показателями, ФК ХСН, давностью диабета, уровнями гликемии, индексами инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В.

2. Выявленные отчетливые многообразные взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных с уровнями различных биомаркеров свидетельствуют о важной роли хронического воспаления, тромбозирования и фибротической трансформации в развитии структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, прогрессирования ХСН и СД 2 типа у этой категории лиц.

3. Повышенный риск прогрессирования сердечной недостаточности присущ больным с ХСН и СД 2 типа пожилого возраста, мужского пола (при ФВ ЛЖ $\leq 49\%$) или женского пола (при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), с неадекватным контролем гликемии, при исходно значительных нарушениях структуры и функции сердечно-сосудистой системы, с высокой инсулинорезистентностью, повышенными уровнями альдостерона и цистатина С.

4. Различные режимы назначения блокаторов РААС у лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа оказывают значимые органопротекторные и благоприятные метаболические эффекты как при низкой, так и при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ.

5. Предпочтительными вариантами использования блокаторов РААС у лиц с ХСН при различных уровнях ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа являются титрование доз этих препаратов к более высоким в пределах установленных целевых, комбинированная нейрогуморальная блокада, включающая валсартан с сакубитрилом, совместное применение блокаторов РААС с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик,

адекватных поставленным задачам, и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на 82-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2020), III Инновационном Петербургском Форуме (Санкт-Петербург, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020); Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Соматоневрология» (Ростов-на-Дону, 2020); Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (Москва, 2020); VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021); научно-практической конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2021); Форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022); 23-ем Конгрессе Российского общества Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 15-ом Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» и VIII-ей Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России (Саранск, 2022); VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием; Кардиологическом Форуме «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2022); Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»; XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»; XXI семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику кардиологического, эндокринологического и диагностического отделений Дорожной клинической больницы станции Донецк, эндокринологического и кардиологического отделений Центральной городской клинической больницы №3 города Донецка, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1, внутренних болезней № 2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ: 1 глава в монографии «Сахарный диабет», 5 статей, из которых 4 – в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 11 тезисов в сборниках конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 199 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 231 источника, иллюстрирована 21 рисунком и 16 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В проспективном наблюдении участвовали 144 больных (91 – 63,2% мужчин и 53 – 36,8% женщин, средний возраст составил $66,3 \pm 12,1$ лет), имевших клинические проявления ХСН II-III функционального класса (ФК) в сочетании с СД 2 типа. Длительность наблюдения за этими лицами в среднем составила $11,3 \pm 3,2$ месяца. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц, не имевших явных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета.

В ходе наблюдения у всех больных выполняли сбор жалоб, оценку анамнеза, объективное обследование, измеряли уровни АД, проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Больные осматривались смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости выполнялись соответствующие дополнительные исследования.

До начала исследования, в процессе его проведения и при завершении оценивали уровни HbA1C, параметры липидного спектра, калия, креатинина и мочевой кислоты. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) подсчитывали по формуле Кокрофт-Гоулт. Содержание инсулина, вчСРБ, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Концентрации антигена фактора Виллебранда определяли в плазме крови методом ИФА (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности определяли с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В с использованием соответствующих формул.

Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (Электрокардиограф Юкард-100, «Компания ЮТАС», Украина).

Эхокардиографическое (в М-режиме и двухмерном режиме) и доплерографическое исследование выполняли у всех больных в начале и при завершении наблюдения на аппаратах «Хario SSA-660А» (Toshiba, Япония) с датчиком 2,0 мГц и Canon Aplio 500 (Canon, Япония) по стандартным методикам. У 78 больных выполняли импульсно-волновую тканевую доплерографию.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (аппараты «Хario SSA-660А» (Toshiba, Япония), Canon Aplio 500 (Canon, Япония) и General Electric Logiq V2 (General Electric, США) с оценкой толщины

комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, визуализировали атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях (ОСА), определяли пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в общей сонной артерии и внутренней сонной артериях, среднюю по времени максимальную скорость кровотока, в соответствии с общепринятыми методиками подсчитывали индекс резистивности и пульсативный индекс. У всех больных проводили тест с РГ с оценкой динамики диаметра и индекса резистивности ПА в ходе ее компрессии-декомпрессии.

Все больные получали от врача детальные рекомендации, включающие изменения образа жизни, адекватную кардиопротекторную и сахароснижающую терапию.

В силу ряда причин, включая неприверженность к лечению, длительный и регулярный прием назначенных лекарственных препаратов оказался возможным у 128 из 144 больных. В это число включено 116 больных с различными исходными уровнями ФВ ЛЖ, которые вошли в открытое проспективное исследование эффективности и безопасности блокаторов РААС, еще 12 человек с исходно низкой ФВ ЛЖ получали лечение с использованием комбинации валсартана с сакубитрилом – АРНИ. Длительность наблюдения за этими лицами была не менее 9 месяцев, в среднем – $11,4 \pm 2,7$ месяца.

Больные с различными исходными уровнями ФВ ЛЖ в соответствии с протоколом 2 x 2 были сначала разделены на две подгруппы с приемом либо низких доз блокаторов РААС (лосартан 50 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут) – 56 больных, либо их высоких доз (лосартан 100-150 мг/сут и спиронолактон 50 мг/сут) – 60 больных. Подбор этих доз осуществляли путем осторожного титрования при тщательном контроле уровней калия и креатинина крови, с целевыми цифрами АД в пределах 130-139 / 80-89 мм рт.ст. Кроме того, эти же больные дополнительно были разделены еще на две подгруппы: одна из них среди сахароснижающих средств получала комбинацию представителя класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут с другими сахароснижающими средствами (обычно с метформином) – 37 больных; вторая получала иные режимы сахароснижающих средств, без дапаглифлозина – 79 больных. Во всех группах целевой уровень HbA1C составлял обычно 7-8%, а для лиц без низкой ФВ ЛЖ, без дилатации и выраженной ГЛЖ и при ФК II ХСН – 6,5-7%. В процессе наблюдения за больными оценивали частоту сердечно-сосудистых осложнений, динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей, оценивали побочные эффекты лечения.

