

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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович

Донецк, 2022

СОДЕРЖАНИЕ	стр.
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы).....	12
1.1. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН и СД 2 типа.....	15
1.2. Общие подходы к лечению больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа	24
1.3. Место препаратов, блокирующих РААС, при ХСН в сочетании с СД 2 типа.....	30
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	40
2.1 Методы исследования	40
2.2 Характеристика больных	50
ГЛАВА 3. Особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы при ХСН в сочетании с СД 2 типа.....	62
ГЛАВА 4. Провоспалительные, протромботические и профибротические биомаркеры при ХСН и СД 2 типа	83
ГЛАВА 5. Лечебные подходы, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у больных с различными вариантами ХСН в сочетании с СД 2 типа	98
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	127
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	172

ВВЕДЕНИЕ

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 [1; 52; 54; 65; 93; 132; 135]. Многочисленные эпидемиологические исследования устойчиво демонстрируют тесную взаимосвязь ХСН и СД 2 типа [52; 84; 87; 132; 191; 222]. Среди больных с ХСН, по разным данным, СД 2 типа представлен в 10-47% случаев, а инсулинорезистентность имеет место примерно в 60% наблюдений [63; 102; 227]. 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 [4; 131; 141]. При СД 2 типа высока распространенность нарушений диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) – до 70%, гипертрофии ЛЖ – до 60%, систолической дисфункции ЛЖ – до 25% [84; 111; 150]. 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% [132; 227]. 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 [1; 4; 54; 135; 150]. 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 [29; 32; 107; 156; 184]. 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 [52; 132; 150]. Патофизиологическая общность ХСН и СД 2 типа неминуемо вытекает из их тесной эпидемиологической взаимосвязи [84; 87; 132; 222]. 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 [52; 84; 87; 132; 134; 179; 202]. 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» [79; 150; 170]. 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 [1; 54; 132; 135; 150]. 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 [1; 26; 52; 53; 192; 204]. Использование этих лекарственных средств позволяет существенно улучшить прогноз у лиц с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в сочетании с СД 2 типа [31; 33]. Среди блокаторов РААС за последние годы появился новый лечебный подход – комбинированная нейрогуморальная блокада с использованием АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора, 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 [36; 38; 88; 127; 151; 210].

Степень разработанности темы

Несмотря на убедительные успехи, достигнутые за прошедшие 10 лет в изучении проблемы сочетания ХСН и СД 2 типа, многие ее аспекты требуют продолжения исследований [52; 153; 156; 158]. 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 [2; 12; 16]. У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ блокаторы РААС признаны базисными и присутствуют во всех отечественных и международных рекомендациях по этому вопросу [26; 63; 94; 132]. 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.) [26; 63; 94; 132]. 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 [65; 195].

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.

Связь работы с научными программами, планами и темами.

Диссертационная работа является составной частью совместной научно-исследовательской работы №УН21.02.10 кафедр внутренних болезней N1 и N2, терапии ФИПО им. А.И. Дядыка, хирургии ФИПО, офтальмологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика». Автор является исполнителем данной темы.

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 гипертрофии ЛЖ, его диастолической и систолической дисфункции, дилатацию ЛЖ и левого предсердия (ЛП), изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, 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 (Вч-СРБ), альдостерон, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (И)-6, антиген фактора Виллебранда (Ag-vWF) 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 иНГЛТ-2 дапаглифлозином.

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

Научная новизна исследования. 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.

Методология и методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления, 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.

Основные 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); 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 (ДКБ ст. Донецк), эндокринологического и кардиологического отделений Центральной городской клинической больницы №3 города Донецка (ЦГКБ №3 г. Донецк), а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1, внутренних болезней №2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из которых: 1 глава в монографии, 12 тезисов в сборниках конференций, а также 4 статьи 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.

ГЛАВА 1

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [62; 63; 64; 87; 93; 131; 135; 231]. Несмотря на постоянное совершенствование лечебных подходов, 3-хлетняя выживаемость больных с ХСН не превышает 50% [62; 63; 64; 87; 131; 135; 231]. Сахарный диабет (СД), обычно 2 типа, нередко сочетается с ХСН и рассматривается как независимый фактор риска ее формирования и неблагоприятного течения [1; 43; 63; 101; 141; 143; 164]. ХСН и СД 2 типа взаимно отягощают течение друг друга [1; 53; 54; 65; 87; 93; 102; 191]. С одной стороны, наличие диабета ассоциировано с более высокой (примерно в 2 раза) частотой декомпенсаций сердечной недостаточности и более высокой сердечно-сосудистой смертностью [43; 101; 102; 135; 143; 191; 208; 216]. С другой стороны, течение диабета у больных с ХСН нередко отличается худшим контролем гликемии [21; 65; 135; 141; 143; 171; 191; 214] и более высокой частотой микро- и макрососудистых осложнений диабета, в сравнении с лицами с СД, но без ХСН [52; 65; 87; 93; 111; 135; 142; 205]. Проблема сочетания ХСН и СД 2 типа приобрела настолько высокую актуальность, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций и по ХСН и по СД, в 2019 г были опубликованы особые Рекомендации по сочетанию ХСН и СД 2 типа, предложенные экспертами American Heart Association и Heart Failure Society of America [227]. В 2021г. на этой основе была принята и новая редакция общих Рекомендаций по лечению ХСН с

низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка [94].

Среди причин ХСН у больных с СД 2 типа наиболее часто, наряду с собственно диабетом (как самостоятельным важным критерием сердечно-сосудистого риска) представлены артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС); определенную роль играют и иные факторы, такие как возраст, клапанные пороки, кардиомиопатии, включая алкогольную и др. [1; 53; 64; 93; 141; 164; 191; 208].

В развитии ХСН при СД 2 типа ключевую стимулирующую роль отводят присущим диабету изменениям, включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию и накопление конечных продуктов гликирования [1; 7; 54; 65; 93; 142; 164; 171]. Воздействие этих факторов определяет формирование трех основных патофизиологических механизмов:

Во-первых, это ускоренное атеросклеротическое поражение коронарных артерий вследствие усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирования процессов воспаления, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, создания высокоатерогенного варианта дислипидемии [58; 69; 93; 150; 155; 160] с повышенным риском ишемии миокарда из-за повышения уязвимости атеросклеротических бляшек [58; 93; 150; 208], развитием инфаркта миокарда [58; 93; 170; 221], постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) с последующим каскадом нарушений, приводящих к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [19; 93; 155; 196; 208; 221]. Комплекс этих нарушений составляет так называемую «ишемическую кардиомиопатию» [34; 53; 58; 60].

Во-вторых, это повышенная предрасположенность к развитию гипертрофии ЛЖ и усилению процессов фиброобразования его миокарда, что приводит к увеличению жесткости миокарда, нарушению процессов расслабления и нарастанию диастолических нарушений ЛЖ [17; 53; 150; 155; 170; 208]; в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при этом важную роль играют нарушения гомеостаза кальция и дисфункция саркоплазматического

ретикулума внутри миокардиоцитов, а также активация под действием гипергликемии локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с гиперпродукцией ангиотензина II и альдостерона, что в свою очередь дополнительно стимулирует развитие гипертрофии и фиброзирования миокарда [43; 54; 65; 70; 78; 109; 163; 208].

В третьих, это создание условий для нарушения энергетического баланса миокардиоцитов вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот, с аккумуляцией липидов в этих клетках, формированием липотоксичности, усилением апоптоза миокардиоцитов и, в конечном итоге, развитием нарушения систолической функции ЛЖ [7; 54; 65; 150; 155; 170; 189]; в числе важных факторов, способствующих формированию систолических нарушений ЛЖ при СД 2 типа также приводят увеличение образования активных кислородных радикалов в митохондриях (митохондриальная дисфункция), нарушения внутриклеточного баланса кальция, усиление процессов воспаления и апоптоза [23; 34; 65; 68; 74; 109; 171].

Комплекс перечисленных выше изменений составляет процессы, объединяемые общим термином «диабетическая кардиомиопатия» [52; 57; 60; 150; 155; 170; 228]. Это обозначение предложено еще в 1972г; под ним сейчас подразумевают наличие у больного с СД 2 типа диастолической и/или систолической дисфункции ЛЖ при отсутствии иных, кроме диабета, явных причин для развития этих нарушений, включая ИБС, АГ и клапанные пороки [57; 65; 150; 155; 170; 228]. Термины «ишемическая кардиомиопатия» и «диабетическая кардиомиопатия» в литературе в бóльшей степени используются как патофизиологические, а не клинические понятия; они признаются полезными для более четкого понимания механизмов развития ХСН при СД 2 типа [53; 57; 65]. Вполне понятно, что на практике их разграничение обычно весьма затруднительно; у каждого конкретного больного с СД 2 типа и ХСН они, более вероятно, сосуществуют, при этом

относительная весомость каждой из них широко варьирует [53; 150; 155; 170].

Клинические проявления ХСН у больных с СД 2 типа существенно не отличаются по спектру от таковых у лиц с ХСН без диабета [7; 54; 87; 141]; однако они могут чаще иметь атипичный / стертый характер жалоб; нередко представлены в сочетании с иными разнообразными клиническими особенностями, присущими осложнениям диабета (нефропатия, ретинопатия и др. [24; 65; 110; 174; 205; 222]); течение ХСН у таких лиц демонстрирует тенденцию к более частому развитию декомпенсации с нарастанием проявлений застоя в малом и большом круге кровообращения [1; 21; 29; 32; 45; 107].

ХСН в отечественной практике классифицируют по стадиям, функциональным классам и вариантам [26; 63]. ХСН с низкой ФВ ЛЖ составляет около 50% всех случаев ХСН, остальные 50% приходятся на долю ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ [12; 18; 26; 62; 131; 215]. Приблизительно о таком же соотношении этих вариантов сообщают и для лиц с ХСН в сочетании с СД 2 типа [54; 65; 131; 215].

1.1 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН и СД 2 типа.

Гиперактивность РААС является одним из краеугольных камней развития и прогрессирования целого ряда заболеваний внутренних органов, включая АГ, ИБС, ХСН и диабет [49; 52; 78; 79; 93]. Несмотря на длительное и многостороннее изучение вопросов связи компонентов РААС с прогнозом и лечебной тактикой при ХСН и СД 2 типа, многие аспекты этой проблемы продолжают оставаться дискуссионными [52; 65; 79; 228]. Недостаточно ясны особенности активации РААС при ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ, требуют дальнейшего изучения связи РААС с различными провоспалительными и протромботическими факторами, а также с

биомаркерами неблагоприятного прогноза при ХСН и СД 2 типа [2; 12; 179; 228; 230].

В начале остановимся на рассмотрении современных представлений о структуре и функционировании РААС. Это каскадная система, в которой под действием ферментов (ренина и ангиотензин-превращающего фермента – АПФ) происходит преобразование сначала ангиотензиногена в ангиотензин I, а затем ангиотензина I в ангиотензин II, являющийся основным эффекторным гормоном РААС [28; 49; 61; 78; 79; 202; 230]. Ангиотензин II стимулирует вазоконстрикцию, оказывает рост-модулирующие эффекты в сосудистой стенке, миокарде и других тканях, стимулирует накопление в тканях альдостерона [5; 61; 79; 203]. Последний, воздействуя на рецепторы к нему (в т. ч. расположенные внутриклеточно), способствует задержке натрия и воды, индуцирует развитие фибротических процессов различных органах [5; 14; 28; 61; 79]. Необходимо отметить, что за последние годы представления о РААС как о довольно простой, линейной и состоящей всего из нескольких компонентов системе существенно расширились [28; 49; 61; 78; 203]. Было показано, что как и в иных системах организма (коагуляционной, иммунной и др.), в РААС присутствуют сложные взаимно противодействующие друг другу и дублирующие («подстраховывающие») каскады биологически-активных веществ; имеются многоступенчатые группы последовательно активирующихся внутриклеточных субстанций [49; 61; 78; 79; 202]. Это обеспечивает надежную защиту системы от «поломок» на различных ее уровнях [49; 61; 78; 79; 202]. С другой стороны, это создает возможность для «противодействия» системы предпринимаемым попыткам фармакологических вмешательств [61; 78; 202].

В структуру РААС за последнее время добавлено несколько важных компонентов, которые уже являются или могут быть потенциальной целью для терапевтического воздействия, в т. ч. при ХСН и СД 2 типа [53; 202; 203]. К ним относят: проренин и рецепторы проренина / ренина; дополнительные к АПФ ферментные системы, участвующие в образовании ангиотензина II

(катепсин, тонины, трипсин, калликреин); взаимодействие РААС с системами брадикинина (калликреин-кининовой) и оксида азота (выполняющими в организме вазодилатирующую и вазопротекторную роль); контр-регуляторная вазопротекторная ось АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas-рецептор; 4 типа рецепторов ангиотензина II; малоактивные продукты ферментного расщепления ангиотензина II – ангиотензины III и IV [49; 53; 61; 78; 79; 201; 203]. В настоящее время в литературе активно обсуждается роль таких патофизиологических особенностей РААС и ее взаимодействия с препаратами, как обилие возможностей для образования ангиотензина II без участия АПФ; ведущая роль рецепторов 1 типа (AT1-R) в реализации тканевых эффектов ангиотензина II; возможность активации этих рецепторов не только под влиянием ангиотензина II, но и при воздействии механического стресса; возможность их спонтанной активации; способность некоторых сартанов, являющихся «обратными агонистами» РААС, подавлять как ангиотензин II – зависимую, так и ангиотензин II – независимую активацию рецепторов AT1-R; способность сартанов активировать кардиопротекторную ось РААС – АПФ2 / ангиотензин-(1-7) / Mas-рецептор [53; 61; 78; 79; 201; 202; 230].

Важным достижением клинической медицины можно считать внедрение в практику применения сочетанного блокатора AT1-R и ингибитора нейтральной эндопептидазы (валсартан / сакубитрил), в перспективе можно ожидать дополнительного расширения использования подобных препаратов [3; 38; 88; 151; 195]. Некоторые подходы, которые сейчас активно изучаются, но пока не достигли этапа применения в клинической практике, включают сочетанные блокаторы AT1-R и стимуляторы системы β -аррестина [89; 92]; сочетанные блокаторы AT1-R и блокаторы A-рецептора эндотелина [130]; сочетанные блокаторы AT1-R и стимуляторы высвобождения оксида азота [104; 177; 183]; агонисты и антагонисты рецепторов ангиотензина II 2 типа [134]; аналоги ангиотензина-(1-7) [105; 185]; блокаторы мозговой РААС – центрально-действующей аминопептидазы А [78; 217].

Активации каскада РААС отводят ключевое место во многофакторном патогенезе макрососудистых (ИБС, цереброваскулярные и периферические атеросклеротические сосудистые нарушения [9; 24; 28; 69; 160; 174; 204]) и микрососудистых поражений, ассоциированных с СД 2 типа (включая нефропатию, особенно, с развитием микроальбуминурии, протеинурии, а также и ретинопатию, и нейропатию [9; 10; 85; 129; 225; 228]). Системные и локальные эффекты ренина, ангиотензина II и альдостерона реализуются в развитии таких важных в становлении и прогрессировании этих состояний процессов, как дисфункция эндотелия [69; 70; 93; 202], пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток [79; 201; 204], стимуляция образования провоспалительных и протромботических цитокинов [46; 133; 139], ускорение атеросклеротического поражения [85; 134; 230; 204]. К важным следствиям гиперактивности РААС в почках относят нарушение ауторегуляции интрагломерулярного давления с его повышением и формированием гломерулярной гиперfiltrации, пролиферацию и гипертрофию мезангиальных клеток [93; 174; 222], дефекты структуры и функции подоцитов [93; 110], повышение оксидативного стресса [189; 202; 230], гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [91; 93; 110; 207], задержку натрия и воды, усиление инсулинорезистентности [93; 222]. Важным аргументом в пользу фундаментальной роли РААС при СД 2 типа является тот факт, что блокирование ее активности во многих крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) демонстрировало благоприятные эффекты на общую смертность, почечный и сердечно-сосудистый прогноз при диабете [1; 52; 53; 91; 113; 138].

Ведущими факторами, обуславливающими изменения активности РААС при ХСН, считают активацию симпатической нервной системы, а также вызванное изменениями центральной (снижение сердечного выброса) и периферической (вазоконстрикция) гемодинамики увеличение стимуляции барорецепторов афферентных артериол почек и *macula densa* [28; 48; 134; 228]. Наряду с перечисленными причинами определенную роль в активации

РААС могут играть нарушения баланса внутрипочечных простагландинов и увеличение локального образования аденозина вследствие периферической вазоконстрикции [15; 48; 201; 230]. Важным фактором может также явиться нарушение при ХСН механизмов обратной связи, обеспечивающих в норме снижение продукции ренина при возрастании уровней ангиотензина II [5; 78; 203].

Основные циркуляторные эффекты активации РААС, выявляемые при ХСН — увеличение активности ренина и повышение концентрации ангиотензина II в плазме, складываются из периферической артериальной и венозной вазоконстрикции, почечной вазоконстрикции и повышения сократимости миокарда [15; 26; 28; 134; 208]. Системная вазоконстрикция обуславливает увеличение пред- и постнагрузки с возрастанием систолического и диастолического напряжения стенок ЛЖ и развитием дефицита кислорода и энергии в миокарде [134; 201; 228]. Дополнительными важными факторами участия ангиотензина II в развитии ХСН являются его трофическое (стимулирующее развитие гипертрофии) и токсическое воздействие на миокард [53; 134; 201]. Стимулированное ангиотензином II увеличение функции фибробластов миокарда приводит к нарастанию его жесткости и ухудшению параметров диастолической функции [19; 78; 134; 201]. Важное значение в реализации неблагоприятных эффектов ангиотензина II при ХСН придается его влияниям, стимулирующим активность симпатической нервной системы [134; 138; 148; 202; 230]. Увеличение продукции ангиотензина II способствует задержке натрия и воды в почках вследствие различных механизмов, среди которых основными являются почечная вазоконстрикция, гиперсекреция альдостерона в коре надпочечников и неосмотическое освобождение вазопрессина [28; 78; 134].

В течение последних двух десятилетий сформировались представления о важной роли альдостерона в процессах фиброзировании миокарда и его ремоделировании у больных с ИБС и с ХСН [14; 26; 76; 78; 148]. Были установлены и достаточно подробно изучены рост-стимулирующие эффекты

альдостерона на фибробласты, вызывающие их пролиферацию и увеличивающие темпы образования коллагена [14; 74; 128; 147; 148]. Представлены данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркуляции происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования, включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные — в предсердиях и желудочках, и другие интраорганные [16; 53; 67; 76]. Перечисленные эффекты альдостерона реализуются через его действие на внутриклеточные рецепторы — специализированные протеиновые структуры, расположенные в цитозоле клеток дистальных извитых канальцев нефрона, фибробластах и, возможно, некоторых других [67; 73; 76; 201]. Образовавшийся комплекс транспортируется в ядро клетки, связывается со специфическими участками ДНК и, таким образом, регулирует различные функции клеток: синтез структур, формирующих трансмембранные натриевые каналы, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азу}$, $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-АТФ-азу}$, синтез коллагена [73; 74; 78; 128; 201]. Показано, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека [14; 148; 162; 176]. Альдостерон увеличивает экспрессию мессенджерной РНК АПФ в миокардиоцитах, определяя локальное образование ангиотензина II в миокарде [76; 78; 148; 201]. Представлены данные о том, что альдостерон образуется в сердце человека; что его продукция увеличена у лиц с ХСН; что уровни альдостерона тесно коррелируют с уровнями проколлагена III типа – лабораторного показателя выраженности фиброобразования [34; 73; 76]. У постинфарктных больных, особенно при развитии ХСН, концентрации альдостерона в плазме значительно возрастают, они могут более чем в 20 раз превосходить его уровни у здоровых лиц [73; 147; 230]. Повышение концентрации альдостерона в плазме при этом является вариантом «вторичного гиперальдостеронизма» [147; 148; 230]. Его развитие связывают с двумя

основными причинами. Первая состоит в увеличении образования альдостерона вследствие избыточного стимулирующего влияния более высоких концентраций ангиотензина II на рецепторы I типа к нему в *zona glomerulosa* надпочечников и в структурах сосудистой стенки [147; 148; 230]. Вторая причина — уменьшение печеночного клиренса альдостерона из-за снижения перфузии печени и, возможно, также других, пока недостаточно установленных механизмов [147; 148; 230].

Альдостерону отводится важное место в развитии и прогрессировании ремоделирования ЛЖ, а также ХСН [26; 43; 63; 65; 73; 162]. Повышенные концентрации альдостерона способствуют задержке натрия и воды с развитием отеков, увеличению потерь калия и магния, повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, нарушению барорецепторной функции, усугублению дисфункции эндотелия, увеличению вазомоторной реактивности и оксидативного стресса [147; 148; 186; 189]. Кроме того, «вторичный гиперальдостеронизм» является важным фактором, способствующим периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [147; 148; 162; 194; 225].

Целый ряд эффектов РААС, как и других каскадных систем организма, реализуется в том числе и через воздействие на системы цитокинов [46; 47; 78; 97; 133; 139]. Ряд из них в настоящее время активно используется в качестве биомаркеров для улучшения прогнозирования различных заболеваний и повышения качества их лечения [46; 47; 78; 97; 133; 139]. Термином «цитокины» обозначаются гормоноподобные гуморальные факторы, продуцируемые и секретируемые различными типами клеток (макрофагами, лимфоцитами, базофилами и др.) в ходе иммунного и воспалительного ответа [46; 76; 133; 139]. Эти факторы обычно действуют на коротких расстояниях, влияя на функцию как клеток, которые их

продуцировали (так называемые аутокринные эффекты), так и других клеток в ближайшем окружении (так называемые паракринные эффекты) [47; 133; 139; 152]. Некоторые из цитокинов также могут оказывать системные эффекты, т. е. действовать на уровне всего организма [46; 133; 139; 152]. Влияние цитокинов на иммунный и воспалительный ответ разнообразно: часть из них усиливает процессы воспаления («провоспалительные» цитокины, например, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (И-6)); другие — супрессируют эти процессы («противовоспалительные» цитокины, например, И-10) [133; 139; 152]. Некоторые из цитокинов формируют каскадные интерактивные сети, взаимно регулирующие активность друг друга, а также рост, дифференцировку и эффекторные функции соответствующих клеток [133; 139]. В течение последних двух десятилетий были предприняты активные исследования для установления места цитокинов в развитии ХСН и СД 2 типа [46; 47; 139]. Были представлены данные о существенном увеличении концентраций провоспалительных цитокинов (TNF- α , И-1, И-6, И-18, хемокинов -СС- и -СХС-, «молекул адгезии») в плазме и сыворотке крови лиц как с ХСН, так и с диабетом, без соответствующего возрастания уровней противовоспалительных цитокинов (И-10), что, по мнению многих исследователей, свидетельствует о наличии хронического системного воспалительного ответа у таких больных [46; 139; 202]. Показано также увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов в циркулирующих лимфоцитах и моноцитах, а также в ткани миокарда при этих состояниях [46; 139]. Примечательно, что степень увеличения уровней TNF- α и И-6 соответствует степени тяжести ХСН и СД 2 типа и даже может являться одним из маркеров прогноза [46; 54; 90; 152]. Так, при субанализе пациентов из исследования SOLVD [136] отмечено, что лица с уровнями TNF- α в плазме < 6,5 нг/л имели меньший риск смерти по сравнению с больными, у которых было более высокое содержание TNF- α . В субисследовании VEST [206] (в котором у 1200 больных с тяжелой ХСН оценивалась эффективность

негликозидного инотропного препарата веснаринона) уровни TNF- α , И-6 и растворимых TNF- α -рецепторов явились независимыми факторами неблагоприятного прогноза [93; 206; 224]. Среди биомаркеров прогноза при ХСН, СД 2 типа и ряде других состояний, активно обсуждается роль и других биомаркеров, включая С-реактивный белок, фактор Виллебранда, цистатин С, сосудистые эндотелиальные факторы роста и др. [1; 65; 90; 224; 227]. Многие вопросы взаимосвязи этих биомаркеров с активацией РААС, а также с прогнозированием течения заболеваний и с выбором лечебной тактики остаются недостаточно изученными. Некоторые из биомаркеров уже прочно вошли в действующие рекомендации по различным патологическим состояниям (примеры – мозговой натрийуретический пептид при ХСН, тропонины при инфаркте миокарда, цистатин С при поражениях почек), место других продолжает дискутироваться и требует дальнейшего изучения [26; 63; 90; 94; 132; 227].

Недостаточно изучен генез увеличения уровней провоспалительных цитокинов при ХСН и СД 2 типа [46; 47; 90; 139]. В качестве одного из ведущих факторов, стимулирующих и поддерживающих воспалительный ответ при этих состояниях, рассматривается хроническая инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* и вирусами *Coxsackie B* (продемонстрирована роль этих микроорганизмов в развитии некоторых форм идиопатической дилатационной кардиомиопатии, в патогенезе атеросклеротических поражений, в т. ч. при диабете) [47; 218]. Определенную роль в повышении уровней провоспалительных цитокинов может играть избыточная экспозиция бактериальных липополисахаридов и/или эндотоксинов — возможно, вследствие увеличения их поступления из желудочно-кишечного тракта) [46; 133; 139]. Среди других факторов, стимулирующих воспалительный ответ при ХСН и СД 2 типа, рассматриваются механическая перегрузка клеток эндотелия сосудов, дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, гипоксия и ишемия миокарда, повышение уровней окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности и другие

факторы [17; 23; 46; 65; 90; 141]. Патофизиологическая значимость провоспалительных цитокинов при ХСН и СД 2 типа является предметом интенсивного изучения. Наиболее исследованной является роль TNF- α [47; 139; 218]. TNF- α и в меньшей степени интерлейкин-1 могут оказывать неблагоприятное влияние на трансмембранные потоки ионов кальция в миокардиоцитах, нарушать функцию β -адренергических рецепторов, что опосредует их отрицательные инотропные эффекты [47; 136; 189; 206; 221]. Показано, что TNF- α оказывает негативные эффекты на регуляцию активности матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что усиливает процессы ремоделирования миокарда [47; 136; 189; 206; 227]. Наконец, TNF- α способствует апоптозу миокардиоцитов [206]. Важную роль отводят этому цитокину и в развитии дисфункции эндотелия при диабете и нередко сопутствующем ему ожирении; показано его взаимосвязь с повышенной инсулинорезистентностью, гипергликемией, гиперинсулинемией, нарушениям РААС, калликреин-кининовой и других систем, с формированием дефектов продукции оксида азота, провоспалительных и протромботических влияний, повышением уровней свободных жирных кислот при СД 2 типа [46; 133; 139; 206].

Патофизиологическая роль представителей семейства цитокинов из группы II-6 (LIF, CT-1) менее ясна; предполагается, что они играют роль в развитии процессов гипертрофии миокарда [139]. Эти и другие цитокины (II-18, хемокины -СС- и -СХС-), вероятно, также участвуют в процессах ремоделирования ЛЖ, развитии его дилатации, снижении сократимости миокарда [46; 139; 152].

1.2 Общие подходы к лечению больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа.

В лечении больных с ХСН при СД независимо от уровня ФВ ЛЖ важное место отводят стандартным изменениям образа жизни, необходимым при диабете [1; 4; 65; 87; 102; 213; 227]; соблюдению рекомендаций по самоконтролю при ХСН [11; 26; 63; 132]; лечению сопутствующих состояний

[54; 153; 227]; регулярному контролю гликемии с поддержанием гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на целевых уровнях за счет адекватного применения сахароснижающих препаратов [1; 4; 55; 87; 102; 137; 227].