Также было проведено небольшое по объему проспективное сравнительное исследование, в котором сравнивались результаты применения АРНИ (сочетание валсартана и сакубитрила, начальная доза 100 мг/сут, с титрованием до 200 мг/сут) и использования антагониста рецепторов ангиотензина II лосартана (с титрованием до 150 мг/сут). В исследование вошли 32 больных, среди которых АРНИ получали 12 человек, лосартан – 20. В обеих подгруппах использовался также и спиронолактон (25-50 мг/сут). На рисунке 1 схематично представлен протокол исследования.



Рисунок 1 – Схема протокола открытого проспективного исследования эффективности и безопасности блокаторов РААС у 116 больных с ХСН и СД 2 типа.

Данные, полученные в ходе проспективного наблюдения за больными, принимавшими регулярное лечение с использованием различных режимов приема блокаторов РААС, сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями. Для этого выделяли лиц, у которых эффективность терапии была более высокой в сравнении с другими, при отсутствии побочных эффектов изучавшихся препаратов. Критерием более высокой эффективности лечения считали благоприятные изменения не менее чем в 3 из перечисленных показателей на величину ≥ 1 медианы (Me) от Δ соответствующих изменений, обязательно в сочетании с отсутствием негативных изменений индексов НОМА-IR, НОМА-В, индекса массы тела, HbA1C, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Использовали параметрические и непараметрические математические методы. Данные представляли в виде средних (M) \pm стандартное отклонение (для описательных характеристик) или в виде процентов (%), для категориальных характеристик). Статистические взаимосвязи между показателями оценивали с помощью линейного регрессионного анализа. С целью установления критериев оптимального выбора блокаторов РААС у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$ (Баврина А.П., 2021).

Результаты исследования и их обсуждение. Группы больных с ХСН и СД 2 типа и контрольная значимо не различались по полу и возрасту; однако больные чаще имели избыточную массу тела и ожирение, они более часто и длительно курили. У больных с ХСН более высокими были средние уровни АД, частоты сердечных сокращений, глюкозы, HbA1C, калия, мочевой кислоты, холестерина липопротеидов низкой плотности, инсулина и индекса НОМА-IR, но более низкими – значения СКФ и индекса НОМА-В. Многие из больных имели перенесенный инфаркт миокард в анамнезе (64%), АГ (64,6%), в т. ч. 2 степени в 43,7% и 3 степени в 22,2% случаях, фибрилляцию предсердий (42,4%), 29,9% больных в течение последнего года переносили эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие стационарного лечения. Средняя давность диабета составила $10,9 \pm 4,5$ года; давность ≥ 10 лет имела место у 56,9% больных, у большинства исходно был неудовлетворительный контроль гликемии, нередко в сочетании с эпизодами гипогликемии. Средний уровень HbA1C составил $7,99 \pm 1,74$ %. У 47,2% больных имели место проявления диабетической нефропатии, у 52,8% – ретинопатии, у 65,2% – диабетической нейропатии. Клинические проявления диабетической стопы были у 27,1% больных. Имеющийся у обследованных больных значительный полиморфизм микрососудистых осложнений отражает отсутствие адекватной компенсации диабета и его значительную длительность (Braunwald E. et al., 2019).

У лиц с ХСН в сочетании с СД 2 выявлен широкий спектр нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы. ГЛЖ выявлена в 70,2% наблюдений, дилатация ЛЖ – в 41,7%, дилатация ЛП – в 43,8%, систолическая дисфункция ЛЖ – в 38,9%, диастолическая дисфункция ЛЖ – в 82,6%, выраженное увеличение ТКМ ОСА – в 71,5%, отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция ПА в пробе с РГ – в 77,1%.

Выявлена отчетливая связь особенностей структуры и функции сердечно-сосудистой системы с характером течения СД 2 типа. Так, со степенью компенсации диабета (уровнем HbA1C) оказались связаны ГЛЖ и диастолическая дисфункция ЛЖ; с давностью СД 2 типа – все оценивавшиеся сердечно-сосудистые нарушения, с индексом НОМА-IR – также все (кроме диастолической дисфункции ЛЖ), с индексом НОМА-В – ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, дилатация ЛП, выраженное увеличение ТКМ ОСА, а также отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция ПА в пробе с РГ. Полученные данные свидетельствуют о связи сердечно-сосудистого ремоделирования у обследованных лиц с инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью (Levelt E. et al., 2018). На рисунке 2 показана связь систолической дисфункции ЛЖ с возрастом, полом, перенесенным инфарктом миокарда, ФК ХСН, давностью диабета, значением индекса НОМА-IR. Выраженная систолическая дисфункция ЛЖ статистически значимо чаще обнаруживалась у лиц, переносивших инфаркт миокарда в сравнении с ранее его не имевшими, при ФК III ХСН в сравнении с ФК II, при давности СД 2 типа ≥ 10 лет в сравнении с его давностью < 10 лет, а также при НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его значениями < 4 . Процент больных с выраженной систолической дисфункцией

ЛЖ существенно не зависел от пола, возраста больных, уровней HbA1C и НОМА-В, $p > 0,05$.

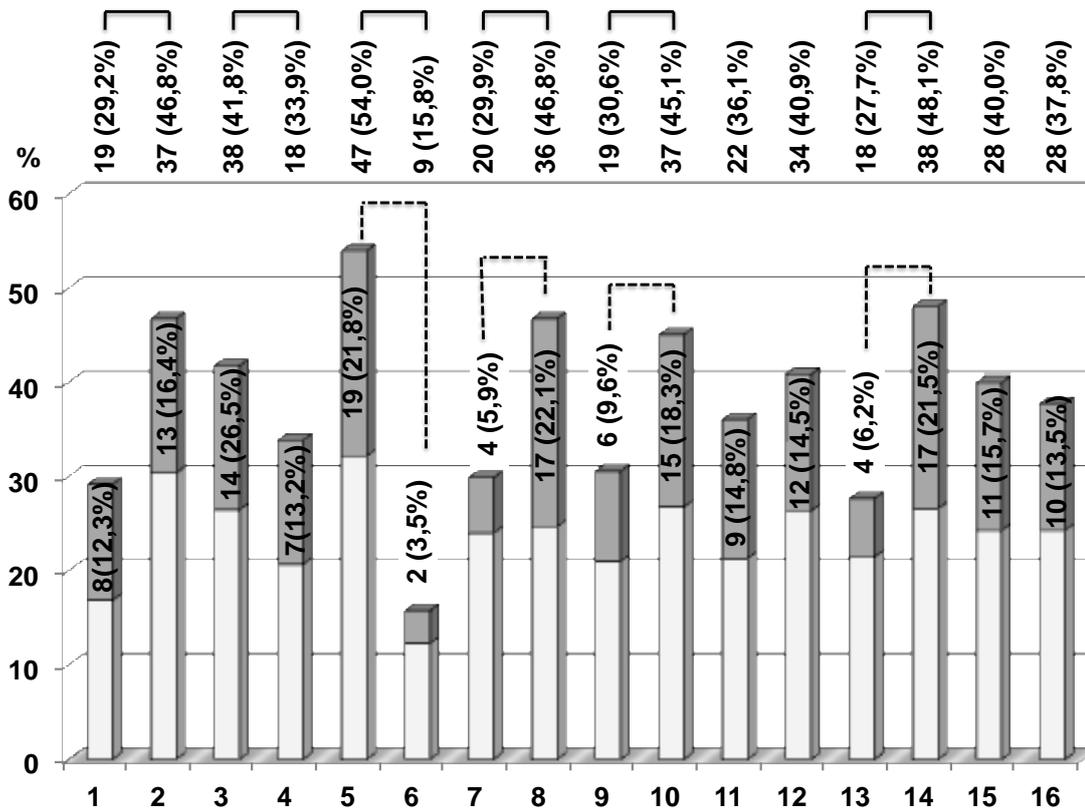


Рисунок 2 – Доля лиц с систолической дисфункцией ЛЖ

(ФВ ЛЖ < 40%, столбики в целом, цифры в верхнем ряду, абсолютное количество и % от количества в подгруппах) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 30%, темная часть столбиков с цифрами внутри) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными или пунктирными линиями, $p < 0,05$

Примечания: 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе есть; 6 – его нет; 7 – ФК II ХСН; 8 – ФК III; 9 – давность СД < 10 лет; 10 – ≥ 10 лет; 11 – HbA1C < 8%; 12 – $\geq 8\%$; 13 – НОМА-IR < 4; 14 – НОМА-IR ≥ 4 ; 15 – НОМА-В < 60; 16 – НОМА-В ≥ 60 .

Выявленные многообразные связи характеристик диабета с сердечно-сосудистыми нарушениями свидетельствуют о фундаментальном вкладе ассоциированных с СД 2 типа метаболических нарушений (гипергликемия, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность и др.) в патогенез различных вариантов ХСН при их сочетании с диабетом (Jin J., 2021).

Средние уровни исследованных биомаркеров (вчСРБ, альдостерона, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда) у больных с ХСН и СД 2 типа оказались достоверно выше в сравнении с таковыми у здоровых лиц. Продемонстрированы отчетливо более высокие концентрации биомаркеров у больных с ФК III ХСН в сравнении с ФК II, а также при низкой ФВ ЛЖ в сравнении с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ. Статистически значимыми оказались различия уровней биомаркеров в зависимости от особенностей течения СД 2 типа, в том числе от значений HbA1C, давности

диабета, индексов НОМА-IR и НОМА-V. Достоверными также были различия этих показателей и в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ, уровней отношения E/e', ТКИМ ОСА и результатов пробы с РГ. Полученные данные отражают важную роль провоспалительных и профибротических факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений при СД 2 типа (Parr Z. et al., 2018).

В ходе статистической обработки данных с применением критерия χ^2 выявлена связь прогрессирования ХСН (ее декомпенсации и/или ухудшения клинико-инструментальных сердечно-сосудистых параметров) со следующими показателями: возрастом ($\chi^2 = 10,41$, $p < 0,05$), неустойчивым контролем гликемии (HbA1C $\geq 8\%$ при > 2 измерениях в ходе наблюдения; $\chi^2 = 15,73$, $p < 0,01$), исходными уровнями индекса НОМА-IR ($\chi^2 = 16,85$, $p < 0,001$), ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 12,42$, $p < 0,01$), отношением E/e' ($\chi^2 = 8,39$, $p < 0,05$), ТКИМ ОСА ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,05$), концентрациями альдостерона ($\chi^2 = 11,14$, $p < 0,05$) и цистатина С ($\chi^2 = 9,48$, $p < 0,05$). Кроме этого, для лиц с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ имелась связь прогрессирования ХСН с мужским полом ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,05$), а для больных с сохранной ФВ ЛЖ – с женским полом ($\chi^2 = 8,29$, $p < 0,05$). Таким образом, факторами риска прогрессирования сердечной недостаточности у лиц с сочетанием ХСН и СД 2 типа явились: возраст ≥ 65 лет, пол (мужской при исходной ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ и женский при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), неустойчивый контроль гликемии (HbA1C $\geq 8\%$ при > 2 измерениях в ходе наблюдения), уровни ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, отношение E/e' ≥ 10 , индекс НОМА-IR > 4 , ТКИМ ОСА $> 1,5$ мм, концентрации альдостерона > 60 пг/мл и цистатина С $> 1,5$ мкг/мл.

Среди вошедших в исследование эффективности и безопасности блокаторов РААС были 41 человек, имевших ХСН с ФВ ЛЖ $< 40\%$. Лечение в подгруппах (с приемом низких и высоких доз РААС) ассоциировалось с отчетливым уменьшением ФК ХСН и значимым увеличением ФВ ЛЖ в обеих группах на фоне лечения. При этом, если исходные уровни этих показателей были сравнимы между группами, то их итоговые средние значения оказались достоверно лучше в группе с приемом высоких доз блокаторов РААС в сравнении с группой, где дозы этих препаратов были низкими. Так, финальные значения для ФК ХСН составили соответственно $2,02 \pm 0,19$ и $1,64 \pm 0,14$, для ФВ ЛЖ – $36,6 \pm 6,1$ и $39,6 \pm 5,7$, соответственно, $p < 0,05$. Также более значимая благоприятная динамика определялась для конечно-диастолического размера ЛЖ, параметров его диастолической функции (включая отношение E/e' и индекс объема ЛП), а также ТКИМ ОСА, процента изменений диаметра ПА и индекса резистивности ПА к 90 секунде в тесте с РГ.