Необходимым компонентом лечебной тактики у обсуждаемой категории больных является адекватный контроль гликемии [1; 4; 52; 137; 156; 209; 219; 227]. При этом уровни HbA_{1c} 6,5-7,0% считаются пригодными в качестве целевых преимущественно для тех больных с СД 2 типа и ХСН, которые имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, и не имеют значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии [4; 52; 55; 87; 137; 227]. Величины HbA_{1c} 7,0-8,0% больше подходят для старшей категории лиц с СД 2 типа, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни, с наличием микро- и макро-сосудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; именно эти значения HbA_{1c} эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства больных с СД 2 типа и ХСН [4; 52; 55; 102; 137; 227]. Уровни HbA_{1c} 8,0-8,5% могут быть признаны в качестве целевых для относительно небольшой категории наиболее тяжелых больных с СД 2 типа, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макро-сосудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной недостаточности или ХСН, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения) [4; 52; 55; 65; 85; 109; 227].

При обсуждении вопроса о выборе сахароснижающих препаратов для лиц с СД 2 типа и ХСН с низкой ФВ ЛЖ, отметим сохранение первенствующей позиции метформина [158; 172; 173; 209; 213; 219] и существенное расширение применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (которые заняли место улучшающих прогноз препаратов при

ХСН, независимо от наличия или отсутствия диабета) [1; 27; 31; 33; 36; 44; 101; 116].

Лица с клиническими проявлениями ХСН при низкой (<40%) ФВ ЛЖ составляют, по различным сообщениям, около 50% среди общего количества больных с ХСН [18; 63; 108; 132; 196; 215]; некоторые крупные регистры и эпидемиологические исследования приводят более значительный разброс доли этой в группы в структуре ХСН – цифры варьируют от 40% до 65% [87; 180; 215]. Этот контингент лиц составляют преимущественно больные, имеющие либо ИБС, либо дилатационную кардиомиопатию [18; 26; 63; 94]. Большинство из них имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, в ряде случаев – повторный [27; 65; 132; 180]. Прогноз у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ большинством экспертов считается близким к таковому при ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ [65; 96; 108; 180]. В то же время, ряд специалистов указывает на то, что при низкой ФВ темп нарастания симптоматики ХСН, а также риск развития декомпенсации и смертность являются более высокими, чем при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [63; 87; 132]. Столь же разноречивы и мнения об особенностях прогноза при разных уровнях ФВ ЛЖ и для лиц, имеющих сочетание ХСН и СД 2 типа [96; 108; 132; 190; 227].

При ХСН с низкой ФВ ЛЖ имеются данные огромного массива крупных РКИ, являющихся базой для выбора лечебных подходов, улучшающих сердечно-сосудистый прогноз у этой категории больных [26; 63; 65; 87; 113; 140; 187]. Все эти исследования включали репрезентативные группы больных с СД 2 типа (от 25 до 45%), ввиду чего стандартные рекомендации по назначению таких препаратов в полной мере касаются и лиц с диабетом [94; 140; 159; 227]. К подходам, снижающим сердечно-сосудистый риск при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, относят: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) / сартаны / ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ) [3; 26; 56; 63; 187; 192]; β -адреноблокаторы (β -АБ) [26; 56; 63; 65]; антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [50; 56;

181; 194]; выбор среди сахароснижающих препаратов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2, улучшающих сердечно-сосудистый прогноз при ХСН (причем не только у лиц с СД, но и без диабета) [27; 31; 36; 44; 101; 116]; ивабрадин [63; 122; 227]; антитромботические препараты [1; 63; 71; 81; 82]; кардиоресинхронизацию [63; 103; 146; 188]; имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [26; 56; 63; 83; 103]. Широко применяются, хотя и не имеют прямых доказательств положительного влияния на прогноз, диуретики [13; 30; 56; 63; 192], несколько реже – сердечные гликозиды [35; 56; 63; 112; 192]; еще реже по строгим показаниям используются хирургические методы коррекции митральной недостаточности [25; 59]. Отдельную группу подходов в лечении таких больных составляют те, которые применяются при декомпенсации ХСН [175; 184].

У лиц с ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ добротная «доказательная база» по выбору лечебных программ, которые бы улучшали прогноз, пока отсутствует [2; 12; 18; 22; 66; 80; 106; 157]. Несмотря на значительное количество проведенных к настоящему моменту РКИ с участием этой категории больных, пока не установлено такого лечебного подхода, который был бы способен уменьшать количество случаев декомпенсации и смертность [105; 106; 125; 132; 140; 229]. В этой связи Рекомендации по лечению этих лиц предусматривают использование всего двух основных принципов: во-первых, настойчивое лечение состояний, которые могут ухудшать диастолические свойства ЛЖ (АГ, СД, ИБС, фибрилляция предсердий и др.) [22; 63; 65; 132; 159; 229] и во-вторых, при наличии признаков перегрузки объемом – осторожное использование небольших доз диуретиков [11; 30; 132].

Больные, имеющие клинические проявления ХСН и уровни ФВ ЛЖ 40-49% и $\geq 50\%$, составляют не менее половины среди лиц с ХСН [63; 66; 80; 84; 132; 144; 212]. Они обычно старше, их симптоматика достаточно отчетливо выражена; прогноз считается несколько менее неблагоприятным, чем при ХСН с низкой ФВ ЛЖ; в структуре причин смерти высока доля не-

кардиальных [18; 22; 45; 66; 96; 145; 212]. Эту категорию составляют преимущественно пожилые люди с АГ, СД, хронической ИБС (возможно и без перенесенного инфаркта миокарда), нередко в сочетании с другими коморбидными состояниями – хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек, анемиями, дефицитом железа и др. [18; 22; 40; 66; 80; 132; 144]. Также в эту группу входят лица с выраженной гипертрофией ЛЖ (например, с тяжелым стенозом устья аорты) [26; 65; 66; 80; 84]. Во всех этих случаях из-за фибротических процессов в миокарде ЛЖ и его гипертрофии нарушена способность камеры ЛЖ к расслаблению во время диастолы [18; 66; 80; 144; 145; 186].

Развивающаяся диастолическая дисфункция ЛЖ препятствует наполнению ЛЖ, это снижает сердечный выброс и приводит к появлению симптомов ХСН при не сниженной ФВ ЛЖ [18; 63; 111; 161; 186].

Несмотря на все усилия и проведение многих крупных исследований, пока для таких больных пока не найдено лечебных подходов, которые бы явно улучшали сердечно-сосудистый прогноз [22; 45; 56; 125; 132]. Определенный оптимизм могут внушать предварительные данные о благоприятных эффектах на диастолические свойства ЛЖ от применения ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (как у лиц с СД, так и без диабета) [31; 33; 36; 44; 87; 105; 116], однако эти данные требуют подтверждения в крупном РКИ (в настоящее время проводится EMPEROR-PRESERVED с эмпаглифлозином [86; 117; 118; 119]).

В лечении этих больных сейчас используют 2 основных подхода. Первый из них – лечение тех состояний, которые могли привести к развитию диастолической дисфункции ЛЖ и симптомов ХСН, либо усугубляют их (т.е. лечение АГ, СД, ИБС, контроль частоты сердечных сокращений / ритма при фибрилляции предсердий, протезирование клапана при аортальном стенозе, лечение хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии и др.) [11; 22; 45; 63; 114; 140; 144; 145]. Второй подход в лечении лиц ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ – это применение

диуретиков при задержке жидкости (с особой осторожностью, т. к. в условиях жесткого миокарда ЛЖ уменьшение венозного возврата при приеме высоких доз диуретиков может вызвать развитие гипотонии) [13; 30; 63; 140; 144]. Используют обычно сочетание петлевых диуретиков (фуросемид 20-40 мг/сут или торасемид 5-10 мг/сут) с калийсберегающими (спиронолактон – 25-75 мг/сут) [11; 26; 30; 45; 56; 63; 132].

Отдельно кратко коснемся особенностей лечебной тактики у лиц с декомпенсированной ХСН. Декомпенсация различной степени выраженности (от небольшой, с умеренным дополнительным ухудшением переносимости физической нагрузки и усилением периферических отеков, до выраженной и тяжелой, с формированием анасарки, развитием кардиальной астмы и отека легких, выраженной гипотонии, вплоть до кардиогенного шока) является одним из вариантов течения ХСН, развивается вследствие воздействия различных неблагоприятных кардиальных и экстракардиальных факторов, сопровождается ухудшением интракардиальной и системной гемодинамики и выраженным ухудшением прогноза [29; 32; 45; 63; 100; 107; 175].

Причины декомпенсации ХСН многообразны – острый коронарный синдром, гипертонический криз, эпизоды тахи- и брадиаритмий, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, интеркуррентные инфекции, неприверженность больного к немедикаментозным и медикаментозным рекомендациям и др. [26; 29; 32; 63; 100; 107; 175]. В числе факторов, способствующих развитию декомпенсации ХСН – и ухудшение контроля за гликемией при диабете [21; 29; 32; 107; 184; 227].

Лечебные кардиологические подходы при декомпенсации ХСН у больных с диабетом существенно не отличаются от таковых у лиц без СД (включая использование кислорода [98; 175], парентеральное применение диуретиков [13; 30; 65; 75], нитратов [182; 100], вазопрессоров [193; 100], антитромботиков [81; 82], препаратов с положительным инотропным действием [35; 112; 192], немедикаментозных подходов, таких как внутриаортальная баллонная контрпульсация [99]). По мере стабилизации

состояния больного необходимо возобновление плановой оптимальной пероральной терапии в полном объеме; делать это следует столь быстро, сколь возможно [26; 65; 175; 184].

Применительно к тактике назначения сахароснижающих препаратов в период декомпенсации ХСН подчеркнем доминирование препаратов инсулина [55; 121; 137; 211]. Метформин при тяжелых клинических проявлениях декомпенсации обычно рекомендуется отменять из-за риска лактат-ацидоза (после стабилизации ситуации его прием можно возобновить) [29; 32; 52; 65; 137; 153; 173]. Неприемлемо использование тиазолидиндионов и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4; в ряде случаев также целесообразна временная отмена препаратов агонистов рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 и сульфонилмочевины [29; 32; 52; 65; 137; 153; 158]. При использовании препаратов инсулина особое внимание следует обращать на меры по предупреждению развития эпизодов гипогликемии [32; 52; 55; 137; 227].

1.3 Место препаратов, блокирующих РААС, при ХСН в сочетании с СД 2 типа.

Препараты этих фармацевтических классов рассматриваются как один из «краеугольных камней» в лечении больных как ХСН с низкой ФВ ЛЖ, так и лиц с СД 2 типа [1; 52; 63; 94; 113; 132; 227]. И ингибиторы АПФ, и сартаны обладают мощной «доказательной базой» множества РКИ (SAVE [226], SOLVD [136], CONSENSUS II [167], ATLAS [178], AIRE [124], ELITE II [123], HEAAL [120], Val-HeFT [95], CHARM [115; 226]) улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ. Это касается лиц на всех этапах развития сердечной недостаточности, т.е. от бессимптомных форм до умеренной, выраженной, тяжелой и терминальной стадий, причем как ишемической, так и не-ишемической этиологии [63; 94; 132; 227]. От 1/4 до 1/3 от общего количества больных с ХСН, входивших в упомянутые выше РКИ, имели СД 2 типа, что, учитывая значительные их масштабы (сотни и тысячи участников в каждом) позволяет в полной мере

относить полученные результаты и к лицам с диабетом [113; 192]. Ингибиторы АПФ или сартаны при отсутствии противопоказаний (гипотония, гиперкалиемия, тяжелое снижение функции почек), в соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями, должны назначаться каждому больному с ХСН с низкой ФВ ЛЖ и СД для длительного постоянного приема [65; 94; 132; 227]. Подбор их дозы осуществляют путем титрования, начиная с минимальной (стартовой), при ее удвоении каждые 2 недели вплоть до достижения целевой или максимальной переносимой в пределах этой целевой дозы. Титрование должно быть осторожным (особенно у пожилых лиц), требует учета клинических особенностей больных, уровней артериального давления (АД), калия и креатинина крови [40; 63; 65; 143; 227].

Следует отметить, что относительно недавно конкуренцию ингибиторам АПФ / сартанам в лечении больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ составил родственный и новый, но отдельный класс препаратов – АРНИ [33; 65; 88; 104; 151; 192; 195]. Его позиция в современном лечении рассматриваемой категории больных (включая и лиц с СД) считается настолько прочной, что назначать ингибиторы АПФ / сартаны авторы соответствующих Рекомендаций последнего пересмотра советуют преимущественно тем больным, которые не могут получать АРНИ (например, по экономическим соображениям) [1; 69; 94; 132; 227]. Для АРНИ пока отсутствуют генерические формы, препарат достаточно новый, ввиду этих соображений он менее доступен [65].

АРНИ – транслитерация английской аббревиатуры ARNI (angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, т.е. «ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор») [38; 88; 151; 195; 223]. В отечественной аптечной сети имеется единственный представитель этого класса – комбинация представителя сартанов валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила (их сочетание в одной лекарственной форме обозначено производителем как надмолекулярный комплекс). Этот препарат для отечественной практики

лечения ХСН является достаточно новым и не вполне знакомым: хотя он используется уже более 5 лет, но широкому его распространению препятствует достаточно высокая стоимость [38; 65]. Сочетание валсартан / сакубитрил обладает рядом ценных эффектов у лиц с ХСН (включая улучшение параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, уменьшение клинических проявлений ХСН и улучшение прогноза), в том числе у лиц с СД (кроме уже перечисленных – благоприятные метаболические эффекты, снижение HbA_{1c}) [3; 33; 38; 88; 126; 195], ввиду чего считаем необходимым более подробно представить информацию о нем в настоящем разделе.

Хорошо известна первая составляющая обсуждаемой комбинации – представитель антагонистов рецепторов ангиотензина II типа 1 – валсартан [72; 166]. Он имеет подтвержденное положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, в т. ч. у пост-инфарктных больных и с лиц с ХСН (РКИ VALIANT [226], ValHe-FT [95]), входит с высоким уровнем доказательности (I / A) в соответствующие отечественные и зарубежные Рекомендации [26; 63; 94; 132].

Второй компонент этого сочетания, сакубитрил, является ингибитором неприлизина [33; 38; 88; 195]. Неприлизин (также обозначаемый как нейтральная эндопептидаза) представляет собой фермент, присутствующий в различных тканях организма, включая эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки сосудов, миокардиоциты, жировые клетки, β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы и другие [38; 88; 104; 195]. Он участвует в лизисе более 50 вазоактивных пептидов, в т. ч. натрийуретические пептиды, брадикинин, ангиотензин-(1-7), глюкагон, глюкагоно-подобный пептид-1, В-цепь инсулина, вазоактивный интестинальный пептид и прочие [88; 104; 192; 195]. Способность ингибиторов неприлизина повышать уровни этих вазоактивных пептидов с патофизиологической точки зрения выглядела привлекательно как потенциальный инструмент в лечении больных с ХСН, в т. ч. при наличии у

них СД [88; 195; 210]. Однако, первые представители этого класса (escadotril и candoxatril), а также двойной блокатор АПФ и неприлизина (омапатрилат) не были рекомендованы к клиническому применению ввиду проблем с переносимостью и недостаточной высокой эффективностью [88; 104]. Вместо них была предложена комбинация валсартан / сакубитрил (содержит эквимольные количества указанных веществ, причем сакубитрил является пролекарством и после приема в организме гидролизуется с переходом в активное вещество сакубитрилат) [88; 104; 192; 195; 223].

Этот комбинированный ингибитор рецепторов ангиотензина II типа 1 и ингибитор неприлизина (АРНИ) был разработан для одновременного блокирования двух механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании ХСН с низкой ФВ ЛЖ – активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшения чувствительности к натрийуретическим пептидам [38; 126; 151; 195; 210]. В крупном проспективном РКИ PARADIGM-HF (8442 больных с ХСН II-IV ФК, средний возраст – 64 года, средняя ФВ ЛЖ – 29%, из них пост-инфарктных – 43%, с СД 2 типа – 35%, продолжительность исследования в среднем – 27 месяцев) применение этого препарата в сравнении с эналаприлом (в добавление к оптимальной медикаментозной терапии) показало следующие впечатляющие благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз (все изменения – достоверны): снижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по поводу декомпенсации ХСН) – на 20%, $p < 0,001$; уменьшение общей смертности – на 16%, $p < 0,001$; снижение сердечно-сосудистой смертности – на 20%, $p < 0,001$; снижение числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – на 21%, $p < 0,001$; снижение риска развития внезапной смерти на 20%, $p < 0,01$; уменьшение клинических проявлений ХСН, $p = 0,001$ [88; 127]; важно также подчеркнуть удовлетворительную переносимость АРНИ: хотя частота гипотонии на фоне его приема оказалась выше, чем в группе эналаприла, однако количество случаев снижения функции почек и развития гиперкалиемии в группе

валсартана / сакубитрила было ниже, чем на фоне приема эналаприла; благоприятные эффекты АРНИ на прогноз и удовлетворительная его переносимость в этом РКИ в подгруппе лиц с СД оказались такими же, как и у больных без диабета [88; 127].

Дальнейшие исследования нового препарата выявили у него такие дополнительные благоприятные свойства, как способность замедлять темп ремоделирования ЛЖ, улучшать показатели его диастолической и систолической функции, повышать качество жизни больных с ХСН, уменьшать риск развития желудочковых аритмий [33; 65; 88]. Так, в РКИ PROVE-HF [197] комбинация варсартан / сакубитрил в течение 12 месяцев у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ приводила к следующим достоверным изменениям: (1) повышению ФВ ЛЖ с 28,2% до 37,8%; (2) снижению индекса конечно-диастолического объема ЛЖ на 12,25 мл/м²; (3) уменьшению индекса конечно-систолического объема ЛЖ на 15,3 мл/м²; (4) уменьшению индекса объема левого предсердия; (5) снижению отношения E/e'. Еще в одном РКИ – EVALUATE-HF – было отмечено, что статистически значимые позитивные эффекты АРНИ на ремоделирование ЛЖ развиваются уже спустя 12 недель от начала приема этого препарата [126].

Весьма существенными представляются выявленные при дополнительном анализе результатов PARADIGM-HF благоприятные эффекты АРНИ на гликемический профиль [88; 127]. Так, в сравнении с эналаприлом, валсартан / сакубитрил обеспечивал достоверно более значительное снижение уровней HbA1C ($p = 0,0023$), уменьшение необходимости в начале применения препаратов инсулина ($p = 0,0052$) и пероральных сахароснижающих препаратов. Эксперты указывают, что в основе этих эффектов, вероятно, лежит комбинированное влияние сакубитрила на перечисленные выше вазоактивные пептиды, в т. ч. в жировой ткани и β -клетках поджелудочной железы [88]. Все это делает АРНИ весьма ценным средством в лечении лиц с СД и ХСН (как с низкой, так и, возможно, с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ – в соответствующей

группе лиц с ХСН с этим препаратом сейчас проводится очередное РКИ) [1; 65; 88; 227].

Современные Рекомендации (2021 г. [94; 227]) предусматривают, что АРНИ у больных с ХСН может быть первым назначением (без предварительного этапа приема ингибитора АПФ или сартана). В этом случае препарат назначают (далее всюду для АРНИ сначала указывается доза сакубитрила, потом – валсартана) по 24 / 26 мг (таблетки по 50 мг) 2 раза в день. В последующем с 2-недельным интервалом при строгом контроле уровней АД, электролитов крови, креатинина с подсчетом СКФ производится титрование: сначала до 49 / 51 мг (таблетки по 100 мг) 2 раза в день, а при возможности, еще через 2 недели – до 97 / 103 мг (таблетки по 200 мг) 2 раза в день [65; 227].

Если же АРНИ назначается лицам, которые ранее получали ингибитор АПФ или сартан, то при приеме ингибитора АПФ ранее требуется его отмена за 36 часов до назначения АРНИ, при приеме сартана такой паузы не делают; если доза ранее для ингибитора АПФ была эквивалентна ≤ 10 мг/сут эналаприла или ≤ 160 мг/сут валсартана, то начальная доза АРНИ составляет по 24 / 26 мг (таблетки по 50 мг) 2 раза в день; в случае, если дозы ингибитора АПФ или сартана до начала приема АРНИ были более высокими, то для АРНИ начальная доза составляет по 49 / 51 мг (таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки; титрование дозы выполняется так же, как указано выше, при тщательном контроле тех же клинико-лабораторных показателей [33; 38; 65; 195; 227]. Назначение АРНИ противопоказано при беременности и лактации, а также при наличии в анамнезе проявлений ангионевротического отека в ответ на применение ингибиторов АПФ или сартанов [65; 195; 227].

Еще одним классом препаратов, блокирующих РААС, которые нашли применение при ХСН (главным образом, при низкой ФВ ЛЖ) являются АМР [26; 50; 63; 176; 181; 194]. К ним относят неселективный представитель этого класса – спиронолактон (блокирует наряду с тканевыми рецепторами альдостерона также глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогеновые

рецепторы) и селективный – эплеренон (избирательно блокирует рецепторы альдостерона) [26; 50; 63; 169; 176; 194]. С АМР при ХСН с низкой ФВ ЛЖ проведены несколько серьезных РКИ с современными протоколами, в которых эти препараты продемонстрировали улучшение сердечно-сосудистого прогноза [65; 169; 194]. При этом в каждом из них достаточно значимой была доля лиц с СД 2 типа, для которых этот благоприятный эффект также имел место [194].

Первым из таких исследований явилось РКИ RALES [165], представленное еще в 1999 г. В него вошли 1663 больных с тяжелой ХСН (70% из них – с III ФК и 30% - с IV ФК ХСН) при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которые уже находились на оптимальной та тот период времени медикаментозной терапии. В добавление к ней эти лица были рандомизированы на прием малой дозы спиронолактона (25 мг/сут) или плацебо, наблюдение продолжалось в среднем 24 месяца. 26% больных имели СД 2 типа [165]. Смертность в «группе спиронолактона» в течение периода наблюдения оказалась на 30% ниже, чем в «группе плацебо» ($p < 0.001$) за счет уменьшения частоты как смерти от прогрессирования ХСН, так и внезапной кардиальной смерти [165]. Кроме того, при использовании спиронолактона имело место снижение частоты госпитализаций вследствие ухудшения ХСН (на 35%), уменьшение выраженности клинических проявлений ХСН. Спиронолактон в этой малой дозировке редко (всего в 2% случаев) вызывал значимую гиперкалиемию. Гинекомастия или болезненность в молочных железах была отмечена у 10% мужчин из «группы спиронолактона» (у 1% - из «группы плацебо»). От наличия или отсутствия диабета эти благоприятные результаты не зависели [165].

Вторым РКИ среди проведенных с АМР при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, явилось EPHEBUS [220], 2003 г. В него вошли 6632 больных с острым инфарктом миокарда при ФВ ЛЖ $< 40\%$ при наличии клинических проявлений сердечной недостаточности или СД 2 типа (всего лиц с диабетом было 32%). Длительность наблюдения составила 16 месяцев. Начиная с 3-14

дня от момента инфаркта миокарда больные были рандомизированы на прием селективного АМР эплеренона (25-50 мг/сут) или плацебо, в добавление к стандартной кардиопротекторной терапии. В группе эплеренона за период наблюдения частота «первичной конечной точки» (общая смертность) оказалась ниже на 15%, $p = 0,008$; частота внезапной сердечной смерти – ниже на 21%, $p = 0,03$. По данным субанализа EPHEBUS [220], этот позитивный эффект на прогноз оказывался статистически значимым уже через 30 дней лечения. Для больных с исходной ФВ ЛЖ < 30% положительное влияние препарата на прогноз было особенно сильно выражено: общая смертность уже за первые 30 дней лечения снижалась на 43%, $p = 0,002$; сердечно-сосудистая смертность – на 44%, $p = 0,002$; частота внезапной сердечной смерти – на 58%, $p = 0,008$. Все эти благоприятные эффекты препарата в полной мере присутствовали и среди больных с СД 2 типа. В связи с высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов и отсутствием стимуляции андрогенных, прогестероновых и глюкокортикоидных рецепторов, эплеренон не приводил к появлению таких (присущих неселективному антагонисту альдостерона – спиронолактону) побочных эффектов, как гинекомастия, мастодиния, патологические вагинальные кровотечения [220]. В группе больных, получавших эплеренон, ниже в сравнении с группой плацебо была частота гипокалиемии и выше – гиперкалиемии (транзиторной и не-фатальной). Дополнительные анализы результатов применения эплеренона в этом РКИ позволили также выявить, что эплеренон замедляет темп постинфарктного ремоделирования ЛЖ, уменьшает локальное интраваскулярное тромбозирование и интраваскулярное воспаление [220]. В ряде некрупных исследований, проводившихся после EPHEBUS, было отмечено, что очень раннее (с 1 дня инфаркта миокарда) начало приема эплеренона способствует более значительному уменьшению дилатации ЛЖ в ходе ремоделирования, такое раннее применение рядом авторов считается в настоящее время оптимальным сроком начала приема этого препарата [194].

Третьим РКИ для АМР при ХСН с низкой ФВ ЛЖ явилось EMPHASIS-NF [154; 167], 2011 г., куда вошли 2737 больных с ХСН II ФК при ФВ ЛЖ < 35%. У 34% имел место СД 2 типа. Всем больным в добавление к стандартному лечению назначали либо эплеренон (в дозе до 50 мг/сут), либо плацебо; наблюдение продолжалось в среднем 21 месяц. И в этом РКИ благоприятный результат для АМР был явно продемонстрирован. Так, в группе эплеренона в сравнении с группой плацебо отмечено снижение «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) на 37%, $p < 0,001$, снижение смертности составило 24%, $p = 0,008$, также отмечалось уменьшение частоты госпитализаций по поводу ХСН. Позитивное влияние на прогноз в равной степени затрагивало и лиц с диабетом [154; 167]. Применение эплеренона более часто в сравнении с плацебо ассоциировалось с развитием гиперкалиемии [154; 167].

Данные всех трех приведенных выше РКИ составили основу для современного взгляда на применение АМР при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, отраженные в действующих рекомендациях [63; 94; 132]. Препараты этого класса в настоящее время рекомендуют назначать большинству больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ и ФК II-IV в добавление к ингибиторам АПФ / сартанам / АРНИ и β -АБ, начиная со стартовой дозы (обычно 12,5-25 мг/сут) с последующим ее увеличением до целевой (50 мг/сут для обоих представителей класса) при контроле АД, уровней калия и креатинина крови [50; 63; 94; 132; 169; 194].