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечены также благоприятные сдвиги ряда изучавшихся метаболических параметров и биомаркеров. Динамика, представленная в виде показателя Δ (отражающего разницу между конечным и начальным значением), была статистически значимо более выраженной в группе с приемом высоких доз блокаторов РААС для Δ индекса НОМА-IR (соответственно, $-1,76 \pm 0,21$ против $-0,51 \pm 0,16$), Δ НОМА-V (соответственно $6,61 \pm 0,44$ против $3,88 \pm 0,36$), Δ вчСРБ (соответственно $-1,68 \pm 0,29$ против $-1,04 \pm 0,37$ МЕ/л) и Δ альдостерона (соответственно $-15,1 \pm 1,35$

против $-6,11 \pm 1,07$ мкг/мл), все $p < 0,05$. Более высокая эффективность близких к целевым доз блокаторов РААС ранее была показана в исследованиях при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, однако эти данные преимущественно касались лиц без диабета (Murphy S.P. et al., 2020).

Также отмечен позитивный эффект использования дапаглифлозина на изучавшиеся показатели, причем этот эффект был в равной степени выражен и в группе получавших высокие дозы блокаторов РААС, и в группе получавших низкие дозы этих препаратов. Независимо от используемой дозы блокаторов РААС средние значения Δ оценивавшихся параметров при приеме дапаглифлозина были более благоприятны в сравнении с применением других сахароснижающих препаратов. Так, для Δ индекса НОМА-IR соответствующие значения составили для дапаглифлозина $-1,34 \pm 0,36$, для других сахароснижающих $-1,02 \pm 0,41$; для Δ вчСРБ соответственно $-1,54 \pm 0,51$ и $-1,18 \pm 0,37$, для Δ альдостерона соответственно $-12,7 \pm 3,29$ и $-9,26 \pm 1,74$, все $p < 0,05$. Подобная тенденция отмечалась также в отношении динамики уровней индекса массы тела и значений АД, $p < 0,05$.

Среди лиц, вошедших в исследование эффективности различных доз блокаторов РААС, 36 больных имели значения ФВ ЛЖ в пределах 40-49% (т.е. относились к ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ). Среди лиц с промежуточной ФВ ЛЖ в группе приема низких доз блокаторов РААС средние значения ФК ХСН до начала исследования составляли $-2,27 \pm 0,49$, при завершении наблюдения $-1,96 \pm 0,34$, различия недостоверны, $p > 0,05$. При применении высоких доз блокаторов РААС соответствующие показатели составили $2,34 \pm 0,37$ и $1,76 \pm 0,22$ (различия последнего значения достоверны как по сравнению с исходным в этой подгруппе, так и по сравнению с конечным уровнем в подгруппе с приемом низких доз блокаторов РААС, $p < 0,05$).

Среди лиц с ФВ ЛЖ 40-49% также отмечено позитивное влияние лечения с использованием блокаторов РААС на инструментальные параметры, более выраженное у лиц, получавших высокие дозы блокаторов РААС. Так, средние величины конечных значений в подгруппе высоких доз блокаторов РААС в сравнении с подгруппой их низких доз составили соответственно для ФВ ЛЖ $49,4 \pm 3,3$ и $45,1 \pm 2,4\%$, для индекса объема ЛП - $35,8 \pm 3,6$ и $40,2 \pm 3,5$ мл/м², для отношения E/e' - $9,07 \pm 1,62$ и $10,41 \pm 1,48$, для тТКИМ ОСА $-1,18 \pm 0,20$ и $1,41 \pm 0,25$ мм, для процента изменений диаметра ПА в пробе с РГ $5,77 \pm 3,81$ и $3,96 \pm 2,19$; для процента изменений индекса ее резистивности к 90 секунде этой пробы $-2,94 \pm 0,71$ и $-1,81 \pm 0,86$, все $p < 0,05$.

Проводимое лечение оказывало положительное влияние на метаболические показатели, более значительным этот эффект оказался в подгруппе лиц, получавших высокие дозы блокаторов РААС. Так, Δ индекса НОМА-IR на фоне лечения в подгруппах с приемом низких и высоких доз блокаторов РААС составили соответственно $-0,76 \pm 0,14$ и $-1,39 \pm 0,25$, индекса НОМА-В $4,06 \pm 0,25$ и $5,21 \pm 0,37$, $p < 0,05$.

У больных с промежуточной ФВ ЛЖ и СД 2 типа также отмечены благоприятные эффекты дапаглифлозина на метаболические параметры, они оказались преимущественно выражены у тех больных, которые получали высокие

дозы блокаторов РААС (Δ индексов НОМА-IR и НОМА-V составила соответственно $-1,39 \pm 0,25$ и $5,21 \pm 0,37$), по сравнению с подгруппой низких доз блокаторов РААС (соответственно $-0,76 \pm 0,14$ и $4,06 \pm 0,25$), все $p < 0,05$. Ранее о преимуществах применения более высоких доз блокаторов РААС при ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ убедительных данных представлено не было (Yang H. et al., 2019).

ХСН с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) имелась у 39 больных, вошедших в данное исследование. Показаниями для назначения блокаторов РААС у всех этих лиц являлись наличие АГ и СД 2 типа. Статистически значимое снижение ФК ХСН имело место среди больных с сохранной ФВ ЛЖ лишь в подгруппе с приемом высоких доз блокаторов РААС (исходно среднее значение этого показателя – $2,39 \pm 0,42$, при завершении наблюдения – $1,85 \pm 0,37$, $p < 0,05$).

Существенной динамики средних величин ФВ ЛЖ и размера ЛЖ ни в одной из групп больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ на фоне лечения продемонстрировать не удалось. Остальные инструментальные показатели в процессе наблюдения благоприятные изменения претерпевали, причем степень выраженности этого эффекта оказалась выше в подгруппе с приемом высоких доз блокаторов РААС. В конце наблюдения у лиц из подгруппы с высокими дозами этих препаратов в сравнении с их низкими дозами достоверно ниже были уровни индекса массы миокарда ЛЖ ($133,1 \pm 22,5$ против $140,1 \pm 25,1$ г/м²), индекса объема ЛП ($36,2 \pm 3,7$ против $40,5 \pm 4,3$ мл/м²), ТКИМ ОСА ($1,14 \pm 0,21$ против $1,30 \pm 0,23$ мм), процента изменений диаметра ПА в пробе с РГ ($7,15 \pm 4,26$ против $4,68 \pm 3,19$), процента изменений индекса ее резистивности к 90 секунде этой пробы ($-2,07 \pm 0,65$ против $-1,54 \pm 0,61$), все $p < 0,05$.