Еще одним важным РКИ, затрагивающим уже группу лиц с ХСН при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ, явилось исследование TOPCAT [149; 168], 2014 г. В него вошли 3445 больных с клиническими проявлениями ХСН при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, из них 27% имели СД 2 типа. Больные были рандомизированы на прием либо спиронолактона (15-45 мг/сут), либо плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 3,3 года. В отличие от представленных выше результатов при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, среди

больных ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ спиронолактону не удалось продемонстрировать благоприятных результатов на сердечно-сосудистый прогноз, за исключением уменьшения частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (на 17%, $p = 0,04$) [149; 168]. Остальные проанализированные компоненты сердечно-сосудистого прогноза (сердечно-сосудистая смертность, внезапная смерть) между группами спиронолактона и плацебо не различались. Это же касалось и лиц с СД 2 типа [149; 168]. Вновь была отмечена более высокая частота гиперкалиемии при применении спиронолактона [149; 168]. С учетом этих данных, применение АМР в настоящее время эксперты считают возможным для отдельных категорий больных с ХСН при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ, включая, например, лиц с резистентной АГ [6; 63; 65; 132]. Важно, что в субанализе больных из TOPCAT, набранных в Америке (при исключении весомой доли тех более 1500, кто был вовлечен в России и Грузии), благоприятный эффект спиронолактона на прогноз все же был отмечен (особенно при ФВ ЛЖ 45-55%) [149; 168]. Это позволяет констатировать необходимость продолжения изучения вопроса о возможности более широкого применения АМР при ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ [50; 65].

Применительно к обсуждаемому контингенту больных с ХСН и СД 2 типа важно, что спиронолактон может несколько повышать уровни гликемии. При анализе 18 плацебо-контролируемых РКИ, применение спиронолактона было ассоциировано с увеличением уровней HbA_{1c} в среднем на 0,16%, но не оказывало влияния на содержание глюкозы в крови натощак и на инсулинемию [50; 194]. Эплеренон негативных эффектов на контроль гликемии не оказывает [194].

ГЛАВА 2**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****2.1 Методы исследования**

В проспективном наблюдении участвовали 144 больных (91 – 63,2% мужчин и 53 – 36,8% женщин, средний возраст $66,3 \pm 12,1$ лет), имевших клинические проявления ХСН II-III 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, сопоставимых с группой больных по демографическим характеристикам.

Для установления наличия ХСН, выделения ее ФК и определения эпизодов ее декомпенсации, а также для констатации ИБС и АГ и их особенностей, а также при выборе лечебной тактики использовали рекомендации и классификации, утвержденные экспертами Российского Кардиологического Общества [6; 26; 58; 63]. Диагноз СД 2 типа, его особенности (наличие декомпенсации, осложнений), а также целевые цифры гликемии в процессе применения сахароснижающих препаратов устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [52].

В ходе наблюдения у всех больных выполняли сбор жалоб, оценку анамнеза и полноценное объективное обследование, всем проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Учитывая специфику настоящей работы, для контроля безопасности титрования и применения блокаторов РААС в динамике неоднократно контролировали уровни калия и креатинина крови. Больные осматривались смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости для уточнения наличия и особенностей диабетических микроангиопатий по общепринятым методикам выполнялись соответствующие дополнительные исследования (оценка

микроальбуминурии, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, оценка разных видов чувствительности и др); стадии этих поражений устанавливались на основании общепринятых классификаций.

Забор венозной крови для исследований выполняли натощак (≥ 12 ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 ч и от курения – в течение 3 часов до исследования. Уровни HbA_{1c} , параметров липидного спектра, креатинина и мочевой кислоты определяли фотометрическим методом с помощью биохимического фотометрического кинетического анализатора АБХФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), калия крови – турбидиметрическим методом; использовали наборы производства Россия и Молдова. Скорость клубочковой фильтрации подсчитывали по формуле Кокрофт-Гоулт [20].

При проведении иммуноферментных исследований образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус $20^{\circ}C$ не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания. Содержание инсулина, Вч-СРБ, $TNF-\alpha$, ИЛ-6 и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Концентрации Ag-vWF определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. В целом, уровни Вч-СРБ, $TNF-\alpha$, ИЛ-6, Ag-vWF, альдостерона и цистатина С оценивали у 128 больных и 35 лиц контрольной группы.

Индексы базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) определяли с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В; использовали формулы: $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times$

инсулин натошак (мкЕд/л) / 22,5; НОМА-В = 20 x инсулин натошак (мкЕд/л) / (глюкоза натошак (ммоль/л) – 3,5) [52].

Оценку уровней АД проводили с использованием тонометра AND UA-200 (Япония). Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (Электрокардиограф Юкард-100, «Компания ЮТАС», Украина).

Эхокардиографическое (в М-режиме и двухмерном режиме) и Допплерографическое исследование выполнялись 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) с фазированным секторным датчиком 5S1 2-5 мГц. В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging [77; 198; 199; 200], оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ, конечно-диастолические толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Традиционным образом оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, ударный, минутный объемы, а также сердечный индекс (индексация на площадь поверхности тела). Увеличенными считали значения конечно-диастолического размера ЛЖ ≥ 60 мм, индекса его конечно-диастолического объема > 97 мл/м²; конечно-систолического размера ЛЖ ≥ 45 мм, индекса его конечно-систолического объема > 43 мл/м².

Массу миокарда ЛЖ оценивали как $0,8 * \{1,04 * [(\text{КДР ЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДР ЛЖ}^3]\} + 0,6$; полученные значения индексировали на площадь поверхности тела (в этой формуле КДР – конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки). Наличие умеренной и выраженной гипертрофии ЛЖ устанавливали при значениях индекса массы миокарда ЛЖ 131–140 г/м² и более 140 г/м² у мужчин и 101–110 г/м² и более 110 г/м² у женщин [41; 77; 198; 199; 200]. На основании стандартных подходов

выделяли концентрический и эксцентрический варианты гипертрофии ЛЖ, а также концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Размеры ЛП оценивали в конце систолы желудочков; использовали [77; 198; 199; 200]: (1) парастернальную позицию по длинной оси для измерения передне-заднего размера ЛП (Рлп1) и (2) четырехкамерную позицию для измерения двух ортогональных размеров – поперечного (Рлп2) и продольного (Рлп3). Объем ЛП [77; 198] подсчитывали по формуле: $Олп = (Рлп1 + Рлп2 + Рлп3) * 0,523$ (которая показала достаточно высокую точность в сравнении с измерениями, выполнявшимися с использованием катетеризации сердца и магнитно-резонансной томографии [41; 77]), затем индексировали на площадь поверхности тела. Наличие дилатации ЛП констатировали при значении его передне-заднего размера 40 мм и более, а также при уровнях индекса объема ЛП 34 мл/м² и более.

ФВ ЛЖ оценивали с применением бипланового метода Simpson [41; 77; 198]. Выделяли низкую ФВ ЛЖ (< 40%), промежуточную (40-49%) и сохранную ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$).

Для определения особенностей диастолического наполнения ЛЖ с помощью импульсно-волновой Допплерографии оценивали следующие параметры трансмитрального кровотока: его раннюю и позднюю пиковые скорости (соответственно E и A; также подсчитывали из отношение – E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DT). С учетом этих параметров выделяли следующие варианты изменений: (1) нарушение расслабления (E/A < 1; IVRT > 100 мс; DT > 230 мс); (2) псевдонормальный (1 < E/A < 2; IVRT < 100 мс; DT > 160 мс) и (3) рестриктивный (E/A ≥ 2 при DT ≤ 150 мс; или DT < 120 мс).

У 78 больных с целью получения дополнительной информации об особенностях диастолических свойств ЛЖ выполняли импульсно-волновую тканевую доплерографию. Исследование выполняли из апикального доступа. Контрольный объем размером 6-8 мм располагали в центре

латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана максимально параллельно ультразвуковому лучу; регистрацию выполняли в трех последовательных циклах, в этот момент больного просили на короткий период задержать дыхание для уменьшения искажений, связанных с колебаниями скорости движения миокарда при дыхании. Регистрировали скорости диастолического (раннего – e' и позднего – a') движения фиброзного кольца митрального клапана; подсчитывали соотношения E/e' и e'/a' . Уровни $e' < 10$ см/с (для латерального сегмента фиброзного кольца) считали свидетельством нарушения расслабления ЛЖ; при соотношении $E/e' > 15$ констатировали повышение давления наполнения ЛЖ (уровни этого отношения < 8 считали нормальными, а уровни в пределах 8-15 относили к так называемой «серой зоне», требовавшей для интерпретации привлечения дополнительных данных, в т.ч. размеров ЛП и др.).

Всем больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (аппараты «Xario SSA-660A» (Toshiba, Япония), Canon Aplio 500 (Canon, Япония) и General Electric Logiq V2 (General Electric, США). Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, визуализировали атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, 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 реактивной гиперемией [37; 42; 51]. Его выполняли утром при положении больного лежа на спине. В течение суток перед проведением исследования исключали обильные приемы пищи, курение, употребление кофе и крепкого чая, значительные физические нагрузки. После 10 минут отдыха выполняли измерение исходного АД, а также диаметра плечевой артерии и индекса резистивности с помощью доплерографии. Изображение плечевой артерии

анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут выполняли компрессию плечевой артерии – на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное систолическое АД на 40-50 мм рт. ст., при доплерографическом контроле окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра плечевой артерии и индекса резистивности. Результат теста определяли по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии. Нормальной реакцией плечевой артерии считали прирост ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной [37; 42; 51].

Все больные получали от врача детальные рекомендации, включающие общепринятые для лиц с ХСН и СД 2 типа изменения образа жизни, также рекомендовался прием адекватной кардиопротекторной терапии (включая блокаторы РААС, β -АБ, статины), сахароснижающих, а у многих – и антитромботических препаратов. В соответствии с клинической ситуацией назначались диуретики различных классов, в ряде наблюдений также сердечные гликозиды, ивабрадин, препараты метаболического действия. 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 комбинированной нейрогуморальной блокады (применяли комбинацию валсартана с сакубитрилом – АРНИ).

Все эти больные удовлетворяли критериям включения и исключения, которые были следующими. Критерии включения: возраст 40-85 лет, наличие клинических проявлений ХСН II или III ФК при любой ФВ ЛЖ (для исследования с АРНИ – при ФВ ЛЖ < 40%), использование

соответствующей современным рекомендациям сахароснижающей, кардио- и вазопротекторной терапии, отсутствие противопоказаний к назначению запланированных блокаторов РААС и АРНИ, наличие информированного согласия. Критериями исключения были: тяжелые нарушения ритма или проводимости, неконтролируемая и/или симптоматическая АГ, перенесенный в течение последних 3 месяцев острый коронарный синдром / ИМ либо инсульт, злокачественные новообразования, ХСН IV ФК, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, отказ от участия в исследовании.

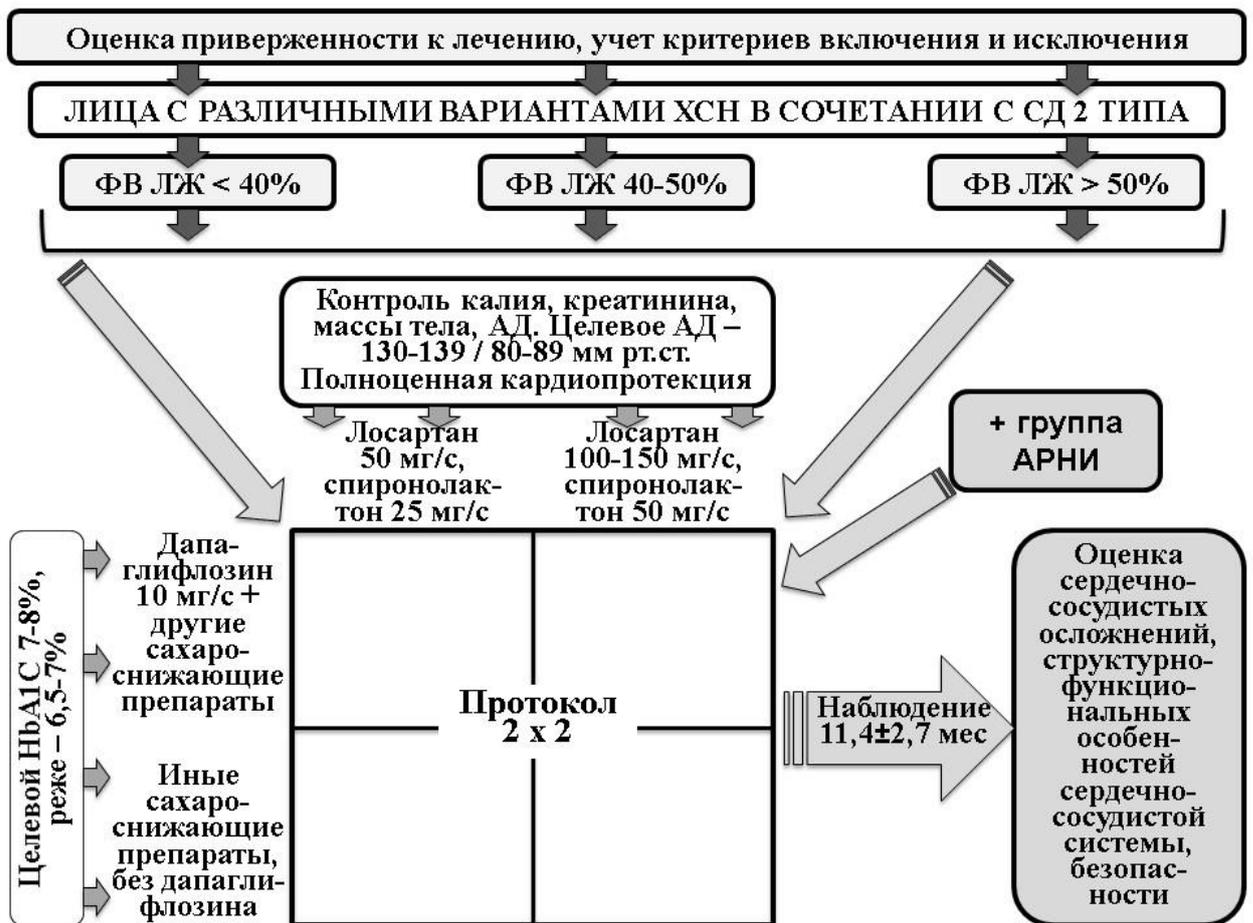


Рисунок 2.1 – Схема протокола открытого проспективного исследования эффективности и безопасности блокаторов РААС у больных с ХСН и СД 2 типа

На рисунке 2.1 показана схема протокола открытого проспективного исследования эффективности и безопасности блокаторов РААС у 116 удовлетворяющих критериям включения и исключения больных с ХСН и СД 2 типа. Длительность наблюдения за этими лицами была не менее 9 месяцев, в среднем – $11,4 \pm 2,7$ месяца.

Как видно из рисунка, после оценки ожидаемой приверженности к лечению и учета критериев включения и исключения, больные с различными исходными уровнями ФВ ЛЖ, получавшие адекватную сахароснижающую, кардио- и вазопротекторную терапию, в соответствии с протоколом 2 x 2 разделялись следующим образом. Были выделены две подгруппы с приемом либо низких доз блокаторов РААС (лосартан 50 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут), либо их высоких доз (лосартан 100-150 мг/сут и спиронолактон 50 мг/сут). 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 были разделены еще на две подгруппы: одна из них среди сахароснижающих средств получала комбинацию представителя класса иНГЛТ-2 дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут с другими сахароснижающими средствами (обычно с метформином); вторая получала иные режимы сахароснижающих средств, без дапаглифлозина. В обеих группах целевой уровень HbA_{1c} составлял обычно 7-8%, а для лиц без низкой ФВ ЛЖ, без дилатации и выраженной гипертрофии ЛЖ 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 относительно нового блокирующего РААС подхода – АРНИ – сочетание валсартана и неприлизина, 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).

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. Для этого оценивали изменения клинико-лабораторных и инструментальных параметров до и при завершении периода наблюдения (выраженных в виде Δ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно, Δ ФК ХСН, ФВ ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, индекса объема ЛП, ТКИМ общих сонных артерий, процента изменений диаметра плечевой артерии и индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т.е. $\geq Me \Delta$).

Критерием более высокой эффективности лечения считали благоприятные изменения не менее чем в 3 из перечисленных показателей на величину $\geq Me \Delta$, обязательно в сочетании с отсутствием негативных изменений индексов НОМА-IR, НОМА-В, массы тела, HbA_{1C} , отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения.

С целью систематизации полученных результатов была первоначально разработана формализованная карта пациента, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез, результаты динамических общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии) (рис. 2.2).

Анкетные и демографические данные: ФИО _____ Возраст ____ Пол ____ Диагноз _____ Индекс массы тела ____	Характеристика ХСН: ФК ХСН__ ИМ__ Декомпенсации за последний год _____ Препараты _____ Декомпенсации при наблюдении _____	Характеристика СД типа: Давность _____ НbA1C__ Сахароснижающие препараты _____ Микро-и макрососудистые осложнения _____ НОМА-IR__ НОМА-В__			
Общеклинические и биохимические: Гемоглобин _____ Глюкоза, креатинин, билирубин, липиды, трансаминазы _____	ЭКГ: Ритм ____ ЧСС ____ ST-T ____ Аритмии _____	ЭхоКГ: КДР ЛЖ _____ ИММЛЖ _____ ФВ ЛЖ _____ E/e' _____	УЗИ БЦА:ТКИМ ОСА _____ <table border="1"> <tr> <td> Проба РГ: Диаметр ПА 0, 15, 90с _____ </td> <td> Биомаркеры: TNF-α ____ IL-6 ____ Вч-СРБ ____ Ag-vWF ____ Цистатин С ____ </td> </tr> </table>	Проба РГ: Диаметр ПА 0, 15, 90с _____	Биомаркеры: TNF-α ____ IL-6 ____ Вч-СРБ ____ Ag-vWF ____ Цистатин С ____
Проба РГ: Диаметр ПА 0, 15, 90с _____	Биомаркеры: TNF-α ____ IL-6 ____ Вч-СРБ ____ Ag-vWF ____ Цистатин С ____				
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРОВ РААС:					
Критерии включения: _____	Препараты, дозы: 1. Лосартан 50 + спиронолактон 25 2. Лосартан 100-150 + спиронолактон 25 Титрование 3. Валсартан + сакубитрил Титрование 4. Дапаглифлозин	Оценка эффективности лечения (с Δ): ФК ХСН__ ФВ ЛЖ__ НbA1C__ ИМТ__ E/e'__ ИММЛЖ__ % изменения диаметра ПА__ ТКИМ__			
Критерии исключения: _____		Оценка побочных эффектов лечения: Калий крови в динамике _____ Креатинин крови в динамике _____ Прочие _____ Привел к отмене / снижению дозы _____			
Базовое лечение: _____					

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; РГ – реактивная гиперемия; ПА – плечевая артерия; НbA_{1C} – гликозилированный гемоглобин; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-6 – IL-6; Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; Ag-vWF – антиген фактора Виллебранда.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Использовали параметрические и непараметрические математические методы. Данные представляли в виде средних (M) ± 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 $p < 0,05$ [8; 39].

2.2 Характеристика больных

Под наблюдением находились 144 больных с ХСН II-III ФК, имевших СД 2 типа, длительность наблюдения за которыми составила $11,3 \pm 3,2$ месяца. Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц без диабета и без клинических проявлений ХСН. В таблице 2.1 показана характеристика обследованных лиц по полу, возрасту, индексу массы тела и статусу курения.

Как видно из этой таблицы, среди больных с ХСН и СД 2 типа доля лиц в возрасте 64 лет и младше среди мужчин (60,4%) оказалась достоверно больше, а в возрасте 75 лет и старше (14,3%) – отчетливо меньше аналогичных долей среди женщин (соответственно 32,0% и 28,3%), $p < 0,05$. Распределение по возрасту и полу между группой больных и группой контроля значимо не различалось, $p > 0,05$.

В распределении по индексу массы тела значимых отличий между мужчинами и женщинами как среди больных с ХСН, так и среди практически здоровых лиц отмечено не было. В то же время, среди больных с ХСН существенно выше, чем у здоровых были доли лиц со значениями индекса массы тела ≥ 30 кг/м² (мужчины – 38,4% против 5,0%, женщины – 43,4% против 6,7%), $p < 0,05$.

Существенно различалось между группами больных с ХСН и контрольной распределение по статусу курения (Таблица 2.1). Среди больных с ХСН и СД 2 типа значительно меньше, чем среди здоровых лиц, была доля никогда не куривших и существенно выше доля тех, кто курить продолжал, $p < 0,05$. Интенсивность и продолжительность курения были более значительными среди больных в сравнении со здоровыми. Доля курящих как в группе больных, так и в контрольной группе, $p < 0,05$, была отчетливо более среди мужчин в сравнении с женщинами, $p < 0,05$.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных лиц по полу, возрасту, индексу массы тела и статусу курения, абсолютное число больных (процент от их количества в группе)

Показатели	ХСН и СД 2 типа		Контроль	
	Мужчины (n=91)	Женщины (n=53)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=15)
Возраст, лет:				
< 55	16 (17,6)	5 (9,4)	4 (20,0)	1 (6,7)
55-64	39 (42,8) *	12 (22,6)	7 (35,0) *	2 (13,3)
65-74	23 (25,3)	21 (39,6)	6 (30,0)	6 (40,0)
≥ 75	13 (14,3) *	15 (28,3)	3 (15,0) *	6 (40,0)
ИМТ, кг/м ² :				
< 25	11 (12,1)	6 (11,3)	6 (30,0)	3 (20,0)
25-29,9	45 (49,5)	24 (45,3)	13 (65,0)	11 (73,3)
30-34,9	28 (30,7) **	17 (32,1) **	1 (5,0)	1 (6,7)
≥ 35	7 (7,7)	6 (11,3)	-	-
Курение:				
Нет	42 (46,2) * **	38 (71,7) **	14 (70,0)	13 (86,7)
Бросил	26 (28,6)	11 (20,8)	3 (15,0)	2 (13,3)
Курит	23 (25,2) *	4 (7,5)	3 (15,0)	-
<20 пачко-лет #	19 (20,9)	13 (24,5)	6 (30,0)	2 (13,3)
≥20 пачко-лет #	30 (32,9) *	2 (3,8)	-	-

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; # – для курящих и для куривших ранее; * – различия между подгруппами мужчин и женщин достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между группами больных с ХСН и здоровых лиц достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2.2. иллюстрирует сравнение средних величин клинико-лабораторных показателей больных с ХСН и группы контроля.

Таблица 2.2 – Клинико-лабораторная характеристика больных ХСН с СД 2 типа и лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение).

Показатели	Больные с ХСН и СД 2 типа			Контроль- ная группа (n=35)
	ФК II (n=88)	ФК III (n=56)	Всего (n=144)	
Возраст, лет	64,4 ± 7,9 [#]	68,7 ± 9,3	66,3 ± 12,1	67,1 ± 10,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	150,3 ± 21,7	146,7 ± 22,5	148,8 ± 24,3 *	137,5 ± 13,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,8 ± 13,1	87,3 ± 12,5	88,7 ± 13,2 *	72,6 ± 11,2
ЧСС в покое, ударов в минуту	79,6 ± 17,2 [#]	87,9 ± 18,8	83,5 ± 19,6 *	79,6 ± 11,2
ИМТ, кг/м ²	30,1 ± 3,7	29,3 ± 3,4	29,8 ± 4,2 *	27,2 ± 3,9
Глюкоза, ммоль/л	8,43 ± 1,29	8,35 ± 1,21	8,39 ± 1,31 *	4,63 ± 0,59
НьА1С, %	7,96 ± 1,59	8,03 ± 1,71	7,99 ± 1,74 *	6,27 ± 0,31
СКФ, мл/мин	64,9 ± 17,1 [#]	58,3 ± 16,2	62,7 ± 18,4 *	77,4 ± 11,6
Калий, ммоль/л	4,68 ± 0,75	4,79 ± 0,78	4,73 ± 0,81 *	4,31 ± 0,43
Мочевая кислота, мкмоль/л	423,6 ± 29,7 [#]	435,8 ± 30,1	428,7 ± 33,4 *	406,3 ± 21,7
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,85 ± 0,41	4,80 ± 0,45	4,83 ± 0,43 *	3,61 ± 0,29
Индекс НОМА-IR	4,20 ± 1,31	4,24 ± 1,27	4,22 ± 1,31 *	2,34 ± 0,37
Индекс НОМА-B	69,3 ± 19,3 [#]	56,5 ± 16,1	63,2 ± 18,3 *	88,4 ± 31,3

Примечания: * – различия уровней соответствующего показателя между общей группой больных с ХСН и здоровыми достоверны, $p < 0,05$; [#] – различия показателей между лицами с ХСН ФК II и ФК III достоверны, $p < 0,05$. ЧСС – частота сердечных сокращений; НьА1С – гликозилированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Как видно из этой таблицы, средние величины возраста у больных с ХСН и у лиц контрольной группы существенно не различались, $p > 0,05$. В то же время, у больных с ХСН в сравнении с практически здоровыми лицами статистически значимо выше оказались средние величины систолического АД ($148,8 \pm 24,3$ против $137,5 \pm 13,8$ мм рт.ст.), диастолического АД ($88,7 \pm 13,2$ против $72,6 \pm 11,2$ мм рт.ст.), частоты сердечных сокращений ($83,5 \pm 19,6$ против $79,6 \pm 11,2$ ударов в минуту), индекса массы тела ($29,8 \pm 4,2$ против $27,2 \pm 3,9$ кг/м²), глюкозы крови ($8,39 \pm 1,31$ против $4,63 \pm 0,59$ ммоль/л), HbA1C ($7,99 \pm 1,74$ против $6,27 \pm 0,31$ %), калия ($4,73 \pm 0,81$ против $4,31 \pm 0,43$ ммоль/л), мочевой кислоты ($428,7 \pm 33,4$ против $406,3 \pm 21,7$ мкмоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности ($4,83 \pm 0,43$ против $3,61 \pm 0,29$ ммоль/л) и индекса НОМА-IR ($4,22 \pm 1,31$ против $2,34 \pm 0,37$); достоверно ниже, чем в контроле у них были уровни скорости клубочковой фильтрации ($62,7 \pm 18,4$ против $77,4 \pm 11,6$ мл/м²) и индекса НОМА-В ($63,2 \pm 18,3$ против $88,4 \pm 31,3$), все $p < 0,05$. При сравнении средних величин представленных показателей между лицами с разными ФК ХСН отмечено, что при ФК II в сравнении с ФК III отчетливо ниже были средние величины возраста ($64,4 \pm 7,9$ против $68,7 \pm 9,3$ лет), частоты сердечных сокращений ($79,6 \pm 17,2$ против $87,9 \pm 18,8$), и мочевой кислоты сыворотки крови ($423,6 \pm 29,7$ против $435,8 \pm 30,1$), но выше – значения скорости клубочковой фильтрации ($64,9 \pm 17,1$ против $58,3 \pm 16,2$) и индекса НОМА-В ($69,3 \pm 19,3$ против $56,5 \pm 16,1$), все $p < 0,05$. Значимых отличий уровней других представленных в таблице 2.2 параметров между подгруппами больных с ХСН при разных ее ФК выявлено не было, $p > 0,05$.

На рисунке 2.3 представлены доли лиц с некоторыми сердечно-сосудистыми характеристиками среди наблюдавшихся больных с ХСН и СД 2 типа; также показаны доли больных, принимавших в процессе наблюдения различные виды кардиологических препаратов (кроме блокаторов РААС, которые обсуждаются отдельно в главе 5).

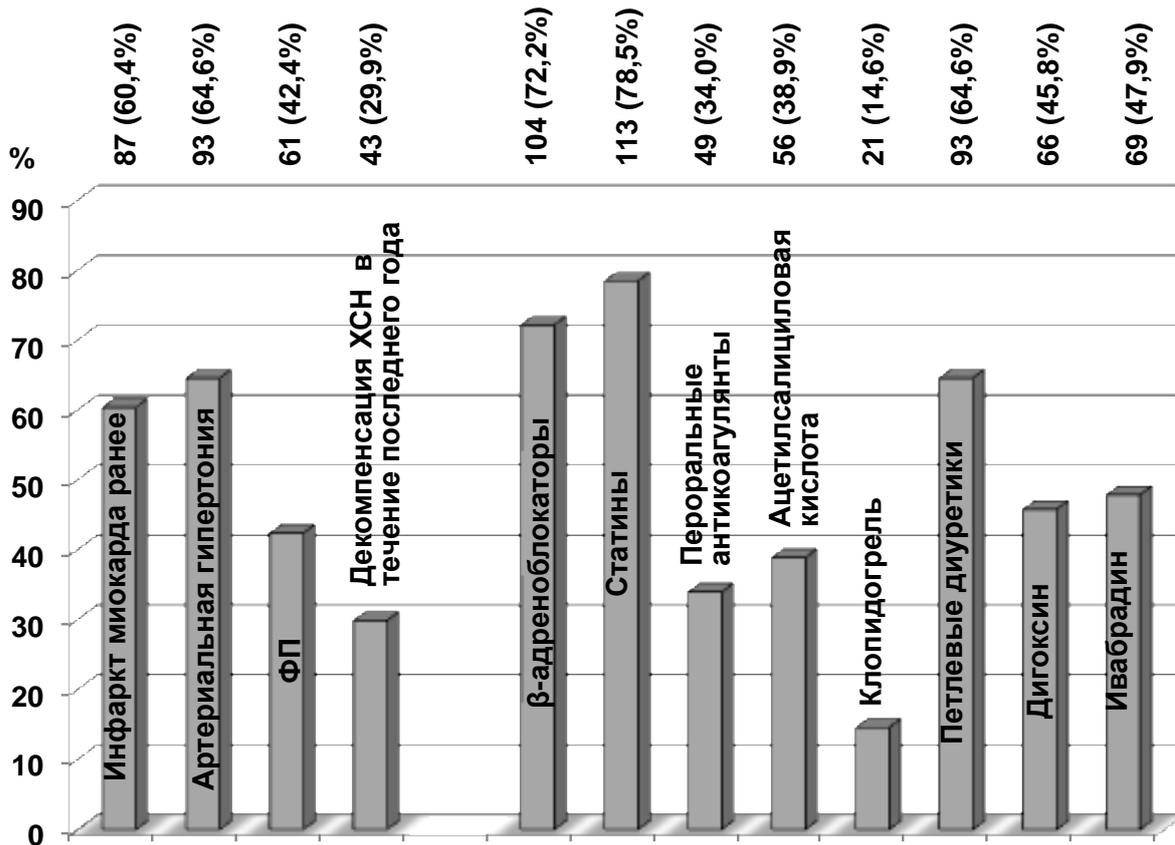


Рисунок 2.3 – Сердечно-сосудистые характеристики (слева) и прием кардиологических препаратов (справа) у больных с ХСН и СД 2 типа, абсолютное количество и процент от общего количества больных (указан в скобках). Данные по блокаторам РААС не приведены.

Как видно из рисунка, в анамнезе перенесенный ИМ имел место у 87 (60,4%) больных, при этом давность его к моменту начала наблюдения составляла от 3 месяцев до 1 года в 16 (11,1%) случаях и была 1 год и более – в 71 (49,3%) случае; перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q был отмечен в 51 (35,4%) наблюдении, без зубца Q – в 36 (25,0%). АГ была у 93 (64,6%) больных, в т. ч. 2 степени в 61 (43,7%) и 3 степени в 32 (22,2%) случаях. ФП имела место у 61 (42,4%) больного, в т. ч. пароксизмальная – в 17 (11,8%) и постоянная – в 44 (30,6%) случаях; баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc < 5 имели 19 (13,2%), ≥ 5 – 42 (29,2%); баллы по шкале HAS-BLED < 3 имели 23 (16,0%), ≥ 3 – 38 (26,4%). Эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие госпитализации в кардиологический стационар, в течение

последнего года перед началом наблюдения отмечены у 43 (29,9%) больных. Многие лица в процессе наблюдения получали полноценную терапию, направленную на улучшение сердечно-сосудистого прогноза и уменьшение клинических проявлений ХСН. Так, статины получали 113 (78,5%) больных, пероральные антикоагулянты – 49 (34,0%), ацетилсалициловую кислоту – 56 (38,9%), клопидогрель – 21 (14,6%), петлевые диуретики – 93 (64,6%), β -АБ – 104 (72,2%), дигоксин – 66 (45,8%), ивабрадин – 69 (47,9%, все они имели синусовый ритм).

Рисунок 2.4 иллюстрирует доли лиц с различными особенностями течения СД 2 типа среди наблюдавшихся больных; также представлены особенности применения у них сахароснижающих препаратов. Средняя давность диабета (в ряде случаев были сложности с ее уточнением по данным анамнеза) составила $10,9 \pm 4,5$ года; давность ≥ 10 лет имела место у 82 (56,9%) больных. Средний уровень HbA1C составил $7,99 \pm 1,74$ %; его содержание $\geq 8\%$ было представлено в начале наблюдения у 83 (57,6%) больных. В 61 (42,4%) случае в течение последнего месяца перед началом наблюдения регистрировались > 2 эпизодов гипогликемии 1-2 степени выраженности; в остальных наблюдениях подобных эпизодов либо не отмечалось, либо их количество было меньшим; гипогликемии 3 степени выраженности за этот период не было отмечено ни у одного больного. Средний уровень индекса НОМА-IR у больных с ХСН и СД 2 типа составил $4,22 \pm 1,31$; он был ≥ 4 в 79 (54,9%) случаях. Среднее значение индекса НОМА-В было $63,2 \pm 18,3$; при этом величина этого индекса < 60 регистрировалась в 70 (48,6%) наблюдениях. Клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии были представлены в 68 (47,2%) случаях, при этом альбуминурия имела место в 22 (15,3%) и протеинурия – в 46 (31,9%) случаях. Рецидивирующие эпизоды инфекций мочевой системы имелись в 56 (38,9%) наблюдениях.

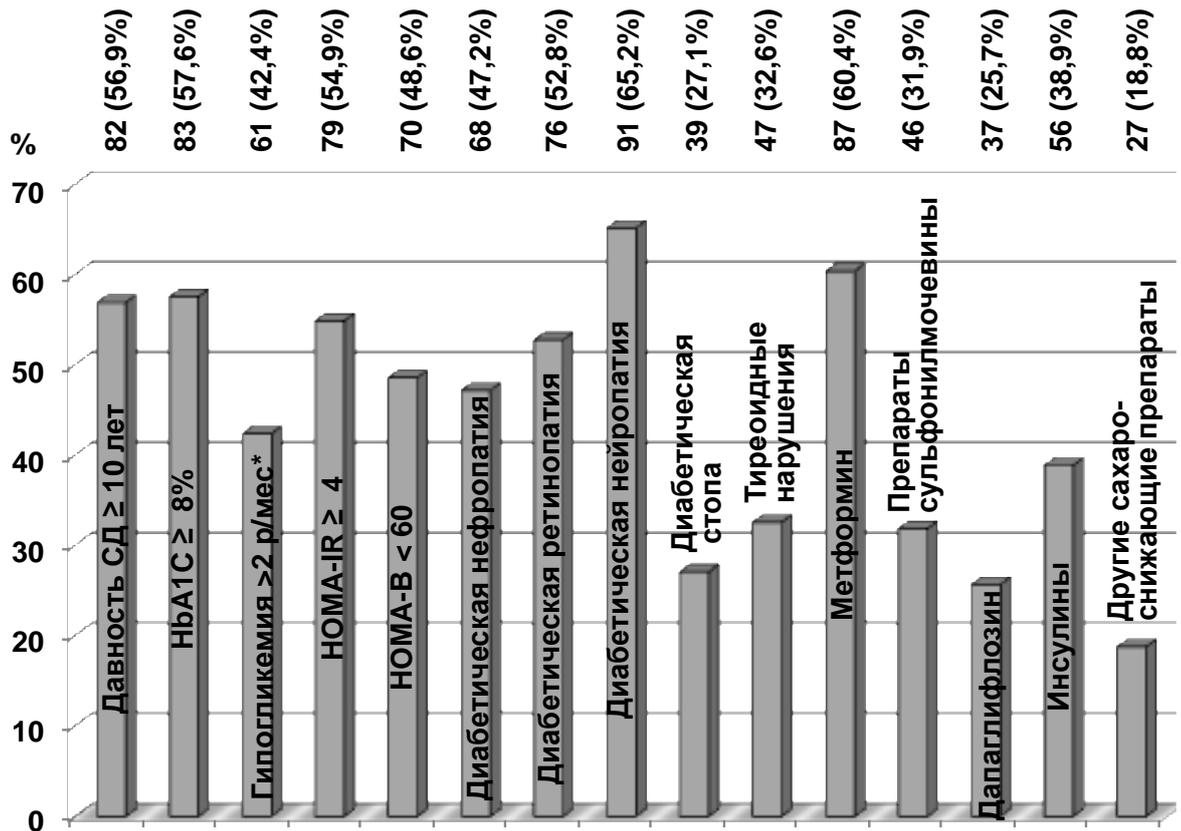


Рисунок 2.4 – Особенности течения диабета и прием сахароснижающих препаратов у больных с ХСН и СД 2 типа, абсолютное количество и процент от общего количества больных (указан в скобках)

Диабетическая ретинопатия выявлена у 76 (52,8%) больных, в т.ч. у 44 (30,6%) она была пролиферативной. Диабетическая нейропатия (включая периферическую полинейропатию и различные варианты диабетической вегетативной нейропатии) имела в 91 (65,2%) наблюдений. Клинические проявления диабетической стопы (степени 1-3 Wagner) были у 39 (27,1%) больных. У 47 человек (32,6%) имели место тиреоидные нарушения, в том числе гипотиреоз – у 31 (21,5%), гипертиреоз – у 4 (2,8%), узлы щитовидной железы отмечались в 23 (16,0%) случаях.

У больных использовалось адекватное сахароснижающее лечение (Рисунок 2.4), назначаемое в дополнение к стандартным рекомендациям по изменению образа жизни. Метформин получали 87 (60,4%) больных, препараты сульфонилмочевины – 46 (31,9%), иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) –

37 (25,7%), препараты и аналоги инсулинов – 56 (38,9%), другие сахароснижающие препараты (ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, тиазолидиндионы, агонисты глюкагоно-подобного пептида-1) – 27 (18,8%).

Представилось важным выполнить сравнение долей лиц с различными клиническими особенностями ХСН и СД 2 типа при разной давности диабета и различных уровнях индекса НОМА-IR, что представлено в таблице 2.3. Как видно из этой таблицы, у больных с давностью СД 2 типа ≥ 10 лет статистически значимо выше, чем при меньшей его продолжительности, оказались доли больных с перенесенным ранее ИМ (76,2% против 38,7%), с декомпенсацией ХСН в течение последнего 1 года (36,6% против 21,0%), с ФП (54,9% против 25,8%), с диабетической нефропатией (69,5% против 17,7%), с пролиферативной ретинопатией (45,1% против 11,3%), с диабетической нейропатией (82,9% против 37,1%), с клинико-инструментальными проявлениями диабетической стопы (35,0% против 17,7%), все $p < 0,05$. Доля лиц с гипотиреозом существенно не отличалась в подгруппах больных с разной давностью СД 2 типа.

Примечательно, что отмечены и существенные различия между соответствующими долями изученных показателей и в подгруппах больных с разными уровнями индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (Таблица 2.3). Так, при значениях этого показателя ≥ 4 достоверно выше, чем при его меньших величинах, оказались доли больных с наличием ИМ в анамнезе (70,9% против 47,7%), с декомпенсацией ХСН в течение последнего 1 года (39,2% против 18,4%), с ФП (49,4% против 33,8%), с диабетической нефропатией (53,1% против 40,0%), с гипотиреозом (31,6% против 9,2%), все $p < 0,05$. Различий между долями лиц с пролиферативной ретинопатией, диабетической нейропатией и клинико-инструментальными проявлениями диабетической стопы в подгруппах больных с разными значениями индекса НОМА-IR отмечено не было, для всех этих сравнений значения $p > 0,05$.

Таблица 2.3 – Доли лиц с различными клиническими особенностями ХСН и СД 2 типа при разной давности диабета и различных уровнях индекса НОМА-IR, абсолютное число больных (процент от их количества в группе)

Показатели	Давность диабета		НОМА-IR	
	< 10 лет	≥ 10 лет	< 4	≥ 4
Всего больных	62 (100,0)	82 (100,0)	65 (100,0)	79 (100,0)
Перенесенный ИМ	24 (38,7) *	63 (76,2)	31 (47,7) **	56 (70,9)
Декомпенсация ХСН в течение 1 года	13 (21,0) *	30 (36,6)	12 (18,4) **	31 (39,2)
ФП	16 (25,8) *	45 (54,9)	22 (33,8) **	39 (49,4)
Диабетическая нефропатия	11 (17,7) *	57 (69,5)	26 (40,0) **	42 (53,1)
Пролиферативная ретинопатия	7 (11,3) *	37 (45,1)	19 (29,2)	25 (31,6)
Диабетическая нейропатия	23 (37,1) *	68 (82,9)	38 (58,5)	53 (67,1)
Диабетическая стопа	11 (17,7) *	28 (35,0)	16 (24,6)	23 (29,1)
Гипотиреоз	13 (21,0)	18 (21,9)	6 (9,2) **	25 (31,6)

Примечание: * – различия между соответствующими долями в подгруппах с разной давностью диабета достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между соответствующими долями в подгруппах с различными уровнями индекса НОМА-IR достоверны, $p < 0,05$.

Завершая настоящую главу, можно подытожить, что 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, длительно и интенсивно курили. У больных с ХСН в сравнении со здоровыми более высокими были средние уровни АД, частоты сердечных сокращений, глюкозы, HbA1C, калия, мочевой кислоты, холестерина липопротеидов низкой плотности, инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, но более низкими – значения скорости клубочковой фильтрации и индекса глюкозотоксичности НОМА-В. Многие из больных имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, АГ, фибрилляцию предсердий, почти 1/3 из них в течение последнего года переносили эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие стационарного лечения.

Все эти данные можно интерпретировать как свидетельство наличия у больных достаточно выраженной кардиологической патологии, требующей проведения адекватного и современного лечения. Несомненно, что тяжесть имевшихся у больных сердечно-сосудистых нарушений существенно усугубляло наличие у них СД 2 типа, характеризовавшегося у большинства длительным анамнезом и наличием многообразных диабетических осложнений. Средняя давность диабета составила в целом по группе немного более 10 лет, у большинства больных исходно был неудовлетворительный контроль гликемии, нередко в сочетании с эпизодами гипогликемии (все они были умеренной степени выраженности, возникали преимущественно у лиц, получавших препараты инсулина, реже – сульфонилмочевины). Около половины больных имели клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии, более половины – ретинопатии, нередко тяжелой, 2/3 – диабетической нейропатии. Обращает на себя внимание достаточно высокая доля лиц с проявлениями диабетической стопы (более 1/4) и сопутствующих тиреоидных нарушений (около 1/3).

Приведенные особенности свидетельствуют о серьезности и диабетической составляющей, имевшейся у вовлеченных в работу больных – с давним, часто субкомпенсированным диабетом, многочисленными и сочетанными диабетическими микро- и макрососудистыми осложнениями. Сочетания различных органных поражений с ХСН у лиц из данной работы является достаточно типичным для больных с давним и не вполне компенсированным СД 2 типа.

Доли лиц с перенесенным ранее инфарктом миокарда, с декомпенсацией ХСН в течение последнего 1 года, с фибрилляцией предсердий и с диабетической нефропатией оказались существенно выше при давности диабета ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью, а также при значениях индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его менее высокими уровнями. Доли больных с пролиферативной ретинопатией, диабетической нейропатией и клинико-инструментальными проявлениями диабетической стопы были выше при большей давности СД 2 типа, но существенно не различались в подгруппах с разными уровнями индекса НОМА-IR. Обращает внимание отсутствие четкой связи между долей больных с гипотиреозом (явившимся наиболее частым из тиреоидных нарушений, ассоциированных с диабетом) и давностью СД 2 типа, при этом имелась отчетливая связь гипотиреоза с величиной индекса НОМА-IR. Эти данные указывают на наличие существенной зависимости макрососудистых (сердечно-сосудистых) осложнений диабета, а также диабетической нефропатии от давности СД 2 типа и от выраженности инсулинорезистентности. Для остальных микрососудистых осложнений диабета (ретинопатии, нейропатии, диабетической стопы) такая зависимость имелась от давности СД 2 типа, но не от инсулинорезистентности; для гипотиреоза – от инсулинорезистентности, но не от продолжительности диабета.

В процессе наблюдения большинство больных имели достаточно высокую приверженность и принимали современное лечение, включая как

его кардиологический (полноценная вазо- и кардиопротекция, антитромботики, диуретики и др.), так и сахароснижающий компоненты (наряду с традиционными лечебными подходами более 1/4 больных получали дапаглифлозин – представитель нового класса сахароснижающих препаратов, рекомендованного для назначения именно при ХСН и СД 2 типа).

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХСН В СОЧЕТАНИИ С СД 2 ТИПА

ХСН рассматривается как финальная стадия практически всех заболеваний сердца [62; 63; 87; 93; 131; 231]. Наиболее распространенными состояниями, приводящими к ее формированию, являются ИБС, АГ и кардиомиопатии, среди которых важное место занимает диабетическое поражение сердца [1; 53; 64; 93; 141; 208]. Совокупность повреждающих факторов и связанных с ними патофизиологических процессов оказывает глубокое разноплановое воздействие на сердечно-сосудистую систему, приводя к ее структурно-функциональному преобразованию, обозначаемому как ремоделирование [65; 69; 93; 150; 155; 227]. Изменения при этом затрагивают не только стенки камер сердца (в первую очередь, левых его отделов), размер и форму их полостей (гипертрофия, дилатация и сферизация ЛЖ, дилатация ЛП), но также и стенки, и просвет сосудов; реализуются они на различных уровнях – от клеточного до тканевого / органного; приводят к фундаментальным нарушениям функции всей сердечно-сосудистой системы [17; 53; 170; 208; 227].

Если изучению особенностей структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у лиц с ХСН в целом посвящено достаточное количество сообщений [26; 63; 140; 144; 169; 180], то информации об этих особенностях при различных вариантах ХСН в сочетании с СД 2 типа существенно меньше, она нередко имеет фрагментарный и противоречивый характер [1; 142; 153; 164]. Так, неоднозначно оценивается связь геометрических моделей ремоделирования ЛЖ и дилатации ЛП с особенностями диабета (давность, компенсация, индексы инсулиночувствительности и глюкозотоксичности), в том числе при различных значениях ФВ ЛЖ, включая низкую, промежуточную и сохранную [52; 60; 150; 155; 170; 228]. Неоднородны данные, касающиеся

вопросов изменений структуры и функции стенки сосудов при ХСН в сочетании с СД 2 типа [1; 142; 153; 164]. В этой связи, актуальность дальнейшего исследования структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у лиц с ХСН и СД 2 типа является высокой.

В таблице 3.1 представлена общая характеристика структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у обследованных больных с ХСН и СД 2 типа как в целом, так и в зависимости от уровней ФВ ЛЖ. Как видно из таблицы, среди всех 144 больных гипертрофия ЛЖ была представлена у 70,2%; она была концентрической в 42,4%, эксцентрической – в 27,8%; умеренной в 28,5%, выраженной в 41,7% случаев. В 7,6% наблюдений имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Дилатация ЛЖ отмечена у 41,7% больных, дилатация ЛП – у 43,8%, диастолическая дисфункция ЛЖ имела место у 82,6%, ТКИМ общей сонной артерии $> 1,5$ мм – у 71,5%, отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией – у 77,1%. Характеризуя особенности диастолической функции ЛЖ, отметим, что более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ (ее II или III типы при доплерографической оценке трансмитрального кровотока и/или значения отношения $E/e' \geq 10$ при тканевой доплерографии) были отмечены у 48 (33,3%) больных.

При сравнении перечисленных особенностей сердечно-сосудистой системы в зависимости от имевшихся у больных уровней ФВ ЛЖ (Таблица 3.1) отмечено, что среди лиц с низкой ФВ ЛЖ отчетливо ниже в сравнении с теми, кто имел промежуточную и сохранную ФВ ЛЖ, выявлялись концентрическая гипертрофия ЛЖ и дилатация ЛП предсердия, но существенно чаще – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ, увеличение ТКИМ общей сонной артерии и нарушение ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, все $p < 0,05$.

Таблица 3.1 – Общая характеристика структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при ХСН и СД 2 типа, n (%)

Показатели	Лица с ХСН в целом, %	ФВ ЛЖ, %		
		<40	40-49	≥50
Всего больных	144 (100,0)	56 (100,0)	42 (100,0)	46 (100,0)
Гипертрофия ЛЖ: всего	101 (70,2)	34 (60,7)	28 (66,7)	39 (84,8) *
концентрическая	61 (42,4)	5 (8,9)	20 (47,6) *	36 (78,3) * **
эксцентрическая	40 (27,8)	29 (51,7)	8 (19,0) *	3 (6,5) * **
умеренная	41 (28,5)	13 (23,2)	17 (40,5) *	11 (23,9)
выраженная	60 (41,7)	21 (37,5)	11 (26,2)	28 (60,9) *
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	11 (7,6)	0	4 (9,5)	7 (15,2)
Дилатация ЛЖ	60 (41,7)	48 (85,7)	9 (21,4) *	3 (6,5) * **
Дилатация ЛП	63 (43,8)	11 (19,6)	14 (33,3) *	38 (82,6) * **
Диастолическая дисфункция ЛЖ #	119 (82,6)	42 (75,0)	34 (80,9)	43 (93,5) * **
ТКИМ ОСА >1,5 мм	103 (71,5)	48 (85,7)	28 (66,7) *	27 (58,7) *
Проба с РГ: нет вазодилатации или вазоконстрикция	111 (77,1)	51 (91,2)	32 (76,1) *	28 (60,9) * **

Примечания: ЛП – левое предсердие; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; # – оценка с использованием импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока и/или тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана; * – различия с уровнями соответствующего показателя при ФВ ЛЖ < 40% достоверны, $p < 0,05$; ** – различия с уровнями соответствующего показателя при ФВ ЛЖ 40-49% достоверны, $p < 0,05$.

Диастолическая дисфункция ЛЖ значительно чаще регистрировалась при сохранной ФВ ЛЖ в сравнении с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ, $p < 0,05$. Среди лиц с ХСН при сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ частоты выявления более выраженных нарушений диастолической функции ЛЖ

(соответственно 22 больных – 47,8% и 17 человек – 40,5%) достоверно превосходили значения аналогичного показателя среди больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (9 больных – 16,0%), $p < 0,05$.

Далее более подробно охарактеризуем эхокардиографические данные обследованных лиц, включая больных с ХСН и СД 2 типа и контрольную группу (Таблица 3.2). Как видно из этой таблицы, в целом у больных с ХСН и СД 2 типа в сравнении с практически здоровыми лицами контрольной группы существенно более высокими оказались средние значения конечно-диастолического ($5,83 \pm 0,81$ против $5,21 \pm 0,37$ см) и конечно-систолического размеров ЛЖ ($4,46 \pm 0,39$ против $3,64 \pm 0,31$ см), индекса массы миокарда ЛЖ ($139,6 \pm 22,6$ против $114,7 \pm 19,9$ г/м²), индекса объема ЛП ($41,8 \pm 5,6$ против $31,9 \pm 3,9$ мл/м²), отношения E/e' ($11,18 \pm 4,31$ против $7,91 \pm 2,03$) и времени замедления раннедиастолического кровотока (DT, $242,3 \pm 91,2$ против $213,5 \pm 41,3$ мс); в то же время, достоверно ниже, чем в контрольной группе, у больных были средние уровни ФВ ЛЖ ($44,7 \pm 12,3$ против $61,4 \pm 6,4\%$) и фракционного укорочения ($23,2 \pm 6,5$ против $30,3 \pm 5,7\%$), все $p < 0,05$. Значения времени изоволюмического расслабления (IVRT) между группами больных с ХСН и контрольной не различались ($91,3 \pm 38,6$ и $92,4 \pm 21,2$ мс, соответственно, $p > 0,05$), что обусловлено значительной гетерогенностью больных с ХСН в зависимости от вариантов диастолической дисфункции ЛЖ.

Таблица 3.2 – Эхокардиографические показатели, М ± стандартное отклонение

Показатели	ФВ у лиц с ХСН и СД 2 типа, %				Здоровые (n=35)
	< 40 (n=56)	40-49 (n=42)	≥ 50 (n=46)	Всего (n=144)	
КДР ЛЖ, см	$6,11 \pm 0,47$	$5,97 \pm 0,71$ *	$5,38 \pm 0,69$ * **	$5,83 \pm 0,81$ #	$5,21 \pm 0,37$
КСР ЛЖ, см	$4,91 \pm 0,43$	$4,66 \pm 0,37$ *	$3,71 \pm 0,28$ * **	$4,46 \pm 0,39$ #	$3,64 \pm 0,31$

ИММЛЖ, г/м ²	138,4 ± 18,6	130,4 ± 20,8	146,2 ± 25,3 * **	139,6 ± 22,6 #	114,7 ± 19,9
ФВ ЛЖ, %	33,9 ± 5,6	43,4 ± 3,7 *	55,2 ± 7,8 * **	44,7 ± 12,3 #	61,4 ± 6,4
% ΔS	19,4 ± 3,3	22,7 ± 3,9 *	28,3 ± 5,4 * **	23,2 ± 6,5 #	30,3 ± 5,7
ИО ЛП, мл/м ²	39,6 ± 4,2	41,6 ± 4,4 *	43,5 ± 4,7 * **	41,8 ± 5,6 #	31,9 ± 3,9
E/e'	9,88 ± 1,19	10,82 ± 2,67 *	13,11 ± 3,03 * **	11,18 ± 4,31 #	7,91 ± 2,03
IVRT, мс	118,2 ± 23,5	73,9 ± 18,9 *	74,5 ± 13,9 *	91,3 ± 38,6	92,4 ± 21,2
DT, мс	297,3 ± 86,9	236,6 ± 69,2 *	179,5 ± 57,6 * **	242,3 ± 91,2 #	213,5 ± 41,3

Примечания: КДР и КСР – конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; % ΔS – фракционное укорочение ЛЖ; ИО ЛП – индекс объема ЛП; IVRT – время изоволюмического расслабления; DT – время замедления раннедиастолического кровотока. Различия при $p < 0,05$ достоверны: # – для сравнения групп ХСН и контроля; * – для сравнения с группой ФВ ЛЖ < 40%; ** – с группой ФВ ЛЖ 40-49%.

Сравнение эхокардиографических данных между подгруппами больных с разными уровнями ФВ ЛЖ (Таблица 3.2) демонстрирует достоверно более высокие величины размеров ЛЖ у больных с низкой ФВ ЛЖ в сравнении с лицами с ХСН при промежуточной и, особенно, с сохранной ФВ ЛЖ. У больных с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ достоверно более высокими в сравнении с теми, у кого ФВ ЛЖ была низкой, оказались уровни индекса массы миокарда ЛЖ, индекса объема ЛП, отношения E/e'; и существенно

более низкими – значения времени изоволюмического расслабления и времени замедления раннедиастолического кровотока; все это соответствует более высокой частоте выявления в этих подгруппах выраженной гипертрофии ЛЖ, а также диастолической дисфункции ЛЖ II и III типов.