В процессе наблюдения за больными с СД 2 типа и ХСН при сохранной ФВ ЛЖ отмечено благоприятное влияние лечения на метаболические показатели, этот эффект был более выражен в группе лиц, принимавших блокаторы РААС в высоких дозах, по сравнению с теми, кто получал их в низких дозах. Так, благоприятная динамика индексов НОМА-IR и НОМА-V оказалась более значимой в подгруппе высоких доз блокаторов РААС (Δ этих показателей составила соответственно $-1,73 \pm 0,31$ и $6,03 \pm 0,41$), чем в подгруппе их низких доз (соответственно $-1,04 \pm 0,19$ и $2,94 \pm 0,31$), все $p < 0,05$. Кроме того, отмечено и благоприятное влияние дапаглифлозина на эти показатели (Δ НОМА-IR для приема дапаглифлозина $-1,53 \pm 0,56$, для приема других сахароснижающих препаратов $-1,11 \pm 0,42$; Δ НОМА-V, соответственно, $5,19 \pm 1,03$ и $4,12 \pm 1,17$, $p < 0,05$). Более выраженным благоприятное влияние дапаглифлозина на метаболические параметры оказалось среди лиц, получавших высокие дозы блокаторов РААС.

Лечение с использованием блокаторов РААС у всех 116 больных, вошедших в исследование, удовлетворительно переносилось, имевшиеся у небольшой части лиц эпизоды повышения уровней калия и/или креатинина крови носили транзиторный характер, не требовали отмены этих препаратов и устранялись при замедлении темпа их титрования. Данные об удовлетворительной безопасности применения блокаторов РААС, применяемых в достаточно высоких дозах и в комбинации, причем у достаточно уязвимой

категории больных с СД 2 типа, позволяют утверждать возможность их более широкого применения в таких режимах, при тщательном соблюдении принятых принципов безопасности.

На рисунке 3 показана динамика ФК ХСН на фоне лечения с использованием низких и высоких доз блокаторов РААС в целом для всех 116 больных с ХСН и СД 2 типа.

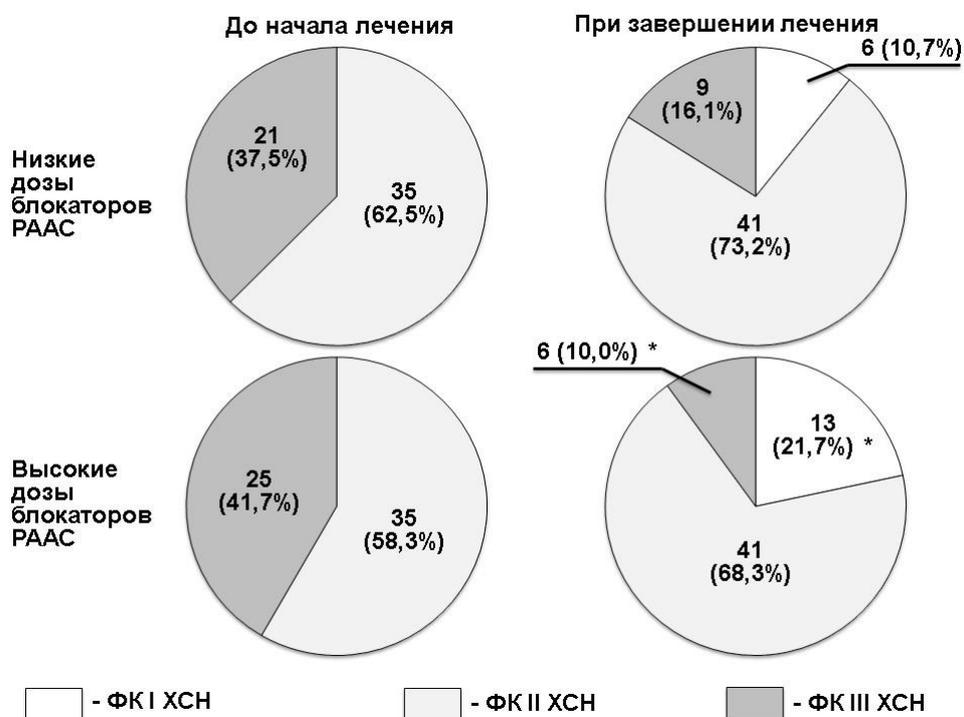


Рисунок 3 – Динамика ФК ХСН на фоне лечения с использованием низких (вверху) и высоких (внизу) доз блокаторов РААС (абсолютное количество и процент от количества больных в подгруппе)

Как видно из рисунка, лечение благоприятно сказывалось на ФК ХСН при разных дозовых режимах блокаторов РААС, однако оно было более значимым при использовании их высоких дозировок. Так, если распределение по ФК ХСН до начала лечения между этими подгруппами существенно не различалось (круговые диаграммы на рисунке слева), то при завершении наблюдения в подгруппе с приемом высоких доз блокаторов РААС доля больных с ФК III ХСН (10,0%) оказалась отчетливо ниже, а с ФК I ХСН (21,7%) – значимо выше в сравнении с аналогичными показателями в подгруппе с приемом низких доз этих препаратов (16,1% и 10,7%, соответственно, $p < 0,05$).

В работе также выполнен анализ влияния дапаглифлозина на ФВ ЛЖ и ФК ХСН в зависимости от использованной дозы блокаторов РААС. Рисунок 4 демонстрирует влияние сочетанного применения блокаторов РААС и дапаглифлозина на ФК ХСН и ФВ ЛЖ.

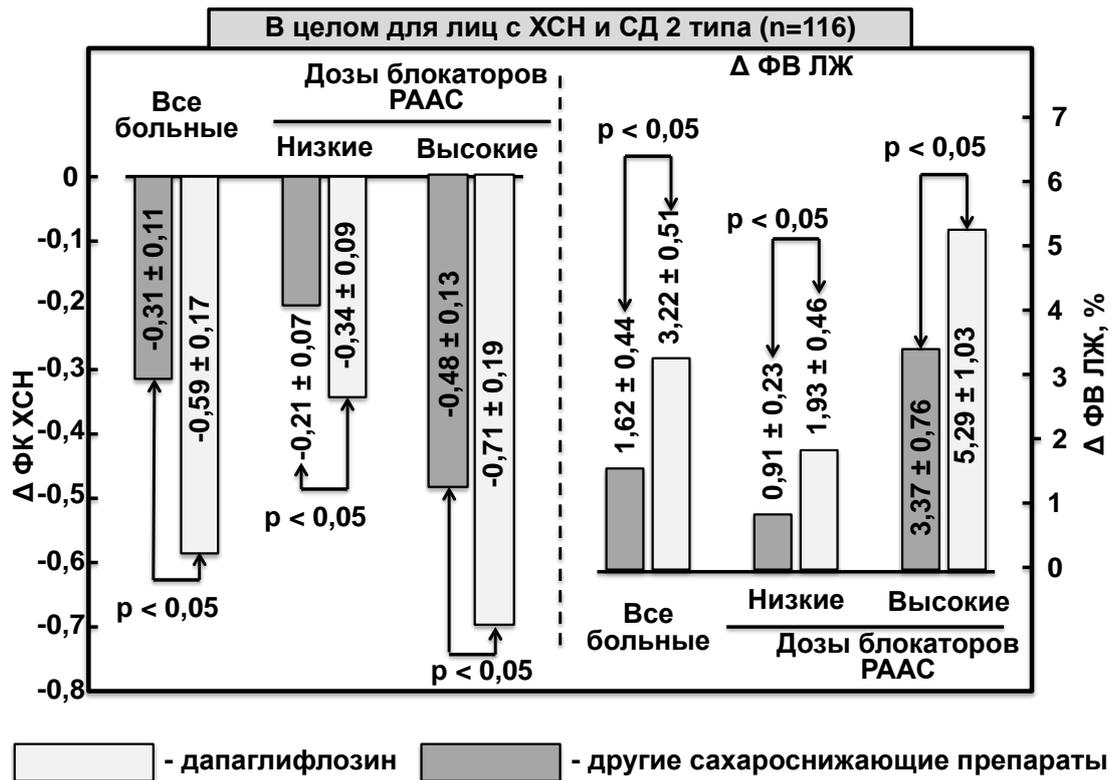


Рисунок 4 – Влияние дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами на ФК ХСН и ФВ ЛЖ (представлены в виде Δ) в целом среди 116 больных с ХСН и СД 2 типа, а также при разных дозах блокаторов РААС (M ± стандартное отклонение).

Как видно из этого рисунка, при учете общей группы из 116 больных с ХСН и СД 2 типа использование сахароснижающей терапии, включающей дапаглифлозин, в сравнении с применением других сахароснижающих средств способствовало благоприятному влиянию как на ФК ХСН (Δ соответственно $-0,59 \pm 0,17$ и $-0,31 \pm 0,11$), так и на ФВ ЛЖ (Δ соответственно $3,22 \pm 0,51$ и $1,62 \pm 0,44$), $p < 0,05$. При этом позитивное действие дапаглифлозина на ФК ХСН и ФВ ЛЖ имело место в подгруппе с приемом как высоких, так и низких доз блокаторов РААС. Отсутствие связи влияния дапаглифлозина на ФК ХСН и ФВ ЛЖ с дозой блокаторов РААС позволяет в данном случае говорить об аддитивном положительном эффекте этих классов препаратов. Подобный эффект можно предположить и для метаболического действия дапаглифлозина и блокаторов РААС, но лишь для лиц с исходно низкой ФВ ЛЖ. В то же время, при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ взаимодействие между дапаглифлозином и блокаторами РААС, возможно, имеет характер потенцирования. Полученные в работе результаты, свидетельствующие в пользу благоприятного характера взаимодействия блокаторов РААС и дапаглифлозина мотивируют целесообразность более широкого применения их комбинации при ХСН с СД 2 типа.

Дополнительно к представленному выше исследованию также проведено проспективное исследование, в котором сравнивались результаты применения

АРНИ (сочетание валсартана и сакубитрила, начальная доза 100 мг/сут, с титрованием до 200 мг/сут) и использования антагониста рецепторов ангиотензина II лосартана (с титрованием до 150 мг/сут). В исследование вошли 32 больных, среди которых АРНИ получали 12 человек, лосартан – 20. В обеих подгруппах использовался также и спиронолактон (25-50 мг/сут). За время наблюдения ($11,2 \pm 2,5$ месяца) лечение в обеих группах удовлетворительно переносилось – повышение уровней креатинина и/или калия на $\leq 30\%$ от исходного отмечено в 3 (25%) случаях в подгруппе АРНИ и в 4 (20%) – в подгруппе лосартана. В подгруппе АРНИ в сравнении с подгруппой лосартана отмечена более значимая благоприятная динамика клинических проявлений и следующих изучавшихся параметров: Δ НОМА-IR (в подгруппе АРНИ $-1,88 \pm 0,24$, в подгруппе лосартана $-0,94 \pm 0,19$), Δ НОМА-В (соответственно $8,31 \pm 1,22$ и $4,55 \pm 0,72$), Δ ФК ХСН ($-1,14 \pm 0,09$ и $-0,69 \pm 0,12$), Δ ФВ ЛЖ ($5,82 \pm 1,13$ и $3,17 \pm 0,49\%$), Δ ТКИМ ОСА ($-0,31 \pm 0,08$ и $0,19 \pm 0,03$ мм), Δ индекса резистивности ПА в пробе с РГ ($-1,82 \pm 0,27$ и $-1,03 \pm 0,22$), все $p < 0,05$. На основании представленных данных можно констатировать, что комбинированная нейрогуморальная блокада с использованием АРНИ в сравнении с лосартаном у лиц с СД 2 типа в сочетании ХСН с низкой ФВ ЛЖ способствовала более выраженным благоприятным изменениям индексов НОМА-IR, НОМА-В, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, ТКИМ ОСА, индекса резистивности ПА.

Для установления связи между исходными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных ХСН с СД 2 типа, с одной стороны, и результатами лечения с использованием блокаторов РААС, с другой стороны, среди 127 получавших регулярное лечение лиц, были выделены такие, эффективность терапии у которых была более высокой в сравнении с другими. Критериями более высокой эффективности лечения считали благоприятные изменения таких показателей, как ФК ХСН, ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, индекс объема ЛП, ТКИМ ОСА, индекс резистивности ПА в пробе с РГ (учитывалось улучшение не менее чем 3 из перечисленных параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений), обязательно в сочетании с отсутствием негативных изменений индексов НОМА-IR, НОМА-В, индекса массы тела, HbA1C, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 66 человек (51,9%) из общей совокупности больных, получавших блокаторы РААС.