Рассмотрим распространенность различных структурно-функциональных нарушений, выявленных при эхокардиографическом исследовании, в сопоставлении с клиническими и лабораторными особенностями больных. Как отмечалось выше, гипертрофия ЛЖ была выявлена у 101 (70,2%) больного, в 60 (41,6%) случаях она была выраженной. На рисунке 3.1 показаны доли лиц с гипертрофией ЛЖ в целом, а также с выраженной гипертрофией ЛЖ (более темный сегмент столбиков на этом рисунке) в различных подгруппах больных с ХСН и СД 2 типа. Как видно из этого рисунка, процент больных с гипертрофией ЛЖ оказался статистически значимо выше среди лиц в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с более молодыми (77,2% против 61,5%), при наличии АГ в сравнении с ее отсутствием (79,6% против 52,9%), при ФК III ХСН в сравнении с ФК II (75,3% против 64,2%), при давности диабета ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (80,5% против 56,4%), при уровнях HbA1C $\geq 8\%$ в сравнении с величиной $< 8\%$ (83,1% против 52,4%), при значениях индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с меньшим его уровнем (84,8% против 52,3%) и при НОМА-В < 60 в сравнении с его величиной ≥ 60 (77,1% против 63,5%), все $p < 0,05$.

Выраженная степень гипертрофии ЛЖ также более часто отмечалась у лиц старшей возрастной группы при наличии АГ, ФК III ХСН, значительной давности СД 2 типа, его значимой декомпенсации, более высоком уровне индекса НОМА-IR и более низком – НОМА-В (Рисунок 3.1, все $p < 0,05$). От пола больных частота и выраженность гипертрофии ЛЖ значимо не зависели, $p > 0,05$.

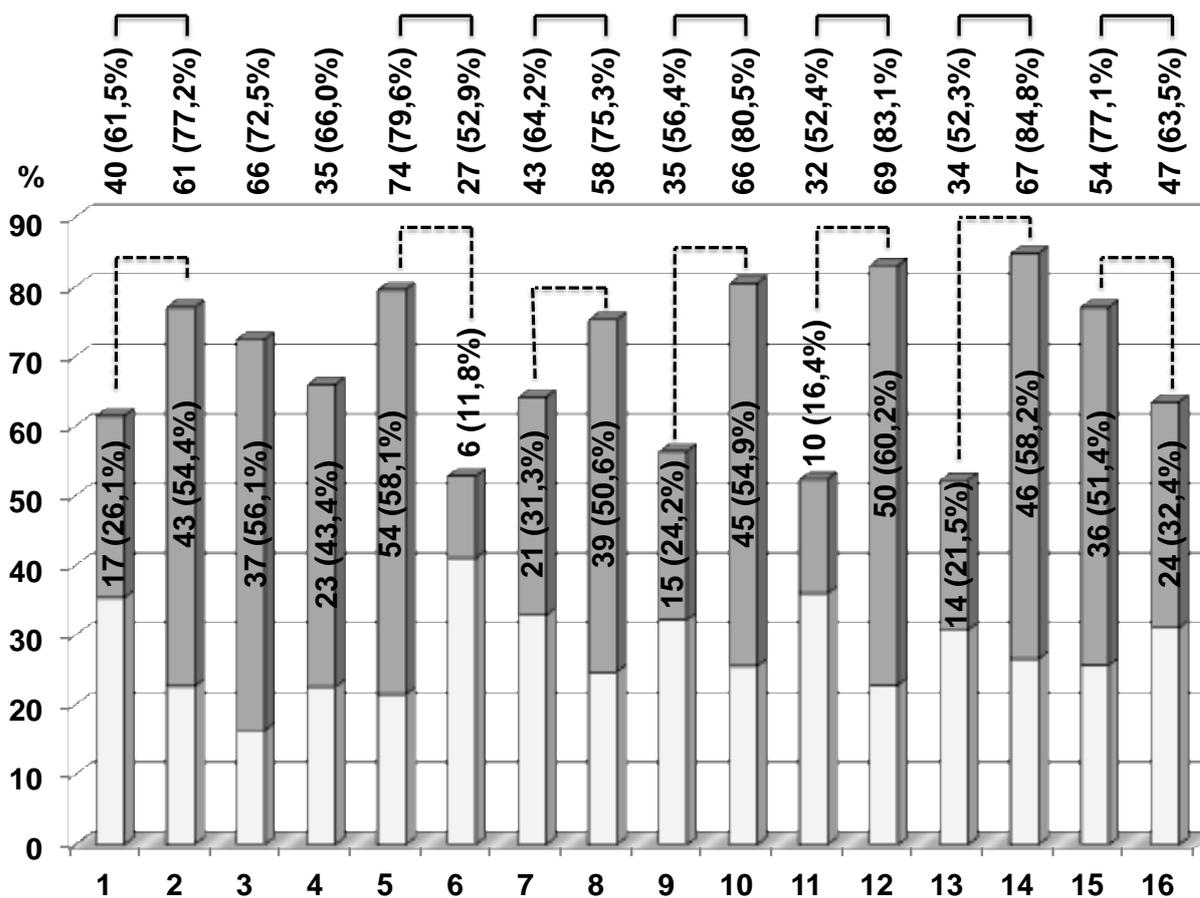


Рисунок 3.1 – Доля лиц с гипертрофией ЛЖ (столбики в целом, цифры в верхнем ряду, абсолютное количество и % от количества в подгруппах) и выраженной гипертрофией ЛЖ (темная часть столбиков с цифрами внутри) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными или пунктирными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – АГ есть; 6 – ее нет; 7 – ФК II ХСН; 8 – ФК III; 9 – давность СД < 10 лет; 10 – ≥ 10 лет; 11 – $\text{HbA1C} < 8\%$; 12 – $\geq 8\%$; 13 – $\text{НОМА-IR} < 4$; 14 – $\text{НОМА-IR} \geq 4$; 15 – $\text{НОМА-В} < 60$; 16 – $\text{НОМА-В} \geq 60$.

Дилатация ЛЖ была отмечена у 60 (41,7%) больных. На рисунке 3.2 показана доля лиц с дилатацией ЛЖ в различных подгруппах больных. Как видно из этого рисунка, процент лиц, имевших дилатацию ЛЖ, существенно не различался в подгруппах больных разного пола, с разными уровнями HbA1C и индекса НОМА-В , все $p > 0,05$. Вместе с тем, он был отчетливо более высоким среди больных в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с теми, кто

был моложе (49,4% против 32,3%), у постинфарктных больных в сравнении с теми, кто ИМ ранее не переносил (55,1% против 21,0%), у больных с ФК III ХСН в сравнении с ФК II (59,7% против 20,8%), при давности диабета ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (50,0% против 30,6%), а также при уровнях индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими величинами (54,4% против 26,2%), все $p < 0,05$.

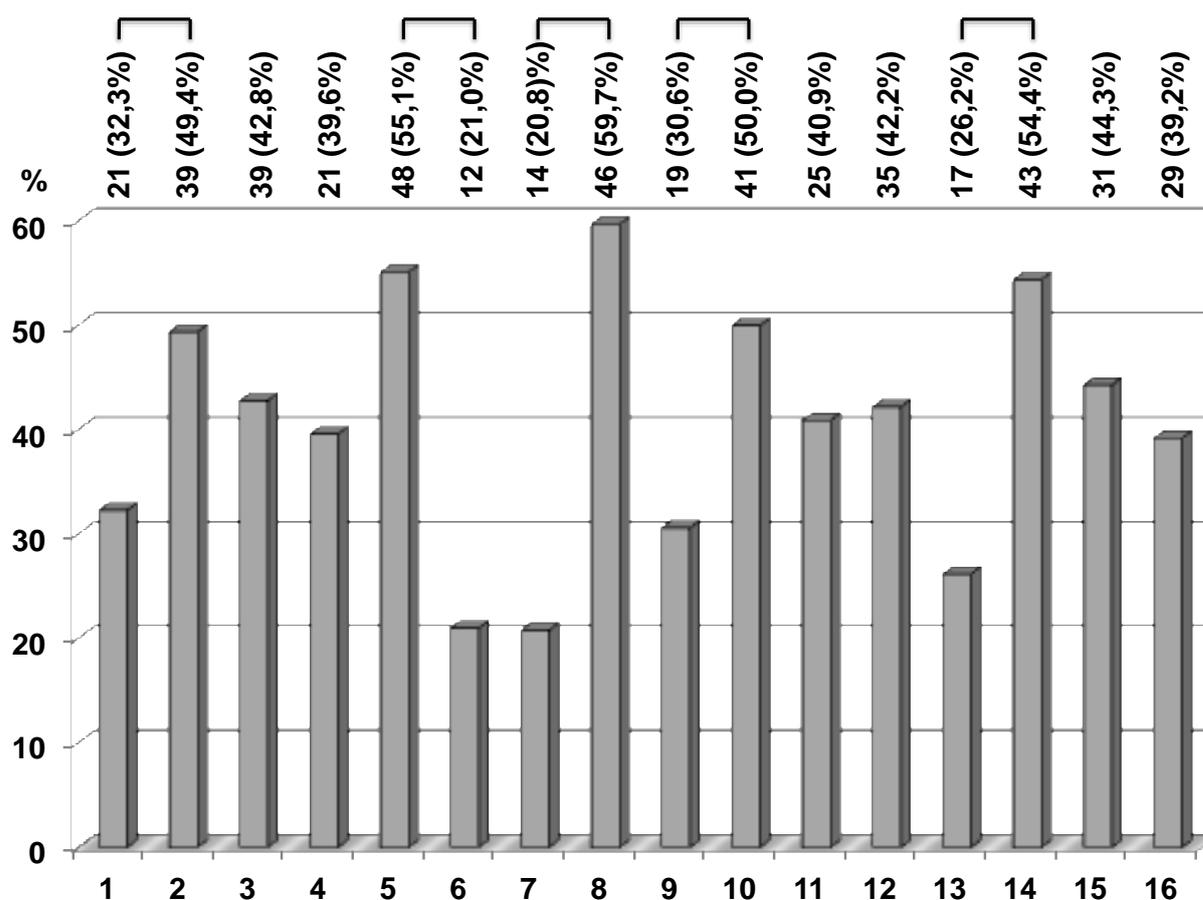


Рисунок 3.2 – Доля лиц с дилатацией ЛЖ (абсолютное количество и % от количества в подгруппах) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – перенесенный ИМ в анамнезе есть; 6 – его нет; 7 – 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 .

Рисунок 3.3 демонстрирует распределение больных с дилатацией ЛП среди различных подгрупп лиц с ХСН и СД 2 типа.

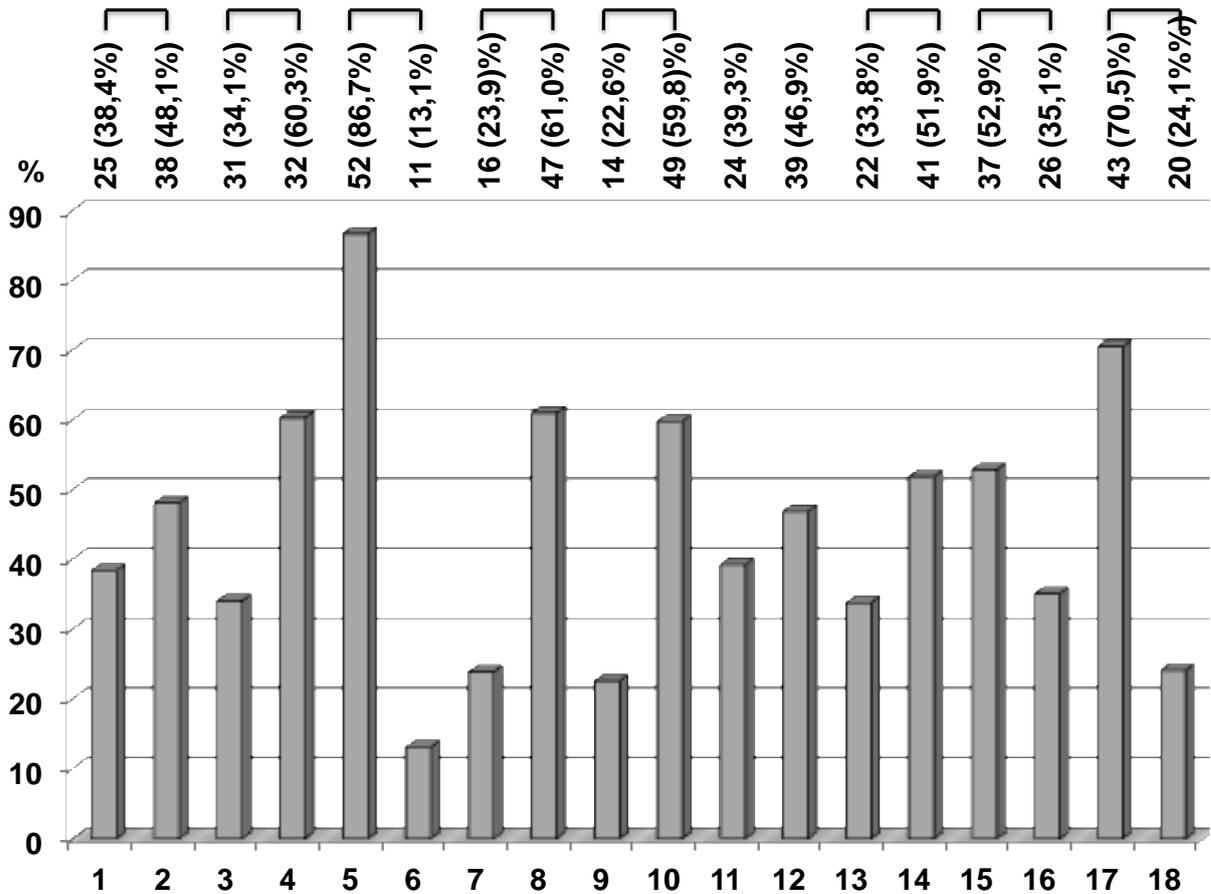


Рисунок 3.3 – Доля лиц с дилатацией левого предсердия (абсолютное количество и % от количества в подгруппах) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – выраженная гипертрофия ЛЖ есть; 6 – ее нет; 7 – ФК II ХСН; 8 – ФК III; 9 – давность СД < 10 лет; 10 – ≥ 10 лет; 11 – $HbA1C < 8\%$; 12 – $\geq 8\%$; 13 – $HOMA-IR < 4$; 14 – $HOMA-IR \geq 4$; 15 – $HOMA-B < 60$; 16 – $HOMA-B \geq 60$; 17 – ФП есть; 18 – ФП нет.

Как видно из рисунка, дилатация ЛП была выявлена у 63 (43,8%) больных; процент ее выявления, как и других эхокардиографических изменений, существенно варьировал в зависимости от клинико-лабораторных и инструментальных особенностей. Так, дилатация ЛП статистически значимо чаще выявлялась у лиц в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с более молодыми (48,1% против 38,4%), у женщин в сравнении с

мужчинами (60,3% против 34,1% – это может отражать более высокую частоту ХСН с сохранной ФВ ЛЖ у женщин), при выраженной гипертрофии ЛЖ в сравнении с умеренной гипертрофией ЛЖ или с ее отсутствием (86,7% против 13,1%), при ФК III ХСН в сравнении с ФК II (61,0% против 23,9%), при давности диабета ≥ 10 лет в сравнении с его давностью < 10 лет (59,8% против 22,6%), при значениях индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими уровнями (51,9% против 33,8%), при величинах НОМА-В < 60 в сравнении с ≥ 60 (52,9% против 35,1%), а также при наличии ФП в сравнении с ее отсутствием (70,5% против 24,1%), все $p < 0,05$.

Систолическая дисфункция ЛЖ с уровнями его ФВ $< 40\%$ имела у 56 (38,9%) больных с ХСН и СД 2 типа, при этом значения ФВ ЛЖ $< 30\%$ (выраженная систолическая дисфункция ЛЖ) были в 21 (14,6%) случае. На рисунке 3.4 показана доля больных с систолической дисфункцией ЛЖ, в т. ч. выраженной, у больных разных подгрупп. Как видно из этого рисунка, доля лиц с систолической дисфункцией ЛЖ существенно не зависела от уровней HbA1C и значений индекса НОМА-В, все $p > 0,05$. Вместе с тем, систолическая дисфункция ЛЖ обнаруживалась статистически значимо чаще среди лиц в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с более молодыми больными (46,8% против 29,2%), у мужчин в сравнении с женщинами (41,8% против 33,9%), у постинфарктных больных в сравнении с не переносившими ИМ (54,0% против 15,8%), при ФК III ХСН в сравнении с ФК II (46,8% против 29,9%), при давности диабета ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей давностью (45,1% против 30,6%) и при значениях индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с меньшей его величиной (48,1% против 27,7%), все $p < 0,05$. Выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (при ФВ ЛЖ $< 30\%$, темная часть столбиков на Рисунке 3.4, достоверность различий указана пунктирными линиями при $p < 0,05$) статистически значимо чаще обнаруживалась у лиц, переносивших ИМ 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, $p > 0,05$.

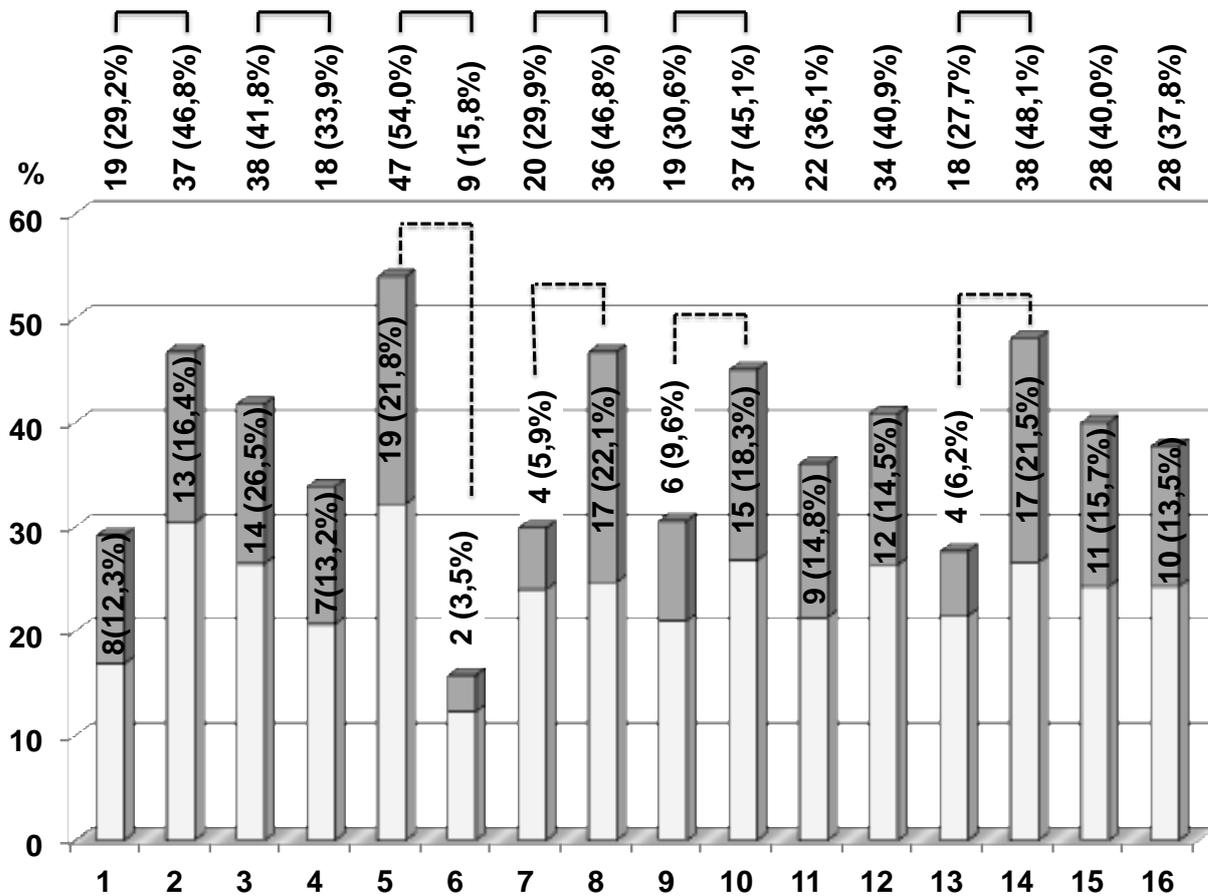


Рисунок 3.4 – Доля лиц с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%, столбики в целом, цифры в верхнем ряду, абсолютное количество и % от количества в подгруппах) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 30%, темная часть столбиков с цифрами внутри) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными или пунктирными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – перенесенный ИМ 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 – ≥ 8%; 13 – НОМА-IR < 4; 14 – НОМА-IR ≥ 4; 15 – НОМА-В < 60; 16 – НОМА-В ≥ 60.

Наличие диастолической дисфункции ЛЖ (по данным как импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока, так и тканевой импульсной доплерографии фиброзного кольца митрального

клапана) констатировано у 119 (82,6%) больных, при этом более выраженные нарушения диастолических параметров (II или III типы диастолической дисфункции ЛЖ при оценке трансмитрального кровотока и/или значения отношения $E/e' \geq 10$ при тканевой доплерографии) были отмечены у 48 (33,3%) больных. На рисунке 3.5 показано распределение доли лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ в различных подгруппах больных с ХСН и СД 2 типа.

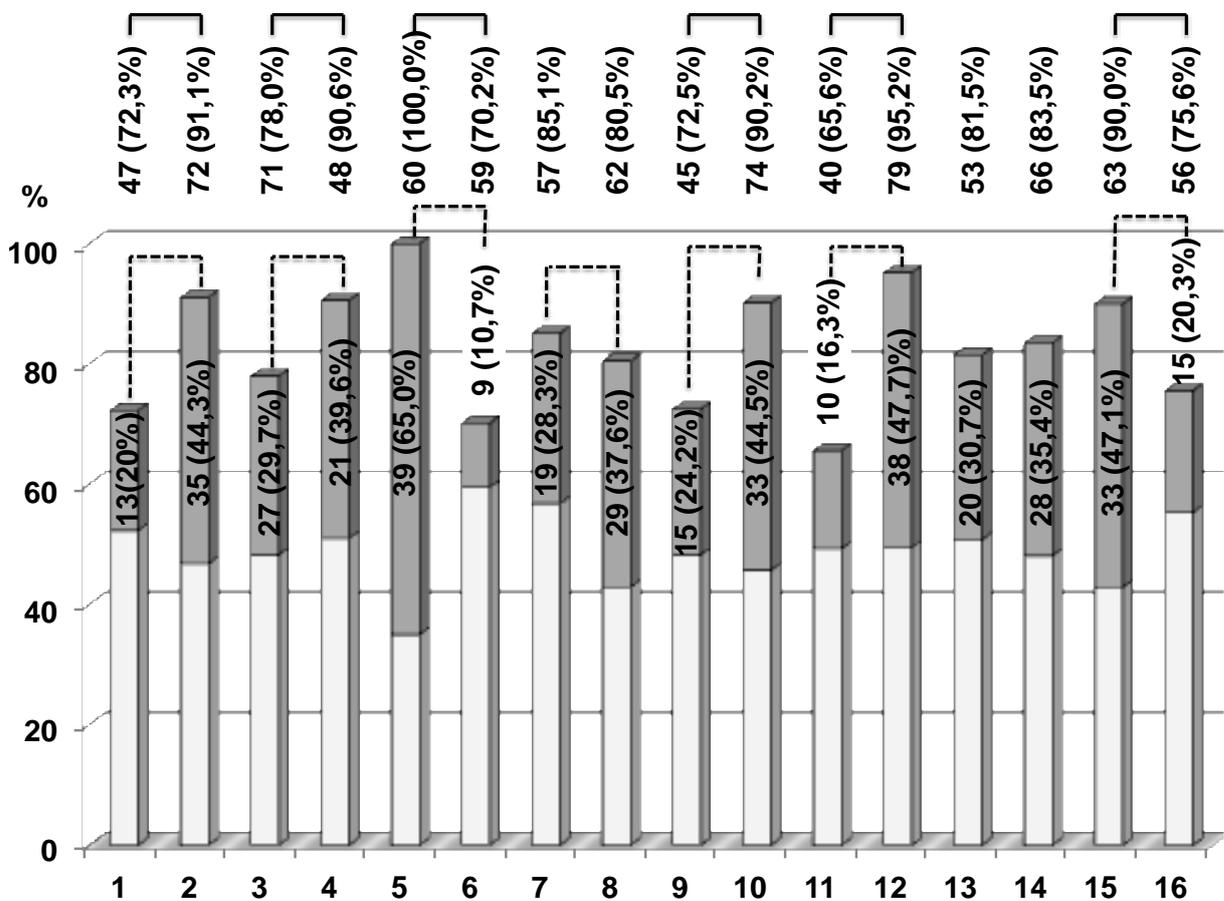


Рисунок 3.5 – Доля лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ (столбики в целом, цифры в верхнем ряду – абсолютное количество и % от количества в подгруппах) и выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (темная часть столбиков с цифрами внутри) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными или пунктирными линиями, $p < 0,05$.

1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – выраженная гипертрофия ЛЖ есть; 6 – ее нет; 7 – ФК II ХСН; 8 – ФК III; 9 – давность СД < 10 лет; 10 – ≥ 10 лет; 11 – $HbA1C < 8\%$; 12 – $\geq 8\%$; 13 – $HOMA-IR < 4$; 14 – $HOMA-IR \geq 4$; 15 – $HOMA-B < 60$; 16 – $HOMA-B \geq 60$.

Как видно из этого рисунка, процент больных с диастолической дисфункцией ЛЖ оказался достоверно выше у больных в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с теми, кто был младше (91,1% против 72,3%), у женщин в сравнении с мужчинами (90,6% против 78,0%), при наличии выраженной гипертрофии ЛЖ в сравнении с умеренной гипертрофией ЛЖ или ее отсутствием (100,0% против 70,2%), при давности СД 2 типа ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (90,2% против 72,5%), при уровнях HbA1C $\geq 8\%$ в сравнении с его меньшими значениями (95,2% против 65,6%), при величинах индекса НОМА-В < 60 в сравнении с ≥ 60 (90,0% против 75,6%), все $p < 0,05$. От ФК ХСН и уровней индекса НОМА-IR частота диастолической дисфункции не зависела, $p > 0,05$. Доля больных с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (темная часть столбиков на Рисунке 3.5) была статистически значимо более высокой у больных старшего возраста, у женщин, при наличии выраженной гипертрофии ЛЖ, при ФК III ХСН, при значительной давности диабета, высоких уровнях HbA1C, низких уровнях НОМА-В, все $p < 0,05$. От величин индекса НОМА-IR выраженная диастолическая дисфункции ЛЖ не зависела, $p > 0,05$.