При проведении статистической обработки материала с использованием критерия χ^2 установлено наличие связи более высокой эффективности лечения с использованием блокаторов РААС со следующими параметрами: используемой дозой блокаторов РААС ($\chi^2 = 14,3$, $p < 0,001$), исходным уровнем ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 13,7$, $p < 0,01$), индексом НОМА-IR ($\chi^2 = 12,5$, $p < 0,01$), индексом резистивности ПА в пробе с РГ ($\chi^2 = 9,4$, $p < 0,05$), уровнем вЧСРБ сыворотки ($\chi^2 = 8,6$, $p < 0,05$), индексом НОМА-В ($\chi^2 = 8,2$, $p < 0,05$), уровнем альдостерона плазмы ($\chi^2 = 7,7$, $p < 0,05$), использованием блокатора РААС в сочетании с дапаглифлозином ($\chi^2 = 7,4$, $p < 0,05$), применением комбинированной нейрогуморальной блокады с использованием АРНИ ($\chi^2 = 6,8$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими

анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая возраст, пол, особенности течения СД 2 типа, перенесенный инфаркт миокарда, ФК стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора блокаторов РААС у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа явились: уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$, выбор высокой дозы блокатора РААС, применение блокаторов РААС в сочетании с дапаглифлозином, использование комбинированной нейрогуморальной блокады с использованием АРНИ, уровни индекса НОМА-IR > 4 , индекса НОМА-B < 60 , вчСРБ $> 5,5$ МЕ/л, альдостерона > 60 пг/мл, наличием нарушенного вазодилаторного ответа ПА в пробе с РГ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с ХСН при разных уровнях ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа установлены факторы риска прогрессирования сердечной недостаточности, а также разработаны и обоснованы критерии оптимального выбора блокаторов РААС.

1. Среди больных ФК II ХСН имел место в 61,1% наблюдений, ФК III – в 38,9%, перенесенный инфаркт миокарда был в 60,4%, АГ – в 64,6%, фибрилляция предсердий – в 42,4%. Низкая ФВ ЛЖ ($< 40\%$) была представлена у 38,9% больных, промежуточная (40-49%) – у 29,2%, сохранный ($\geq 50\%$) – у 31,9%. Эпизоды декомпенсации ХСН в течение последнего года имелись в 29,9% случаев.

2. Гипертрофия ЛЖ отмечалась в 70,2% наблюдений, в том числе концентрическая в 42,4%, эксцентрическая в 27,8%; умеренная в 28,5%, выраженная в 41,7%. Дилатация ЛЖ имела место в 41,7% случаях, дилатация ЛП – в 43,8%, диастолическая дисфункция ЛЖ – в 82,6%, ТКМ ОСА составляла $> 1,5$ мм в 71,5%, отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция ПА в пробе с РГ было в 77,1%. Частота и степень выраженности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы существенно различались в зависимости от уровней ФВ ЛЖ.

3. Концентрации вчСРБ, альдостерона, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда и цистатина С у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа оказались достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами. Содержание этих биомаркеров демонстрировало отчетливую связь с давностью диабета, степенью контроля гликемии, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы.

4. Факторами риска прогрессирования сердечной недостаточности среди лиц с ХСН и СД 2 типа явились возраст ≥ 65 лет, пол (мужской при исходной ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ и женский при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), неустойчивый контроль гликемии (HbA1C $\geq 8\%$ при > 2 измерениях в ходе наблюдения), уровни ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, отношение E/e' ≥ 10 , индекс НОМА-IR ≥ 4 , толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 1,5$ мм, концентрации альдостерона > 60 пг/мл и цистатина С $> 1,5$ мкг/мл.

5. Применение высоких доз блокаторов РААС (лосартан 100-150 мг/сут и спиронолактон 50 мг/сут) в сравнении с их более низкими дозами (лосартан 50 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут) в течение $11,4 \pm 2,7$ месяцев удовлетворительно переносилось и при всех уровнях ФВ ЛЖ оказывало более благоприятные эффекты на ФК ХСН, структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы, индексы НОМА-IR и НОМА-В.

6. Комбинированная нейрогуморальная блокада с использованием АРНИ – сочетания валсартана с сакубитрилом в сравнении с лосартаном при ХСН с низкой ФВ ЛЖ способствовала более выраженным благоприятным изменениям индексов НОМА-IR, НОМА-В, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, ТКИМ сонных артерий, индекса резистивности ПА.

7. Совместное применение блокаторов РААС с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином позволяло получить благоприятный синергичный эффект, носивший для влияния на ФК ХСН и ФВ ЛЖ аддитивный, а для метаболического воздействия – потенцирующий характер.

8. Критериями оптимального выбора блокаторов РААС у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа явились: уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$, выбор высокой дозы блокатора РААС, применение блокаторов РААС в сочетании с дапаглифлозином, использование комбинированной нейрогуморальной блокады с использованием АРНИ, уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 , индекса НОМА-В < 60 , вчСРБ $> 5,5$ МЕ/л, альдостерона > 60 пг/мл, наличием нарушенного вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения прогнозирования течения сердечной недостаточности у лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа в условиях амбулаторных и стационарных лечебных учреждений для врачей-терапевтов, семейных врачей, кардиологов и эндокринологов рекомендуется использование разработанных факторов риска прогрессирования ХСН. При этом в дополнение к стандартному клинико-лабораторному и инструментальному обследованию для улучшения информативности такого прогнозирования в комплекс диагностических мероприятий рекомендуется включать оценку индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В, тканевую доплерографию фиброзного кольца митрального клапана, определение ТКИМ ОСА, ответа ПА на пробу с РГ, уровней альдостерона и цистатина С.

2. В лечении больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа рекомендуется применение дифференцированного подхода к назначению блокаторов РААС. Как при ХСН с низкой ФВ ЛЖ ($< 40\%$), так и при ХСН с промежуточной (40-49%) и с сохранной ($\geq 50\%$) ФВ ЛЖ целесообразно при тщательном аккуратном титровании доз с регулярным контролем уровней калия и креатинина крови стремиться к использованию более высоких дозировок этих препаратов (в пределах целевых, установленных для ХСН с низкой ФВ ЛЖ). Это позволяет получить у таких лиц дополнительные благоприятные эффекты на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, метаболические параметры и клиническую картину ХСН.