Результаты проведения ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий приведены в таблице 3.3. Как видно из этой таблицы, у больных с ХСН и СД 2 типа в сравнении с лицами контрольной группы структурно-функциональные показатели брахиоцефальных артерий имели ряд достоверных отличий. Так, существенно более высокими оказались значения ТКИМ общей сонной артерии (ХСН слева $1,62 \pm 0,47$ мм, справа $1,71 \pm 0,54$ мм; контроль, соответственно, $0,85 \pm 0,21$ мм и $0,87 \pm 0,31$ мм), $p < 0,05$. Кроме того, у больных с ХСН в сравнении со здоровыми отчетливо более высокими были значения максимальной скорости кровотока в общей сонной артерии (ХСН слева $89,5 \pm 19,8$ см/с, справа $86,1 \pm 20,1$ см/с; контроль, соответственно, $65,3 \pm 13,4$ см/с и $67,6 \pm 17,6$ см/с), а также максимальной скорости кровотока во внутренней сонной артерии (ХСН

слева $74,5 \pm 16,8$ см/с, справа $71,6 \pm 15,6$ см/с; контроль, соответственно, $59,3 \pm 12,9$ см/с и $58,2 \pm 14,5$ см/с), все $p < 0,05$.

Таблица 3.3 – Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных с ХСН и СД 2 типа, а также лиц контрольной группы ($M \pm$ стандартное отклонение)

	Слева		Справа	
	ХСН и СД (n=144)	Контроль (n=35)	ХСН и СД (n=144)	Контроль (n=35)
ТКИМ ОСА, мм	$1,62 \pm$ $0,47 *$	$0,85 \pm$ $0,21$	$1,71 \pm$ $0,54*$	$0,87 \pm$ $0,31$
Vmax ОСА, см/с	$89,5 \pm$ $19,8 *$	$65,3 \pm$ $13,4$	$86,1 \pm$ $20,1 *$	$67,6 \pm$ $17,6$
Vmax ВСА, см/с	$74,5 \pm$ $16,8 *$	$59,3 \pm$ $12,9$	$71,6 \pm$ $15,6 *$	$58,2 \pm$ $14,5$
Vmin ВСА, см/с	$28,9 \pm$ $6,9$	$22,7 \pm$ $5,5$	$27,9 \pm$ $6,3$	$25,0 \pm$ $6,1$
ТАМАХ ВСА, см/с	$40,3 \pm$ $12,2 *$	$35,4 \pm$ $12,8$	$42,1 \pm$ $14,5 *$	$36,9 \pm$ $9,4$
ИР	$0,81 \pm$ $0,17 *$	$0,61 \pm$ $0,13 *$	$0,77 \pm$ $0,20 *$	$0,63 \pm$ $0,15$
ПИ	$1,57 \pm$ $0,45 *$	$1,15 \pm$ $0,39$	$1,67 \pm$ $0,51 *$	$1,11 \pm$ $0,31$

Примечания: * – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у здоровых достоверны, $p < 0,05$. ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; Vmax – максимальная скорость кровотока; Vmin – минимальная скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ИР – индекс резистивности; ПИ – пульсативный индекс.

У лиц с ХСН в сравнении с контрольной группой выше оказались и значения средней по времени скорости кровотока внутренней сонной артерии (Таблица 3.3, все $p < 0,05$). Достоверно более высокими при сочетании ХСН и СД 2 типа в сравнении со здоровыми были средние

величины индекса резистивности (ХСН слева $0,81 \pm 0,17$, справа $0,77 \pm 0,20$; контроль, соответственно, $0,61 \pm 0,13$ и $0,63 \pm 0,15$), а также пульсативного индекса (ХСН слева $1,57 \pm 0,45$, справа $1,67 \pm 0,51$; контроль, соответственно, $1,15 \pm 0,39$ и $1,11 \pm 0,31$), все $p < 0,05$. ТКИМ общей сонной артерии, превышающая 1,5 мм с обеих сторон, отмечена у 103 (71,5%) больных. На рисунке 3.6 показано распределение доли лиц с этим структурным изменением сосудистой стенки в зависимости от особенностей лиц с ХСН и СД 2 типа.

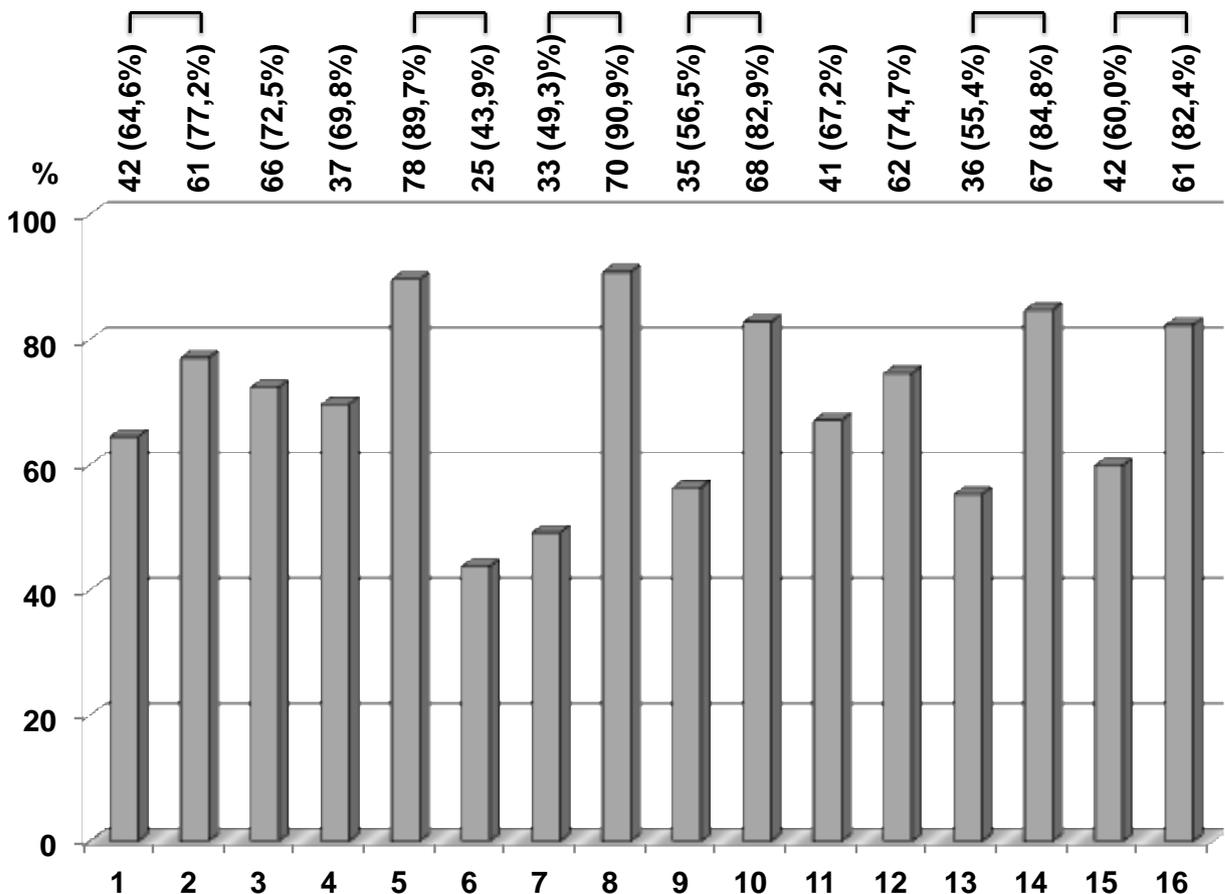


Рисунок 3.6 – Доля лиц с утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии $\geq 1,5$ мм с обеих сторон (абсолютное количество и % от количества в подгруппах) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – перенесенный ИМ 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 – $HOMA-IR < 4$; 14 – $HOMA-IR \geq 4$; 15 – $HOMA-B < 60$; 16 – $HOMA-B \geq 60$.

Как видно из этого рисунка, процент больных с указанным утолщением комплекса интима-медиа значимо не различался между подгруппами больных разного пола и с разными значениями HbA1C, $p > 0,05$. Вместе с тем, он оказался существенно выше у больных в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с более молодыми (77,2% против 64,6%), у перенесших ИМ в сравнении с не имевшими его в анамнезе (89,7% против 43,9%), при ФК III ХСН против ФК II (82,9% против 56,5%), при давности СД 2 типа ≥ 10 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (82,9% против 56,5%), при уровнях индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими значениями (84,8% против 55,4%), при величинах НОМА-В < 60 в сравнении с НОМА-В ≥ 60 (82,4% против 60,0%), все $p < 0,05$.

В таблице 3.4 показаны результаты выполнения пробы с реактивной гиперемией у больных с ХСН и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы.

Таблица 3.4 – Результаты пробы с реактивной гиперемией у обследованных лиц (М \pm стандартное отклонение).

	Лица с ХСН и СД 2 типа (n=144)		Контрольная группа (n=35)	
	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности
Исходно	3,83 \pm 0,89 *	0,94 \pm 0,23	4,68 \pm 0,71	0,82 \pm 0,13
Проба с РГ, 15 секунд	3,91 \pm 0,93 *	0,93 \pm 0,21 *	4,89 \pm 0,74	0,78 \pm 0,11
% изменений, 15 секунд	2,34 \pm 3,07 *	- 0,93 \pm 1,04 *	4,49 \pm 2,14	- 6,02 \pm 2,11

Проба с РГ, 90 секунд	$3,95 \pm 1,16 *$	$0,92 \pm 0,24 *$	$5,04 \pm 0,73 \#$	$0,69 \pm 0,12 \#$
% изменений, 90 секунд	$2,68 \pm 3,19 *$	$- 1,17 \pm 0,92 *$	$7,69 \pm 4,31$ ##	$- 16,8 \pm 5,12$ ##

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; * – различия соответствующих показателей между группами больных с ХСН и СД 2 типа и лиц контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; # – различия уровней соответствующего показателя в сравнении с исходным достоверны, $p < 0,05$; ## – различия между соответствующими результатами пробы через 15 и 90 секунд достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из этой таблицы, исходные значения диаметра плечевой артерии среди больных с ХСН ($3,83 \pm 0,89$ мм) оказались статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($4,68 \pm 0,71$ мм), $p < 0,05$. Хотя начальные значения индекса резистивности в группе ХСН ($0,94 \pm 0,23$) были выше, чем в контроле ($0,82 \pm 0,13$), однако различия степени статистической достоверности не достигли, $p > 0,05$. Результаты проведения пробы с реактивной гиперемией существенно различались между группами больных и здоровых лиц. Так, если в контрольной группе на 15 и 90 секундах выполнения этой пробы имела место отчетливая вазодилатация с увеличением диаметра плечевой артерии (соответственно на $4,49 \pm 2,14\%$ и $7,69 \pm 4,31\%$) и снижением индекса резистивности (соответственно на $- 6,02 \pm 2,11\%$ и $- 16,8 \pm 5,12\%$), то среди больных с ХСН и СД 2 типа реакция плечевой артерии характеризовалась отсутствием существенного вазодилататорного ответа – увеличение ее диаметра было незначительным и недостоверным (на 15 и 90 секундах соответственно на $2,34 \pm 3,07\%$ и $2,68 \pm 3,19\%$), при небольшом снижении индекса резистентности (соответственно на $- 0,93 \pm 1,04\%$ и $- 1,17 \pm 0,92\%$). Различия в группе ХСН

на 15 и 90 с в сравнении с исходными в этой группе оказались недостоверными ($p > 0,05$), а при сравнении с аналогичными показателями в группе контроля – статистически значимыми ($p < 0,05$).

Отсутствие адекватной вазодилаторной реакции в пробе с реактивной гиперемией (с приростом диаметра плечевой артерии на 10% и более от исходного к 90 секунде пробы) имело место у всех обследованных больных с ХСН и СД 2 типа. При этом в 43 (29,9%) случаях вазодилатация, хотя и недостаточной выраженности (с приростом этого показателя на 3-6% от исходного) все же была отмечена. В 68 (47,2%) наблюдениях вазодилаторный ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией отсутствовал (приростом ее диаметра был менее 3%), а еще в 43 (29,9%) в ходе пробы регистрировалась аномальная (парадоксальная) вазоспастическая реакция с уменьшением в ходе пробы диаметра плечевой артерии вместо его увеличения. В целом отсутствие вазодилаторной или аномальная вазоспастическая реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией зарегистрирована у 111 (77,1%) больных с ХСН и СД 2 типа. Представилось важным сравнить доли больных с таким глубоким нарушением реакции плечевой артерии в разных подгруппах лиц, что представлено на рисунке 3.7. Как видно из этого рисунка, доля лиц с отсутствием вазодилатации или с аномальным вазоспазмом плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией существенно не различалась в подгруппах лиц разного возраста и пола; она также не зависела от перенесенного ранее ИМ, все $p > 0,05$. В то же время, процент больных с этими нарушениями сосудистой реакции в пробе с реактивной гиперемией оказался достоверно выше при ФК III ХСН в сравнении с ФК II (85,7% против 67,2%), при давности СД 2 типа ≥ 10 лет в сравнении с меньшей давностью диабета (90,2% против 59,7%), при $HbA1C \geq 8\%$ в сравнении с менее высокими его уровнями (92,7% против 57,3%), при $HOMA-IR \geq 4$ в сравнении с < 4 (83,5% против 69,2%), при уровнях индекса $HOMA-B < 60$ в сравнении с ≥ 60 (87,1% против 67,6%), все $p < 0,05$.

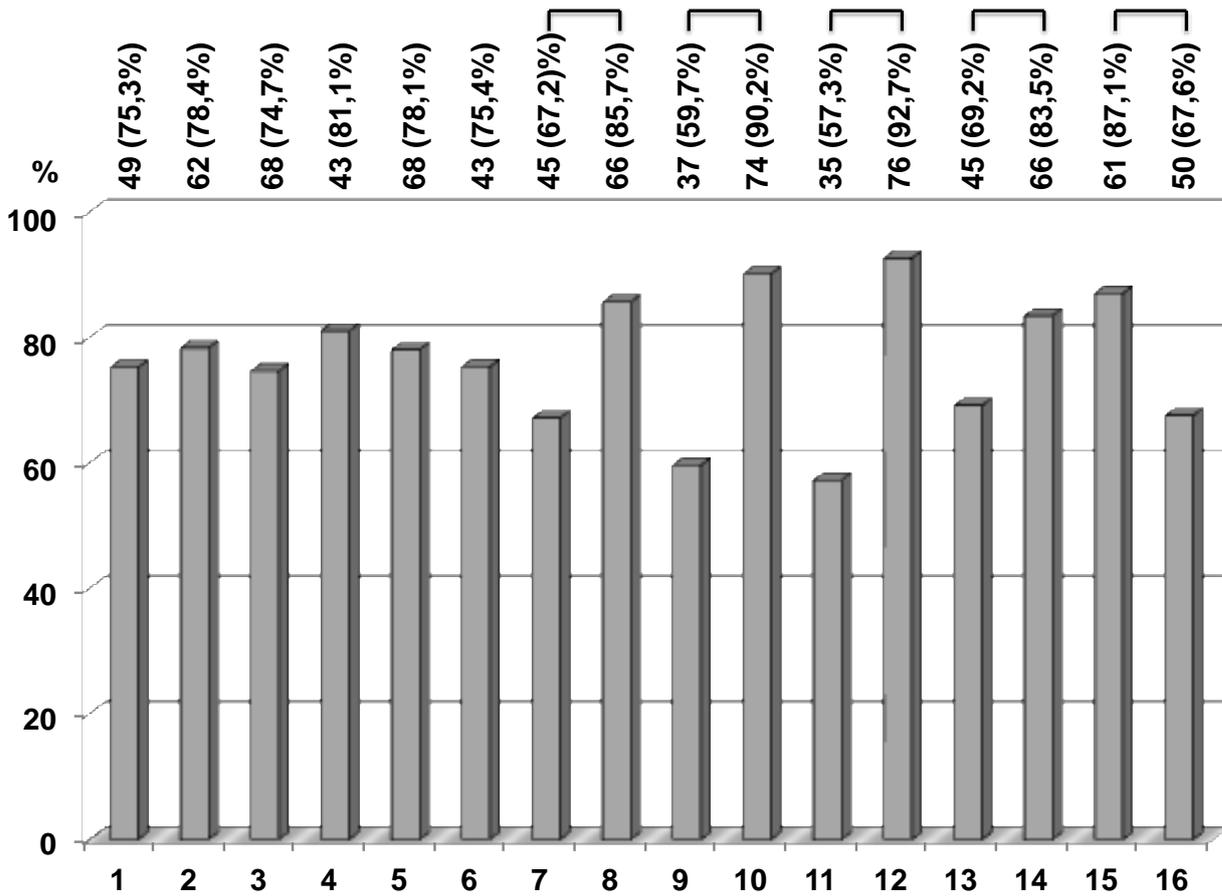


Рисунок 3.7 – Доля лиц с отсутствием вазодилаторной или с аномальной вазоспастической реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (абсолютное количество и % от количества в подгруппах) в разных подгруппах больных. Достоверность различий указана сплошными линиями, $p < 0,05$. 1 – возраст < 65 лет; 2 – ≥ 65 лет; 3 – мужчины; 4 – женщины; 5 – перенесенный ИМ в анамнезе есть; 6 – его нет; 7 – ФК II ХСН; 8 – ФК III; 9 – давность СД < 10 лет; 10 – ≥ 10 лет; 11 – НbA1C $< 8\%$; 12 – $\geq 8\%$; 13 – НОМА-IR < 4 ; 14 – НОМА-IR ≥ 4 ; 15 – НОМА-В < 60 ; 16 – НОМА-В ≥ 60 .

Завершая настоящую главу, можно сделать следующие обобщения. Наблюдаемые в данной работе лица с ХСН в сочетании с СД 2 типа характеризовались наличием широкого спектра нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы, особенности и степень выраженности которых широко варьировали в зависимости от демографических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Различные геометрические модели гипертрофии ЛЖ были представлены 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 утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии – в 71,5%, отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией – в 77,1%. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ более часто регистрировалась при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в сравнении с ХСН с промежуточной или сохранной ФВ ЛЖ, концентрическая – при ХСН с промежуточной или с сохранной ФВ ЛЖ в сравнении с низкой ФВ ЛЖ. У лиц с низкой ФВ ЛЖ в сравнении с больными с промежуточной или сохранной ФВ ЛЖ были представлены дилатация ЛЖ, выраженное утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; реже у них отмечались выраженная гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция и дилатация ЛП. В ходе проведения клинико-инструментальных сопоставлений были выявлены связи возраста больных с гипертрофией ЛЖ, дилатацией левых камер сердца, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Отмечена связь мужского пола с систолической дисфункцией ЛЖ, женского пола – с диастолической дисфункцией ЛЖ и дилатацией ЛП. Доля лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ (особенно ее выраженной степени) была значительно более высокой при выраженной гипертрофии ЛЖ. Процент лиц со всеми анализировавшимися структурно-функциональными сердечно-сосудистыми нарушениями увеличивался от ФК II к ФК III ХСН.

Обращает на себя внимание отчетливая связь особенностей структуры и функции сердечно-сосудистой системы с характером течения СД 2 типа. Так, со степенью компенсации диабета (уровнем HbA1C) оказались связаны гипертрофия ЛЖ (в т.ч. выраженная) и его диастолическая дисфункция; с

давностью СД 2 типа – все оценивавшиеся сердечно-сосудистые нарушения, с индексом НОМА-IR – также все (кроме диастолической дисфункции ЛЖ), с индексом НОМА-В – гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция, дилатация ЛП, выраженное утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также отсутствие вазодилататорного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. 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.

ГЛАВА 4

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ, ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ПРОФИБРОТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ХСН И СД 2 ТИПА

Ассоциированные с СД 2 типа гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и накопление конечных продуктов гликирования играют определяющую роль в формировании комплекса изменений в сердце, обозначаемых как «диабетическая кардиомиопатия». В сочетании с другими важными факторами, такими как возраст, АГ, ИБС (особенно перенесенный ИМ) эти процессы составляют основу образования синдрома ХСН у лиц с СД 2 типа. Важное значение в реализации присущих ХСН у этих больных гипертрофии миокарда, нарушений его систолической и диастолической функции отводят дефектам различных систем, контролирующим процессы пролиферации тканей и их фиброза, локального и системного воспаления, интраваскулярного тромбозирования.

Несмотря на всестороннее изучение разнообразных биомаркеров, связанных с этими системами, у больных с ХСН, предпринятое за последние 2 десятилетия, многие вопросы здесь продолжают требовать дальнейшего исследования. В частности, недостаточно информации о связи изменений оцениваемых биомаркеров с особенностями течения СД 2 типа (характером компенсации, давностью, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, характером микрососудистых нарушений). Хотя прогностическая значимость ряда биомаркеров при ХСН с низкой ФВ ЛЖ достаточно изучена, для лиц с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ имеющиеся в литературе данные о связи прогноза с уровнями подобных показателей весьма противоречивы. В этой связи, изучение содержания провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров при ХСН в сочетании с СД 2 типа, оценка связи этих параметров с особенностями течения диабета в клинико-лабораторных и клинико-

инструментальных сопоставлениях, а также изучение их связи с сердечно-сосудистым прогнозом представляются весьма актуальными.

В таблице 4.1 представлены средние величины изучавшихся биомаркеров у лиц контрольной группы и среди больных с ХСН и СД 2 типа как в целом, так и при разных ФК ХСН и значениях ФВ ЛЖ. Как видно из этой таблицы, уровни всех этих показателей в общей группе больных с ХСН достоверно превышали соответствующие величины у здоровых, составив для Вч-СРБ соответственно $5,22 \pm 2,17$ и $2,34 \pm 0,76$ МЕ/л, для альдостерона соответственно $69,8 \pm 18,7$ и $43,7 \pm 8,9$ пг/мл, для TNF- α соответственно $8,17 \pm 1,51$ и $4,57 \pm 0,53$ пг/мл, для И-6 соответственно $8,51 \pm 2,19$ и $4,14 \pm 1,05$ пг/мл, для Ag-vWF соответственно $251,6 \pm 80,5$ и $174,2 \pm 58,3$ %, для цистатина С соответственно $1,36 \pm 0,34$ и $0,73 \pm 0,21$ мкг/мл, все $p < 0,05$. Содержание Вч-СРБ, альдостерона, TNF- α и цистатина С у больных с ФК III оказались достоверно выше, чем при ФК II ($p < 0,05$), в то время как уровни И-6 и Ag-vWF от ФК ХСН существенно не зависели. При анализе значений биомаркеров в зависимости от ФВ ЛЖ отмечено, что наиболее высокими они были при низкой ФВ ЛЖ по сравнению с их значениями при промежуточной и сохранной систолической функции ЛЖ (Таблица 4.1). Существенных отличий между группами с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ по уровням TNF- α и альдостерона отмечено не было.

В ходе проведения линейного регрессионного анализа в целом среди всех обследованных лиц с ХСН и СД 2 типа достоверных связей между содержанием исследованных биомаркеров, с одной стороны, и уровнями ФВ ЛЖ, с другой стороны, выявить не удалось. Возможно, это было обусловлено достаточно высокой гетерогенностью обследованных.

Таблица 4.1. Уровни биомаркеров у обследованных лиц (M ± стандартное отклонение)

Биомаркеры	Здоровые	Лица с ХСН в целом	ФК ХСН		Лица с ХСН, ФВ ЛЖ, %		
			II	III	< 40	40-49	≥ 50
Вч-СРБ	2,34 ±	5,22 ±	3,81 ±	7,14 ±	6,07 ±	4,93 ±	4,41 ±
МЕ/л	0,76	2,17 #	0,93 #	2,16 # ##	2,10 #	1,71 # *	2,14 # * **
Альдостерон,	43,7 ±	69,8 ±	49,3 ±	84,2 ±	75,3 ±	64,1 ±	65,2 ±
пг/мл	8,9	18,7 #	11,7 #	20,4 # ##	17,6 #	16,3 # *	15,9 # *
TNF- α ,	4,57 ±	8,17 ±	7,32 ±	8,97 ±	9,13 ±	7,65 ±	7,53 ±
пг/мл	0,53	1,51 #	1,84 #	2,06 # ##	2,21 #	1,59 # *	2,05 # *
IL-6,	4,14 ±	8,51 ±	8,43 ±	8,62 ±	9,37 ±	7,68 ±	8,39 ±
пг/мл	1,05	2,19 #	2,11 #	2,20 #	1,74 #	2,14 # *	1,88 # * **
Аг vWF,	174,2 ±	251,6 ±	243,7 ±	258,4 ±	287,3 ±	225,1 ±	238,2 ±
%	58,3	80,5 #	76,2 #	79,8 #	69,2 #	77,1 # *	67,4 # * **
Цистатин С,	0,73 ±	1,36 ±	1,12 ±	1,52 ±	1,86 ±	1,39 ±	1,04 ±
мкг/мл	0,21	0,34 #	0,25 #	0,37 # ##	0,51 #	0,37 # *	0,25 # * **

Достоверность различий ($p < 0,05$) между: # - лицами с ХСН и здоровыми; ## - лицами с ФК II и III; * - лицами с ФВ ЛЖ <40% и другими ФВ; ** - лицами с ФВ 40-49% и $\geq 50\%$. Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин-6; Аг vWF – антиген фактора Виллебранда.

В то же время, при анализе более гомогенных подгрупп достоверные закономерности обнаруживались. Так, для перенесших ИМ мужчин с ФВ ЛЖ < 40% имела место отчетливая связь ФВ ЛЖ с уровнем Вч-СРБ (Рисунок 4.1, $r = -0,72$; $p < 0,05$). Для этой же подгруппы имели место и статистически значимые связи между ФВ ЛЖ, с одной стороны, и уровнями альдостерона ($r = -0,64$; $p < 0,05$), TNF- α ($r = -0,69$; $p < 0,05$) и цистатином С ($r = -0,59$; $p < 0,05$), с другой стороны.

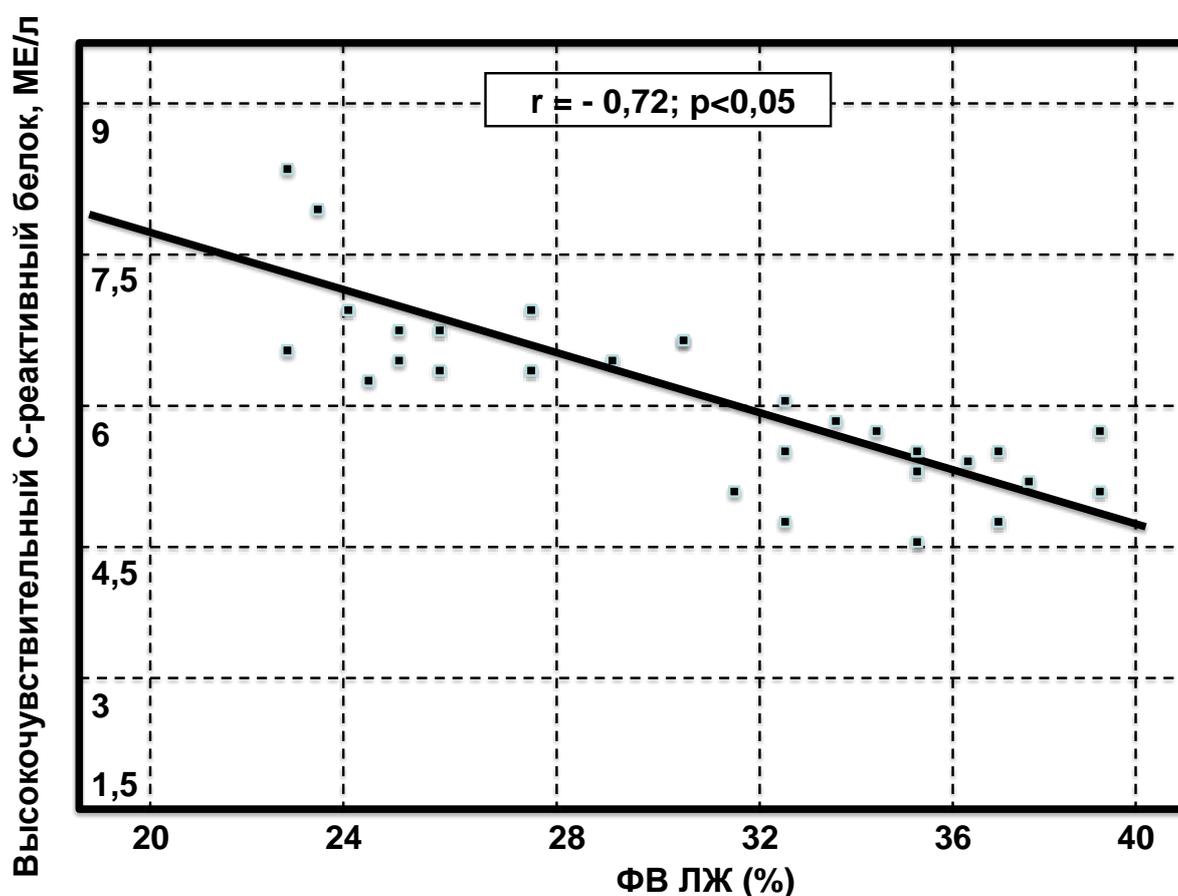


Рисунок 4.1 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между ФВ ЛЖ и Вч-СРБ среди постинфарктных мужчин с ФВ ЛЖ < 40%

Средние величины изучавшихся биомаркеров в зависимости от особенностей СД 2 типа представлены в таблице 4.2. Как видно из этой таблицы, уровни Вч-СРБ были статистически значимо выше при $HbA1C \geq 8\%$ в сравнении с его меньшей величиной ($6,54 \pm 1,73$ против $4,12 \pm 1,25$ МЕ/л), при более высоких величинах индекса НОМА-IR в

сравнении с менее высокими ($5,92 \pm 1,98$ против $4,51 \pm 1,64$ МЕ/л), а также при низких значениях НОМА-В в сравнении с высокими ($7,19 \pm 2,09$ против $3,41 \pm 0,86$ МЕ/л), все $p < 0,05$. Уровни этого показателя значимо не различались в зависимости от давности СД 2 типа, $p > 0,05$.

Содержание альдостерона крови оказалось статистически значимо более высоким при более значительной давности диабета в сравнении с ее меньшей продолжительностью, а также при низких уровнях НОМА-В в сравнении с его высокими величинами, все $p < 0,05$ (Таблица 4.2). Концентрации этого показателя достоверно не различались при разных уровнях HbA1C и НОМА-IR, $p > 0,05$.

Величины TNF- α были отчетливо выше при большей длительности СД 2 типа в сравнении с его меньшей давностью, $p < 0,05$; они значимо не зависели от значений HbA1C, индексов НОМА-IR и НОМА-В, все $p > 0,05$.

Содержание ИЛ-6 оказалось достоверно более высоким при HbA1C $\geq 8\%$ в сравнении с его меньшим уровнем, а также при НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его менее высокими значениями, оба $p < 0,05$; значения этого цитокина не зависели от давности СД 2 типа и от НОМА-В, $p > 0,05$.

Уровни Ag-vWF были статистически значимо выше при более высоких значениях HbA1C в сравнении с низкими, при большей продолжительности диабета в сравнении с меньшей, а также при меньших величинах НОМА-В в сравнении с большими, все $p < 0,05$; они существенно не различались в зависимости от уровней НОМА-IR, $p > 0,05$.

Концентрации цистатина С при значительной давности СД 2 типа достоверно превосходили таковые при меньшей его продолжительности, при уровнях НОМА-IR ≥ 4 они были явно выше, чем при меньших величинах этого индекса, оба $p < 0,05$. В то же время, содержание цистатина С не показывало зависимости от уровней HbA1C и от НОМА-В, $p > 0,05$ (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Уровни биомаркеров в зависимости от особенностей СД 2 типа (М ± стандартное отклонение).

Биомаркеры	HbA1C, %		Давность диабета, лет		НОМА-IR		НОМА-В	
	< 8	≥ 8	< 10	≥ 10	< 4	≥ 4	< 60	≥ 60
вч-СРБ, МЕ/л	4,12 ± 1,25	6,54 ± 1,73 #	5,18 ± 2,11	5,37 ± 2,05	4,-51 ± 1,64	5,92 ± 1,98 *	7,19 ± 2,09	3,41 ± 0,86 **
Альдостерон, пг/мл	62,9 ± 16,5	74,3 ± 17,4	59,2 ± 18,1	78,6 ± 17,5 ##	64,6 ± 17,6	72,3 ± 19,1	83,1 ± 19,2	54,7 ± 14,9 **
TNF-α, пг/мл	8,11 ± 1,62	8,24 ± 1,47	7,71 ± 1,39	8,58 ± 1,21 ##	8,09 ± 1,78	8,31 ± 1,35	8,13 ± 1,52	8,19 ± 1,56
IL-6, пг/мл	7,81 ± 1,52	9,14 ± 2,07 #	8,42 ± 2,03	8,59 ± 2,14	7,72 ± 1,61	9,23 ± 1,72 *	8,63 ± 1,82	8,40 ± 1,59
Аг vWF, %	208,6 ± 61,2	294,5 ± 74,3 #	231,2 ± 52,3	278,5 ± 70,4 #	242,5 ± 76,1	259,7 ± 79,8	316,4 ± 49,4	198,7 ± 52,3 **
Цистатин С, мкг/мл	1,33 ± 0,30	1,38 ± 0,32	1,11 ± 0,22	1,69 ± 0,27 ##	1,04 ± 0,29	1,76 ± 0,25 *	1,41 ± 0,32	1,29 ± 0,29

Достоверность различий ($p < 0,05$) между лицами с разными: # - HbA1C; ## - давностью СД; * - НОМА-IR; ** – НОМА-В. вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин-6; Аг vWF – антиген фактора Виллебранда.

Проведение линейного регрессионного анализа позволило подтвердить наличие достоверных связей между уровнями ряда изучавшихся биомаркеров, с одной стороны, и особенностями течения СД 2 типа, с другой стороны. Такие связи были отмечены в относительно гомогенных подгруппах лиц с разными уровнями ФВ ЛЖ для индекса НОМА-IR с Вч-СРБ, II-6 и цистатином С (r в пределах от 0,57 до 0,69; все $p < 0,05$), а также для индекса НОМА-В – с альдостероном и Ag-vWF (r в пределах от -0,62 до -0,67; все $p < 0,05$). На рисунке 4.2 представлены результаты линейного регрессионного анализа связи индекса НОМА-IR с II-6 в подгруппе женщин в сохранной ФВ ЛЖ ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

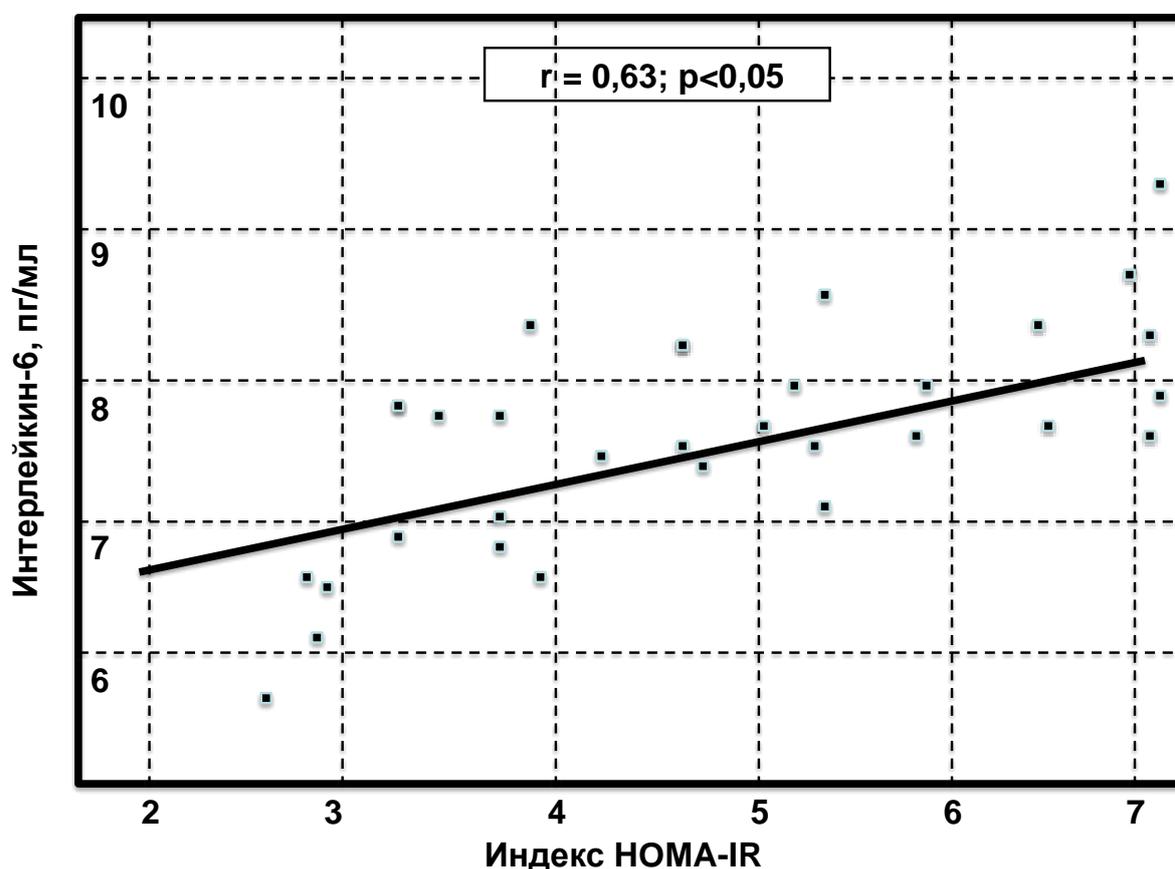


Рисунок 4.2 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между индексом НОМА-IR и уровнем II-6 среди женщин с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$

В таблице 4.3 уровни биомаркеров показаны в зависимости от структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы. Содержание Вч-СРБ оказалось статистически значимо более высоким при

наличии утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии в сравнении с его отсутствием, а также при нарушенном вазореактивном ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с нормальным ее ответом, все $p < 0,05$. В то же время, от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ, а также от уровня отношения E/e' значения этого показателя не зависели, $p > 0,05$.

Концентрации альдостерона были достоверно выше при наличии гипертрофии ЛЖ в сравнении с ее отсутствием, а также при $E/e' \geq 10$ в сравнении с меньшей величиной этого показателя, $p < 0,05$. При этом связи уровней альдостерона с ТКИМ общей сонной артерии и с результатами пробы с реактивной гиперемией выявлено не было, $p > 0,05$. Значения TNF- α также статистически значимо выше оказались при наличии гипертрофии ЛЖ и выраженных нарушений его диастолической функции ($p < 0,05$), без явной связи со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки (ТКИМ, результаты пробы с реактивной гиперемией, $p > 0,05$).

Уровни II-6 достоверно выше были при наличии гипертрофии ЛЖ в сравнении с ее отсутствием, а также при нарушенном вазодилаторном ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с нормальным ее ответом, $p < 0,05$. Содержание II-6 не демонстрировало связи со значениями E/e' и ТКИМ общей сонной артерии, $p > 0,05$.

Значения Ag-vWF оказались отчетливо более высокими при наличии структурно-функциональных сосудистых изменений (утолщении комплекса интима-медиа общей сонной артерии, нарушенный вазодилаторный ответ плечевой артерии), $p < 0,05$. Они значимо не зависели от наличия гипертрофии и диастолических нарушений ЛЖ, $p > 0,05$. Концентрации цистатина С были достоверно выше при уровнях отношения $E/e' \geq 10$ в сравнении с его меньшими значениями, а также при ТКИМ общей сонной артерии $\geq 1,5$ мм в сравнении с ее меньшей толщиной, $p < 0,05$, Таблица 4.3. Содержание цистатина С не зависело от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ и от результатов пробы с реактивной гиперемией.

Таблица 4.3 – Уровни биомаркеров в зависимости от структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы (М ± стандартное отклонение).

Биомаркеры	Гипертрофия ЛЖ		Е / е'		ТКИМ ОСА, мм		% изменения ИР ПА к 90 с	
	Нет	Есть	< 10	≥ 10	< 1,5	≥ 1,5	-1,5 – +2,0	-4,0 – -1,51
вч-СРБ, МЕ/л	5,14 ± 1,72	5,39 ± 1,66	5,15 ± 1,83	5,26 ± 1,78	4,73 ± 1,62	5,91 ± 1,95 *	6,34 ± 1,98	4,07 ± 1,43 **
Альдостерон, пг/мл	63,1 ± 17,3	76,2 ± 18,1 #	57,1 ± 16,3	81,4 ± 19,3 ##	66,5 ± 17,8	72,4 ± 18,3	73,7 ± 19,6	67,9 ± 18,8
TNF-α, пг/мл	7,87 ± 1,33	8,49 ± 1,49 *	7,60 ± 1,43	8,63 ± 1,38 ##	8,11 ± 1,51	8,27 ± 1,56	8,34 ± 1,59	8,03 ± 1,47
IL-6, пг/мл	7,72 ± 1,60	9,05 ± 2,07 #	8,39 ± 1,76	8,62 ± 1,86	8,12 ± 1,74	8,92 ± 1,91 *	8,16 ± 1,67	8,86 ± 1,82 **
Аг vWF, %	245,2 ± 74,7	257,4 ± 76,2	251,5 ± 75,1	260,1 ± 77,9	217,2 ± 73,5	287,5 ± 85,1 *	211,9 ± 62,5	296,8 ± 79,4 **
Цистатин С, мкг/мл	1,27 ± 0,41	1,44 ± 0,35	1,02 ± 0,24	1,67 ± 0,32 ##	0,99 ± 0,30	1,72 ± 0,39 *	1,51 ± 0,35	1,23 ± 0,40

ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии; остальные сокращения – как в таблицах 4.1 и 4.2. Достоверность различий ($p < 0,05$) между лицами с разными: # – гипертрофией ЛЖ; ## – Е / е'; * – ТКИМ ОСА; ** – % изменения ИР ПА к 90 с.

По результатам линейного регрессионного анализа в относительно гомогенных подгруппах лиц с разными значениями ФВ ЛЖ установлено наличие достоверных связей между уровнями ТКИМ общей сонной артерии, с одной стороны, и концентрациями Вч-СРБ, И-6, Ag-vWF и цистатина С, с другой стороны; между отношением E/e' с одной стороны, и величинами альдостерона и цистатина С, с другой стороны; между значениями индекса массы миокарда ЛЖ и содержанием $TNF-\alpha$ (значения r от 0,53 до 0,77; все $p < 0,05$). Рисунок 4.3 показывает результаты линейного регрессионного анализа связи между отношением E/e' и цистатином С среди постинфарктных больных мужского пола с низкой ФВ ЛЖ.

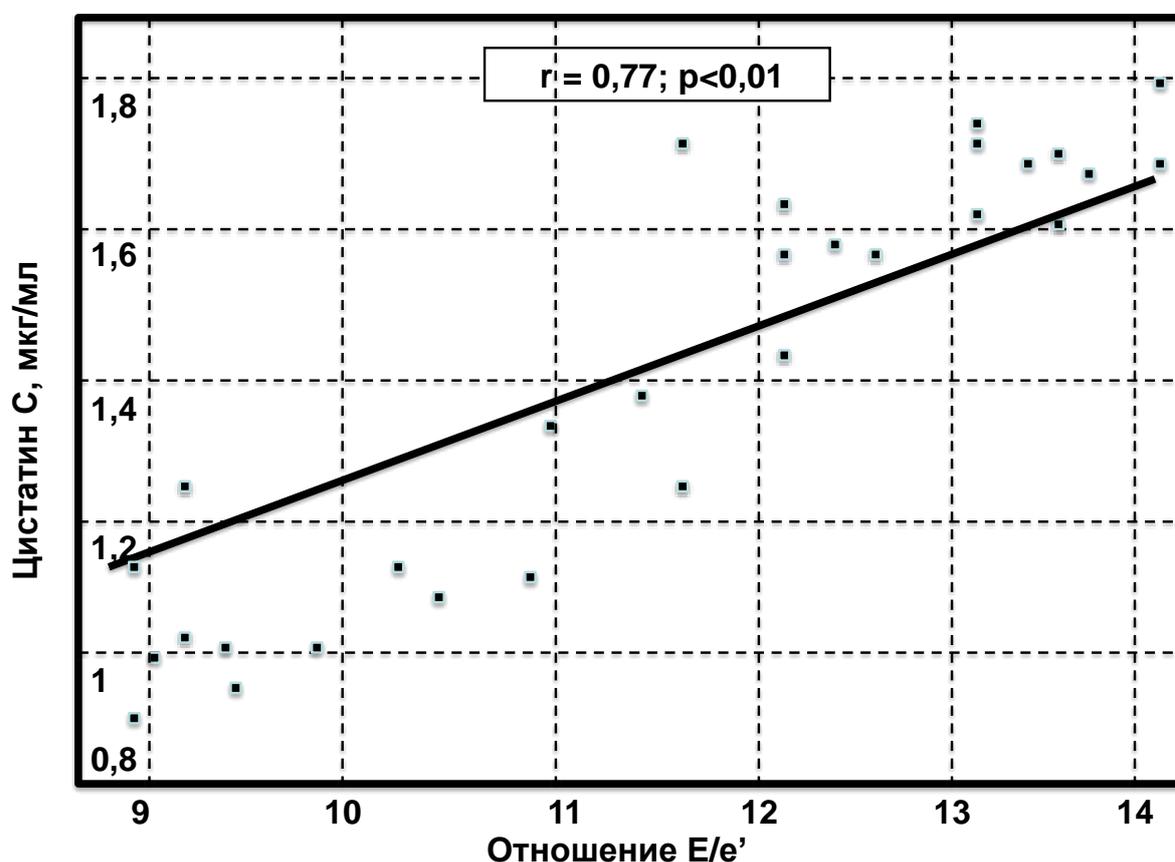


Рисунок 4.3 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между отношением E/e' и цистатином С среди постинфарктных больных мужского пола с низкой ФВ ЛЖ

С использованием результатов выполненных сопоставлений клинических особенностей больных с их лабораторными и инструментальными характеристиками в ходе проспективного наблюдения за

ними проведен анализ для установления факторов риска прогрессирования ХСН. С этой целью среди общей группы 144 больных ХСН в сочетании с СД 2 типа были выделены такие, у которых в течение $15,9 \pm 3,9$ месяцев наблюдения развивались эпизоды декомпенсации ХСН, требовавшие госпитализации в стационар, и/или ухудшение таких показателей, как ФК ХСН, ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, индекс объема ЛП, отношение E/e' , ТКИМ общих сонных артерий, индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (учитывалось ухудшение не менее чем 3 из перечисленных параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений). Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН за этот период потребовались 52 больным (24 из них – более чем по 1 разу), значимое ухудшение ≥ 3 из вышеперечисленных структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы имело место в 67 случаях. Всего эпизоды декомпенсации ХСН и/или отчетливое ухудшение сердечно-сосудистых параметров за время наблюдения отмечены у 84 человек (58,3%).

В таблице 4.4 показаны результаты сравнения средних значений исходных величин ряда клинико-лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от того, развивались ли у больных в процессе наблюдения за ними эпизоды декомпенсации ХСН и/или ухудшение клинико-лабораторных показателей. Как видно из этой таблицы, такие подгруппы по многим представленным показателям демонстрировали статистически значимые отличия. Так, подгруппа с развитием в процессе наблюдения эпизодов декомпенсации ХСН и/или ухудшения клинико-лабораторных показателей в сравнении с подгруппой без такой отрицательной динамики имела статистически значимо более высокие средние величины возраста ($69,6 \pm 10,4$ против $64,1 \pm 9,8$ лет), исходных значений ФК ХСН ($2,54 \pm 0,49$ против $2,27 \pm 0,31$), давности диабета ($12,5 \pm 4,4$ против $10,1 \pm 3,2$ лет), индекса НОМА-IR ($4,34 \pm 1,27$ против $3,86 \pm 0,83$), индекса массы миокарда ЛЖ ($149,4 \pm 37,6$ против $142,5 \pm 43,7$ г/м²), отношения E/e' ($11,07 \pm 2,37$ против $8,71 \pm 2,13$), ТКИМ

общей сонной артерии ($1,62 \pm 0,41$ против $1,44 \pm 0,41$ мм), уровней Вч-СРБ ($6,75 \pm 2,09$ против $4,14 \pm 1,51$ МЕ/л), альдостерона ($78,3 \pm 19,9$ против $56,2 \pm 19,2$ пг/мл), TNF- α ($8,60 \pm 2,14$ против $7,36 \pm 1,88$ пг/мл), И-6 ($8,79 \pm 2,18$ против $8,37 \pm 1,94$ пг/мл) и цистатина С ($1,47 \pm 0,32$ против $1,21 \pm 0,21$ мкг/мл); у них статистически значимо ниже были исходные уровни индекса НОМА-В ($57,6 \pm 14,9$ против $68,5 \pm 15,1$) и ФВ ЛЖ ($45,2 \pm 10,7$ против $48,4 \pm 9,1\%$), все $p < 0,05$. Средние величины HbA1C, результатов пробы с реактивной гиперемией и уровней Ag-vWF между этими подгруппами не имели достоверных различий, $p > 0,05$.

Таблица 4.4 – Исходные значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей больных с ХСН и СД 2 типа в зависимости от течения ХСН в ходе наблюдения (M \pm стандартное отклонение)

Показатели	Развитие в течение периода наблюдения декомпенсации ХСН и/или ухудшения клинико-инструментальных показателей	
	Нет (n=60)	Есть (n=84)
Возраст, лет	$64,1 \pm 9,8$	$69,6 \pm 10,4$ *
ФК ХСН	$2,27 \pm 0,31$	$2,54 \pm 0,49$ *
HbA1C, %	$8,28 \pm 1,24$	$8,31 \pm 1,45$
Давность СД 2 типа, лет	$10,1 \pm 3,2$	$12,5 \pm 4,4$ *
Индекс НОМА-IR	$3,86 \pm 0,83$	$4,34 \pm 1,27$ *
Индекс НОМА-В	$68,5 \pm 15,1$	$57,6 \pm 14,9$ *
ФВ ЛЖ, %	$48,4 \pm 9,1$	$45,2 \pm 10,7$ *
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$142,5 \pm 43,7$	$149,4 \pm 37,6$ *
Отношение E/e'	$8,71 \pm 2,13$	$11,07 \pm 2,37$ *
ТКИМ общей сонной артерии, мм	$1,44 \pm 0,41$	$1,62 \pm 0,41$ *

% изменений индекса резистивности плечевой артерии к 90 с	-1,19 ± 0,71	-1,11 ± 0,54
Вч-СРБ, МЕ/л	4,14 ± 1,51	6,75 ± 2,09 *
Альдостерон, пг/мл	56,2 ± 19,2	78,3 ± 19,9 *
TNF- α , пг/мл	7,36 ± 1,88	8,60 ± 2,14 *
II-6, пг/мл	8,37 ± 1,94	8,79 ± 2,18 *
Ag-vWF, %	256,4 ± 79,5	247,3 ± 80,2
Цистатин С, мкг/мл	1,21 ± 0,21	1,47 ± 0,32 *

Примечание. * – различия между соответствующими показателями достоверны, $p < 0,05$.

В ходе статистической обработки данных с применением критерия χ^2 выявлена связь прогрессирования ХСН (ее декомпенсации и/или ухудшения клиничко-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 ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,05$), 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 общей сонной артерии $> 1,5$ мм, концентрации альдостерона > 60 пг/мл и цистатина С $> 1,5$ мкг/мл.

В завершение представления данных настоящей главы отметим наличие многообразных отчетливых связей между уровнями изучавшихся провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров, с одной стороны, и различными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных ХСН с СД 2 типа, с другой стороны. Средние уровни всех исследованных биомаркеров у этих больных 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-В. Достоверными также были различия этих показателей и в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ, уровней отношения E/e', ТКИМ общей сонной артерии и результатов пробы с реактивной гиперемией. Проведенный линейный регрессионный анализ позволил подтвердить наличие статистически значимых связей уровней ФВ ЛЖ с содержанием Вч-СРБ, альдостерона, TNF- α и цистатина С; индекса НОМА-IR с концентрациями Вч-СРБ, II-6 и цистатина С; индекса НОМА-В – с уровнями альдостерона и Ag-vWF; ТКИМ общей сонной артерии и концентрациями Вч-СРБ, II-6, Ag-vWF и цистатина С; отношения E/e' с величинами альдостерона и цистатина С; индекса массы миокарда ЛЖ с содержанием TNF- α . Примечательными явились результаты сопоставлений исходных клинико-лабораторных и инструментальных данных больных с результатами проспективного наблюдения за ними. Используемые методы статистического анализа позволили выделить ряд параметров, достоверно связанных с повышенным риском развития в ходе наблюдения эпизодов декомпенсации ХСН и/или ухудшения клинико-инструментальных сердечно-

сосудистых показателей. К установленным на основании этого факторам риска прогрессирования ХСН были отнесены 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 общей сонной артерии $> 1,5$ мм, концентрации альдостерона > 60 пг/мл и цистатина С $> 1,5$ мкг/мл. Комплексная оценка этих факторов позволяет улучшить прогнозирование сердечно-сосудистого риска при ХСН с СД 2 типа.

ГЛАВА 5**ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-
АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ,
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ХСН
В СОЧЕТАНИИ С СД 2 ТИПА**

Лечебные подходы, блокирующие РААС, занимают одну из ключевых позиций в лечении больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ. У таких лиц широкое применение находят ингибиторы АПФ, нередко вместо них применяют сартаны [26; 63; 132; 227]. В последних международных рекомендациях на первое место среди блокаторов РААС для данной категории больных выведена группа АРНИ (валсартан / сакубитрил) [94; 227]. Достаточно активно при ХСН с низкой ФВ ЛЖ применяют и АМР [50; 63; 176; 181; 194]. Среди сартанов у таких больных адекватная доказательная база имеется у лосартана (РКИ НЕААЛ [120]), валсартана и кандесартана; среди АМР у спиронолактона (РКИ RALES [165]) и эплеренона [220]. Возможности использования этих препаратов у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в комбинации с СД 2 типа изучены недостаточно, в т. ч. не вполне установлена дозовая зависимость их эффективности в отношении клинических, гемодинамических и метаболических воздействий, требуют детализации особенности комбинации блокаторов РААС с иНГЛТ-2, новым классом сахароснижающих средств, который улучшает прогноз при ХСН.

В лечении больных с клиническими проявлениями ХСН при промежуточной (по номенклатуре европейских экспертов 2021 г. – умеренно низкой) и сохранной ФВ ЛЖ место препаратов, блокирующих РААС, значительно менее прочно. И хотя с ними у таких лиц проведено немалое количество РКИ (для сартанов – I-PRESERVED, CHARM-Preserved, для АРНИ – PARAGON-HF, для АМР – TOPCAT), бесспорных позитивных результатов, позволивших бы говорить об улучшении прогноза, получить не удалось. Лишь при ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ всем блокаторам РААС отведено в обновленных рекомендациях 2021г. скромное место с

формулировкой «могут рассматриваться для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти» при уровне «доказательной базы» Ib / C. Что же касается ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, то позиция блокаторов РААС здесь еще менее устойчива. Их применение резервируется преимущественно для лечения АГ, возможно присутствующей у таких больных. Для лиц с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа также не определены возможности назначения различных дозировок блокаторов РААС, требуют уточнения и вопросы комбинированного использования с современными сахароснижающими средствами.