3. Больным с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа рекомендуется использование комбинированной нейрогуморальной блокады, включающей валсартан с сакубитрилом, что обеспечивает дополнительное уменьшение ремоделирования сердечно-сосудистой системы и улучшение метаболических показателей.

4. Лицам с ХСН и СД 2 типа рекомендуется сочетание блокаторов РААС с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2, поскольку такая комбинация позволяет получить благоприятный синергичный эффект аддитивного характера на ФК ХСН и ФВ ЛЖ и потенцирующего характера – на метаболические параметры.

5. У лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа с целью максимального использования потенциальных благоприятных эффектов блокаторов РААС может быть рекомендовано использование разработанных и обоснованных критериев их оптимального выбора. Для этого необходимо учитывать клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных, отдавать предпочтение титрованию блокаторов РААС к более высоким дозам, применению комбинированной нейрогуморальной блокады с назначением АРНИ, использованию комбинации блокаторов РААС с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Монографии

1. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет [Щукина Е.В., Туманова С.В., Приколота О.А., Деревянко Н.Я., Голодников И.А., Грицкевич О.С.] – Сахарный диабет; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 13. – С. 251-285 *(Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников)*

Публикации в рецензируемых изданиях

2. Применение вазодилатирующих β -адренергических блокаторов в лечении постинфарктных больных сахарным диабетом 2 типа / Щукина Е.В., Громенков В.Д., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Березова Е.В., Багрий В.А., Голодников И.А. // Фарматека. – 2020. – Т. 27, №. 12. – С. 80-85 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы).*

3. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С. 79-85. *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

4. Выбор гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Я.С. Сабельникова, И.А. Аршавская, И.А. Голодников, А.Ю. Андрусак // Практическая медицина – 2022. – Т. 20, №5. – С. 7-12 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

5. Сравнение эффективности лосартана и комбинации валсартана/сакубитрила у лиц с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, О.А. Приколота, А.В. Приколота, Е.С. Михайличенко, И.А. Голодников, Е.Э. Годовиченко // Практическая медицина – 2022. – Т. 20, №5. – С. 68-72 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов оценки эффективности терапии, сформулированы выводы*).

Работы апробационного характера

6. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: гипотензивный, церебро- и вазопротекторный потенциал / Михайличенко Е.С., Ефременко В.А., Щукина Е.В., Рыбалко Г.С., Аршавская И.А., Андрусак А.Ю., Голодников И.А., Багрий А.Э // Соматоневрология: материалы международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, 25 февраля 2020 г., ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России / под ред. В.А. Балязина, В.В. Ефремова, М.Н. Дмитриева. – Ростов н/Д: ФГБОУ ВО РостГМУ, 2020. – С.44-56 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

7. Особенности диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа / Багрий А.Э., Ефременко В.А., Щукина Е.В., Мальцев С.В., Михайличенко Е.С., Самойлова О.В., Лихолетова Е.Г., Голодников И.А // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, 2020. – С. 221 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, статистическая обработка результатов инструментальных методов исследования, сформулированы выводы*).

8. Особенности структуры и функции левого желудочка у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2 типа / Щукина Е.В., Самойлова О.В., Голодников И.А., Багрий В.А. // III Инновационный Петербургский Форум. – С-Петербург, 2020. - Трансляционная медицина. – 2020. – Приложение № 2. – С. 43 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

9. Голодников И.А. Характеристика структуры и функции левого желудочка сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Голодников И.А., Андрусак А.Ю., Аршавская И.А. // Материалы 82-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2020. – С. 121-122 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

10. Ремоделирование левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / Багрий А.Э., Кардашевская Л.И., Рыбалко Г.С., Михайличенко Е.С., Супрун Е.В., Березова Е.В., Деревянко Н.Я., Грицкевич О.С., Голодников И.А. // Сборник тезисов VIII Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2021. – С. 375 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

11. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2 типа / Багрий А.Э., Кардашевская Л.И., Михайличенко Е.С., Супрун Е.В., Березова Е.В., Андрусак А.Ю., Голодников И.А., Шверова О.И. // Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике». – М.: 2021. – С. 14 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов инструментальных исследований, сформулированы выводы*).

12. Применение вазодилатирующих β -адренергических блокаторов у постинфарктных больных с ХСН и сахарным диабетом 2 типа / Щукина Е.В., Михайличенко Е.С., Багрий В.А., Голодников И.А., Громенков В.Д., Супрун Е.В., Березова Е.В. // Тезисы конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». – Кардиология. – 2021. – Т.61, № 2. – С. 146-147 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

13. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / Голодников И. А., Михайличенко Е. С., Андрусак А.Ю., Багрий В.А. // Материалы Форума молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях». – Москва, 2022. – Российский кардиологический журнал. – №27 (S7). – С. 39-40 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

14. Вазодилатирующие β -адреноблокаторы у больных с сахарным диабетом 2 типа и стабильной стенокардией / Михайличенко Е. С., Приколода А. В., Багрий В. А., Голодников И.А., Андрусак А.Ю. // Материалы 23-его Конгресса Российского общества Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 15-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология» и VIII-ей Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Саранск, 2022. – Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27(S6). – С. 22 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

15. Использование ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа / Приколота А.В., Багрий В.А., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. Кардиологический Форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы». – Нижний Новгород, 2022. – С. 43-44 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

16. Оптимизация антиангинальной терапии у больных с ИБС и СД 2 / Багрий В.А., Михайличенко Е.С., Приколота А.В., Голодников И.А. // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием Кардиологический Форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы». – Нижний Новгород, 2022. – С. 9 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

17. Михайличенко Е.С. Антиангинальная эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2-го типа / Михайличенко Е.С., Багрий В.А., Голодников И.А. // Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»; XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»; XXI семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» /Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. – С. 50 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, статистическая обработка результатов исследования).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	диастолическое артериальное давление
ОСА	общая сонная артерия
ПА	плечевая артерия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	реактивная гиперемия
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
НbA1C	гликозилированный гемоглобин
χ^2	критерий Хи-квадрат