В лечении СД 2 типа, в т. ч. при АГ, ИБС, ХСН и диабетической нефропатии позиции блокаторов РААС весьма устойчивы. Они рассматриваются как ведущие классы для кардио-, вазо-, рено-, и, вероятно, церебропротекции для этих категорий больных в действующих отечественных и международных рекомендациях по лечению диабета, а также в рекомендациях по сочетанию ХСН и СД 2 типа 2019 г.

В целом, в назначении блокаторов РААС больным с различными вариантами ХСН и СД 2 типа остается целый ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения. В этой связи, продолжение научного поиска в этой области представляется весьма актуальным.

Всем больным, вошедшим в настоящее исследование, предлагалось использование общепринятых для лиц с ХСН и СД 2 типа изменений образа жизни, а также рекомендовался прием адекватной кардиопротекторной терапии (включая блокаторы РААС, β -АБ, статины), сахароснижающих, а у многих – и антитромботических препаратов. В соответствии с клинической ситуацией назначались диуретики различных классов, в ряде наблюдений также сердечные гликозиды, ивабрадин, препараты метаболического действия. В силу ряда причин, включая неприверженность к лечению, длительный и регулярный прием назначенных лекарственных препаратов оказался возможным у 128 из 144 больных. В запланированное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности

блокаторов РААС после учета критериев включения и исключения вошли 116 больных с различными вариантами ХСН и СД 2 типа. Длительность наблюдения за ними составляла не менее 9 месяцев, в среднем – $11,4 \pm 2,7$ месяца. Протокол этого исследования ранее был представлен на рисунке 2.1. Во всех случаях подбор дозировок блокаторов РААС осуществлялся при их осторожном титровании с соблюдением всех стандартных рекомендованных мер безопасности. При тщательном контроле уровней калия и АД на фоне полноценной кардиопротекции больные получали сочетание либо низких доз блокаторов РААС (лосартан 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут), либо их более высоких доз (лосартан 100-150 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут). Первую из этих групп составили 56 человека, вторую – 60. Кроме того, в соответствии с протоколом 2 х 2, больные получали сахароснижающую терапию с поддержанием целевого уровня HbA1C в пределах 7,0-8,0% (реже 6,5-7,0%), при этом они также были разделены на 2 подгруппы: получавших сочетание дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут с другими сахароснижающими препаратами (обычно с метформином), их было 37 человек, и тех, кто получал другие сахароснижающие средства (в разных сочетаниях с метформином или препараты инсулина) без дапаглифлозина, таких оказалось 79. Дополнительно к перечисленным выше 116 больным, еще 12 человек ХСН при низкой ФВ ЛЖ получали лечение с использованием комбинированной нейрогуморальной блокады (применяли комбинацию валсартана с сакубитрилом – АРНИ).

Далее будут отдельно представлены результаты исследования различных дозировок блокаторов РААС для больных с разными вариантами ХСН (по уровням ФВ ЛЖ). Среди вошедших в это исследование 116 больных были 41 человек, имевших ХСН с ФВ ЛЖ < 40%. Результаты анализа динамики некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей среди этих больных в зависимости от используемых доз блокаторов РААС представлены в таблицах 5.1 и 5.2. Следует отметить, что особенности немедикаментозного, а также остального медикаментозного

лечения, включая используемые дозы β -АБ, диуретиков и сердечных гликозидов между этими подгруппами не различались.

Таблица 5.1 – Динамика клинико-лабораторных показателей среди больных ХСН с СД 2 типа при ФВ ЛЖ < 40% в зависимости от используемых доз блокаторов РААС (М \pm стандартное отклонение)

Параметры	Низкие дозы блокаторов РААС (n=20)		Высокие дозы блокаторов РААС (n=21)	
	До начала исследования	Завершение исследования	До начала исследования	Завершение исследования
ФК ХСН	2,41 \pm 0,37	2,02 \pm 0,19 *	2,46 \pm 0,29	1,64 \pm 0,14 * **
Калий, ммоль/л	3,92 \pm 0,41	4,29 \pm 0,27 *	3,87 \pm 0,38	4,53 \pm 0,56 *
Креатинин, мкмоль/л	119,6 \pm 18,2	128,4 \pm 20,6 *	124,3 \pm 17,9	132,1 \pm 22,1 *

Примечания. * – различия значений до начала исследования и при его завершении достоверны, $p < 0,05$; ** – различия значений аналогичных показателей между группами, получавшими разные дозы блокаторов РААС, достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 5.2 – Динамика инструментальных показателей среди больных ХСН с СД 2 типа при ФВ ЛЖ < 40% в зависимости от используемых доз блокаторов РААС (М \pm стандартное отклонение)

Параметры	Низкие дозы блокаторов РААС (n = 20)		Высокие дозы блокаторов РААС (n = 21)	
	До начала исследования	Завершение исследования	До начала исследования	Завершение исследования
ФВ ЛЖ, %	33,4 \pm 4,8	36,6 \pm 5,1 *	34,2 \pm 5,2	39,6 \pm 4,7 * **

КДР ЛЖ, см	6,09 ± 0,36	5,98 ± 0,28	6,11 ± 0,33	5,81 ± 0,26 * **
ИММЛЖ, г/м ²	137,4 ± 15,5	128,5 ± 20,3	139,6 ± 19,2	130,4 ± 22,9
ИО ЛП, мл/м ²	39,5 ± 4,2	38,7 ± 4,4	39,7 ± 4,1	36,1 ± 3,3 *
Е/е'	9,91 ± 1,28	9,52 ± 1,31	9,84 ± 1,14	8,75 ± 0,97 *
ТКИМ ОСА, мм	1,49 ± 0,24	1,35 ± 0,20 *	1,47 ± 0,29	1,21 ± 0,23 * **
% изменений диаметра ПА	2,06 ± 3,19	4,11 ± 2,44 *	2,32 ± 3,09	6,11 ± 4,14 * **
% изменений ИР ПА к 90 с	- 1,17 ± 1,12	- 1,78 ± 0,81 *	- 1,22 ± 1,44	- 2,81 ± 0,94 * **

Примечания. * – различия значений до начала исследования и при его завершении достоверны, $p < 0,05$; ** – различия значений аналогичных показателей между группами, получавшими разные дозы блокаторов РААС, достоверны, $p < 0,05$; КДР – конечно-диастолический размер; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИО ЛП – индекс объема ЛП; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий; ИР – индекс резистивности, ПА – плечевая артерия.

Как видно из этих таблиц, лечение в обеих подгруппах (с приемом низких и высоких доз РААС) ассоциировалось с улучшением анализируемых параметров, более значительно оно было выражено в подгруппе, где использовались высокие дозы блокаторов РААС. При этом хотя в обеих подгруппах в процессе лечения отмечалось статистически значимое повышение уровней калия и креатинина крови, средние значения этих параметров при завершении наблюдения статистически значимо не

различались между группами. Так, для калия крови финальные значения в группах с приемом низких и высоких доз блокаторов РААС составили соответственно $4,29 \pm 0,27$ и $4,53 \pm 0,56$ ммоль/л ($p > 0,05$), причем эти величины не превышают верхних границ нормы.

При индивидуальном анализе этого показателя в процессе наблюдения и при его завершении отмечено, что лишь в 3 и 5 случаях, соответственно, было отмечено транзиторное повышение уровней калия до значений 5,0-5,5 ммоль/л, устранившееся при увеличении дозы петлевого диуретика. Средние значения уровней креатинина крови в конце наблюдения в этих группах составили соответственно $128,4 \pm 20,6$ и $132,1 \pm 22,1$ мкмоль/л, $p > 0,05$. При индивидуальном анализе этого показателя увеличение его на 30% и более от исходного в процессе наблюдения отмечено лишь в 2 и 3 случаях соответственно, оно также имело транзиторный характер. Во всех этих наблюдениях у больных имела место диабетическая нефропатия с ХБП I стадии.

Важным является отчетливое уменьшение ФК ХСН и значимое увеличение 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, соответственно, $36,6 \pm 6,1$ и $39,6 \pm 5,7$, для обеих пар сравниваемых цифр $p < 0,05$. 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 общей сонной артерии, процента изменений диаметра плечевой артерии и индекса резистивности плечевой артерии к 90 секунде в тесте с реактивной гиперемией.

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечены также благоприятные сдвиги ряда изучавшихся метаболических параметров и биомаркеров. Примечательно, что они также оказались более выраженными среди тех больных, кто получал высокие дозы блокаторов РААС, по сравнению с теми, кто получал их более низкие дозы. Графически это представлено на рисунках 5.1 и 5.2.

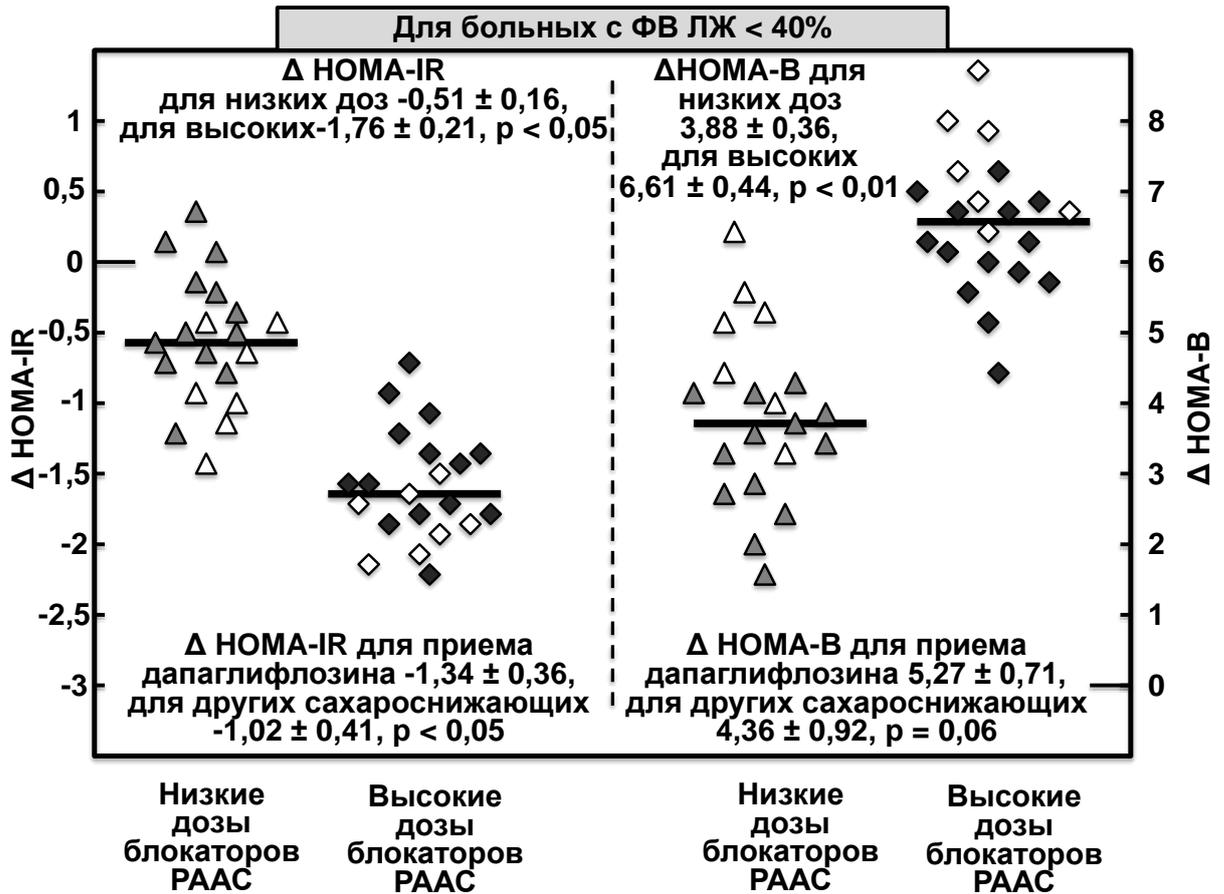


Рисунок 5.1 – Динамика индексов НОМА-IR и НОМА-B ($M \pm$ стандартное отклонение) в подгруппах лиц с СД 2 типа и ХСН при ФВ ЛЖ <40% с приемом низких (треугольники) и высоких (ромбы) доз блокаторов РААС. Больные, получавшие дапаглифлозин – незакрашенные треугольники и ромбы, другие сахароснижающие препараты – покрашенные.

Как видно из этих рисунков, 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-B (соответственно $6,61 \pm 0,44$ против $3,88 \pm 0,36$), Δ Вч-СРБ (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 $p < 0,05$.

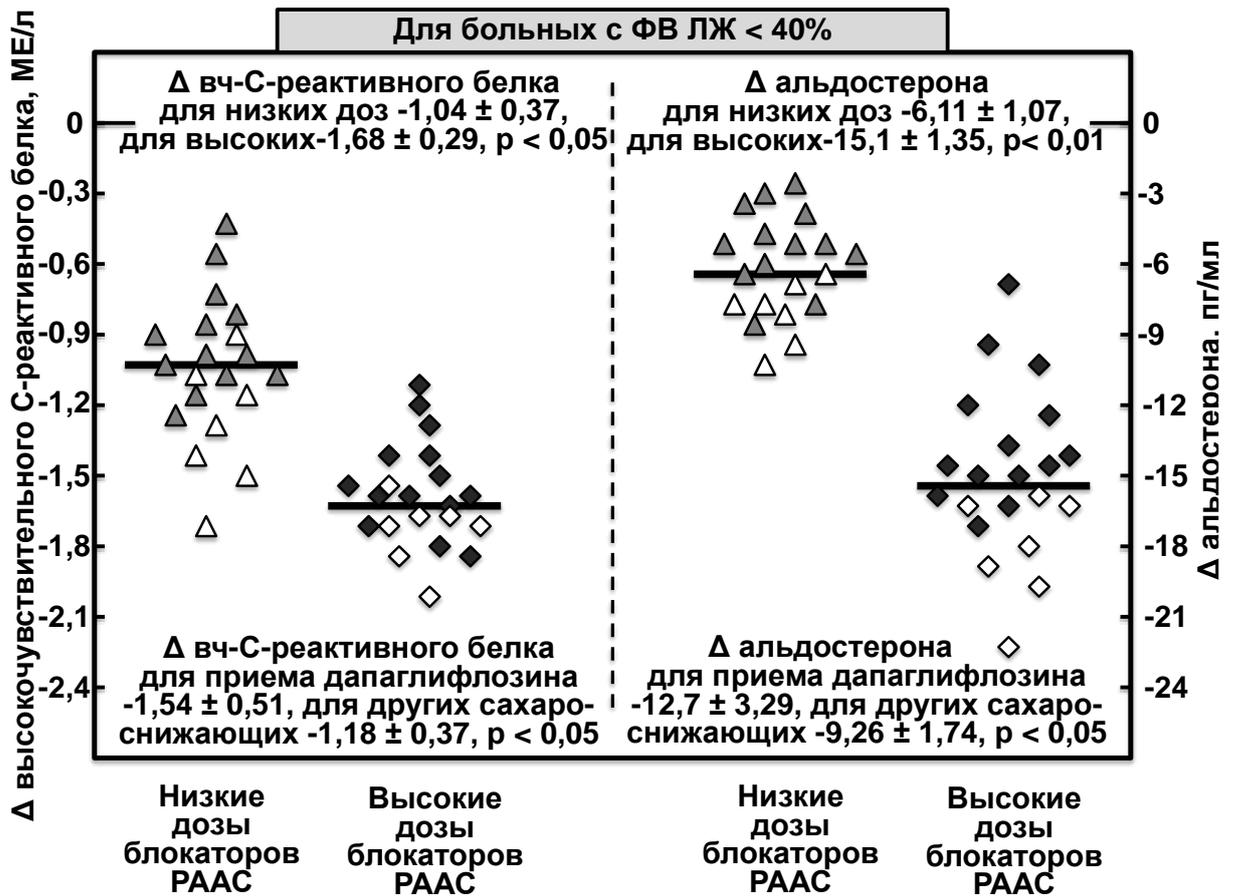


Рисунок 5.2 – Динамика Вч-СРБ и альдостерона ($M \pm$ стандартное отклонение) в подгруппах лиц с СД 2 типа и ХСН при ФВ ЛЖ <40% с приемом низких (треугольники) и высоких (ромбы) доз блокаторов РААС. Больные, получавшие дапаглифлозин – незакрашенные треугольники и ромбы, другие сахароснижающие препараты – закрашенные.

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. На рисунках 5.1 и 5.2 больные,

принимавшие дапаглифлозин, представлены в виде незакрашенных треугольников и ромбов. Как видно из этих рисунков, 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, например, 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 Вч-СРБ 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, $p < 0,05$.

В качестве примера благоприятного эффекта применения высоких доз блокаторов РААС при комбинации СД 2 типа и ХСН с низкой ФВ ЛЖ приводим описание случая. Больная С, 67 лет, давность СД 2 типа – 22 года, артериальной гипертонии – 20 лет, хирургическая менопауза с возраста 42 лет, ИБС – в течение 16 лет (несколько перенесенных ИМ различной локализации, при коронарной ангиографии – распространенное трехсосудистое поражение коронарных артерий, установлены 4 аортокоронарных шунта в 2015-2018 гг.). Клинические проявления ХСН II ФК с 2017г., III ФК – с 2019 г., уровни ФВ ЛЖ – 30-34%, 1-2 раза в году – госпитализации по поводу декомпенсаций ХСН. HbA1C колеблется от 7,4% до 9,5%, получает метформин и пиоглитазон. Также планово принимает петлевые диуретики, лосартан 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, небиволол, дигоксин, клопидогрель, розувастатин. Несмотря на проводимое лечение отмечает выраженную одышку при небольшой физической нагрузке (ходьба 15-20 м), эпизоды ночной одышки, отеки ног.

При осмотре: индекс массы тела – $29,8 \text{ кг/м}^2$, отеки голеней и стоп средней выраженности. Небольшое количество влажных мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких. Расширение границ сердца влево до передней подмышечной линии. Деятельность сердца ритмична, 96 ударов в

минуту, на верхушке I тон ослаблен, выделяется II тон, дующий систолический шум, усиливающийся в положении на левом боку. Печень на 5-6 см выступает из подреберья.

Обследована: в общем анализе крови и мочи – без особенностей. Глюкоза крови натощак – 10,8 ммоль/л; HbA1C – 9,3%; холестерин липопротеидов низкой плотности – 7,8 ммоль/л; индекс НОМА-IR – 9,4; индекс НОМА-B – 38; калий крови – 5,0 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации – 72 мл/мин; данные других исследований крови – без особенностей. На электрокардиограмме – синусовый ритм, 92 удара в минуту, единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, постинфарктные рубцовые изменения передне-боковой и задней стенок ЛЖ. При эхокардиографии – дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер 7,4 см), гипертрофия и систолическая дисфункция ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ – 142 г/м², ФВ ЛЖ – 32%), индекс объема ЛП 36 мл/м², E/e' – 8,8, митральная регургитация 1-2 степени. Рентгенологически – расширение поперечной тени сердца, застойные явления в нижних отделах легких, двусторонний умеренный гидроторакс. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,54 мм, справа – 1,56 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,68 мм (индекс резистивности 0,83), через 15 секунд после компрессии – 3,72 мм (индекс резистивности 0,85), через 90 секунд – 3,89 (индекс резистивности 0,89); констатировано отсутствие нормального вазодилататорного ответа. Концентрации Vc-CРБ – 7,4 МЕ/л, TNF- α – 7,7 пг/мл, альдостерона – 78 пг/мл, IL-6 – 11,8 пг/мл, Ag-vWF – 236,7%, цистатина С – 1,59 мкг/мл.

Клинический диагноз: ИБС, постинфарктный (2015-2018 гг) и атеросклеротический кардиосклероз, состояние после процедур коронарной реваскуляризации, митральная регургитация, ХСН стадия IIБ, ФК III, низкая ФВ ЛЖ, декомпенсация. СД 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация, диабетическая кардиомиопатия.

Принимая во внимание недостаточную эффективность проводимого лечения с сохранением выраженных клинических проявлений ХСН и гемодинамических нарушений, высокие значения индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В, липидные нарушения, а также значения изучавшихся биомаркеров и наличие декомпенсации СД 2 типа, проведено изменение лечения. При тщательном контроле уровней калия, креатинина крови и АД дозы блокаторов РААС в процессе титрования доведены: лосартана до 137,5 мг/сут, спиронолактона до 50 мг/сут. Кроме того, постепенно увеличена доза небиволола с 5 до 7,5-10 мг/сут, вместо аторвастатина 10 мг/сут назначен розувастатин 40 мг/сут, вместо пиоглитазона к метформину добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. Остальное базовое вазо- кардиопротекторное лечение оставалось в прежнем объеме.

Процесс титрования блокаторов РААС больная перенесла удовлетворительно, в ходе него отмечено незначительное (на 10-20% от исходного) повышение уровней калия и креатинина крови с самостоятельным возвратом к начальным значениям. Проведенная коррекция лечения способствовала отчетливому улучшению клинической картины и показателей гемодинамики. В течение 2-3 месяцев постепенно уменьшались одышка и отеки, улучшалась переносимость физической нагрузки. В течение последних 11 месяцев ФК ХСН устойчиво удерживается на уровне II без развития декомпенсаций. Ходит до 100-150 м по ровной местности без одышки, к вечеру отмечает умеренные отеки голеней и стоп. При обследовании на момент завершения наблюдения: HbA1C – 7,6%; холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,9 ммоль/л; индекс НОМА-IR – 6,7; индекс НОМА-В – 54; калий крови – 5,0 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации – 80 мл/мин; ФВ ЛЖ 38%; конечно-диастолический размер ЛЖ 6,4 см; индекс объема ЛП 37 мл/м²; индекс массы миокарда ЛЖ – 134 г/м²; E/e' – 7,9; ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,41 мм, справа – 1,43 мм; при выполнении пробы с реактивной гиперемией диаметр плечевой артерии

в начале пробы 3,94 мм (индекс резистивности 0,80), через 15 секунд после компрессии – 4,14 мм (индекс резистивности 0,76), через 90 секунд – 4,34 (индекс резистивности 0,70); констатировано отчетливое улучшение вазодилататорного ответа плечевой артерии.

Приведенный случай демонстрирует благоприятный эффект изменения лечебной тактики на состояние больной с декомпенсацией как ХСН с низкой ФВ ЛЖ, так и СД 2 типа. И хотя в комплексе корректирующих медикаментозных мер использовались и титрование β -АБ, и усиление статинотерапии, весьма важными мерами нужно признать и применение высоких доз блокаторов РААС, и использование иНГЛТ-2 дапаглифлозина. Совместное воздействие всех этих лечебных подходов благоприятно сказалось на клинической картине, предотвратило повторение декомпенсаций, оказало позитивное гемодинамическое, метаболическое, вазо- и ренопротекторное воздействие.

36 больных с СД 2 типа и клиническими проявлениями ХСН в настоящем исследовании сравнения эффективности различных доз блокаторов РААС имели значения ФВ ЛЖ в пределах 40-49% (т. е. относились к ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ). Как и в группе с низкой ФВ ЛЖ, применение блокаторов РААС ассоциировалось с тенденцией к повышению уровней калия и креатинина крови, однако оно во всех случаях не превышало общепринятых пределов безопасности и было транзиторным (устранялось при уменьшении темпа их титрования). Более высокой частота этого эффекта, как и ожидалось, оказалась в группе с использованием высоких доз блокаторов РААС (4 из 19 больных – 21,1%), чем при их приеме в низкой дозе (2 из 17 – 11,8%), $p > 0,05$.

Среди лиц с промежуточной ФВ ЛЖ средние значения ФК ХСН до начала исследования составляли в группе приема низких доз блокаторов РААС – $2,27 \pm 0,49$, 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, $p < 0,05$).

В таблице 5.3 показана динамика инструментальных показателей для лиц с СД 2 типа с ХСН при промежуточной ФВ ЛЖ в зависимости от используемой дозы блокаторов РААС.

Таблица 5.3 – Динамика инструментальных показателей среди больных ХСН с СД 2 типа при ФВ ЛЖ в пределах 40-49% в зависимости от используемых доз блокаторов РААС (М ± стандартное отклонение)

Параметры	Низкие дозы блокаторов РААС (n = 17)		Высокие дозы блокаторов РААС (n = 19)	
	До начала исследования	Завершение исследования	До начала исследования	Завершение исследования
ФВ ЛЖ, %	42,6 ± 2,7	45,1 ± 2,4 *	43,9 ± 3,8	49,4 ± 3,3 * **
КДР ЛЖ, см	5,94 ± 0,57	5,89 ± 0,73	6,08 ± 0,54	5,71 ± 0,62 *
ИММЛЖ, г/м ²	129,6 ± 17,8	126,2 ± 16,9	132,2 ± 17,1	122,1 ± 15,2 *
ИО ЛП, мл/м ²	41,8 ± 4,7	40,2 ± 3,5	41,4 ± 3,8	35,8 ± 3,6 * **
Е/е'	10,76 ± 2,54	10,41 ± 1,48	10,92 ± 2,71	9,07 ± 1,62 * **
ТКИМ ОСА, мм	1,46 ± 0,41	1,41 ± 0,25	1,43 ± 0,35	1,18 ± 0,20 * **
% изменений диаметра ПА	2,57 ± 2,78	3,96 ± 2,19 *	2,49 ± 2,83	5,77 ± 3,81 * **
% изменений ИР ПА к 90 с	- 1,14 ± 1,15	- 1,81 ± 0,86 *	- 1,16 ± 1,22	- 2,94 ± 0,71 * **

Примечания. * - различия значений до начала исследования и при его завершении достоверны, $p < 0,05$; ** - различия значений аналогичных показателей между группами, получавшими разные дозы блокаторов РААС, достоверны, $p < 0,05$; сокращения – как в таблице 5.2.

Как видно из этой таблицы, позитивное влияние лечения с использованием блокаторов РААС на представленные параметры среди лиц с ФВ ЛЖ 40-49% также имело место, и вновь этот благоприятный эффект оказался более выраженным для лиц, получавших высокие дозы блокаторов РААС в сравнении с теми, кто принимал их в низких дозах. При сравнимых исходных величинах изучавшихся показателей между подгруппами, конечные их уровни были достоверно лучше в подгруппе приема высоких доз 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 ТКИМ общих сонных артерий - $1,18 \pm 0,20$ и $1,41 \pm 0,25$ мм, для процента изменений диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией $5,77 \pm 3,81$ 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 (Рисунок 5.3). Как видно из рисунка, 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-B $4,06 \pm 0,25$ и $5,21 \pm 0,37$, $p < 0,05$. И у этих больных отмечены благоприятные эффекты дапаглифлозина на метаболические параметры, однако они оказались преимущественно выражены у тех больных, которые получали высокие дозы блокаторов РААС. На рисунке 5.3 неокрашенные треугольники и ромбы (прием дапаглифлозина) компактно сгруппированы лишь в подгруппе с приемом высоких доз блокаторов РААС, а при приеме их низких доз располагаются рассредоточенно. Тем не менее, достоверность различий между приемом

дапаглифлозина и приемом других сахароснижающих средств в целом сохраняется и при ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, $p < 0,05$.

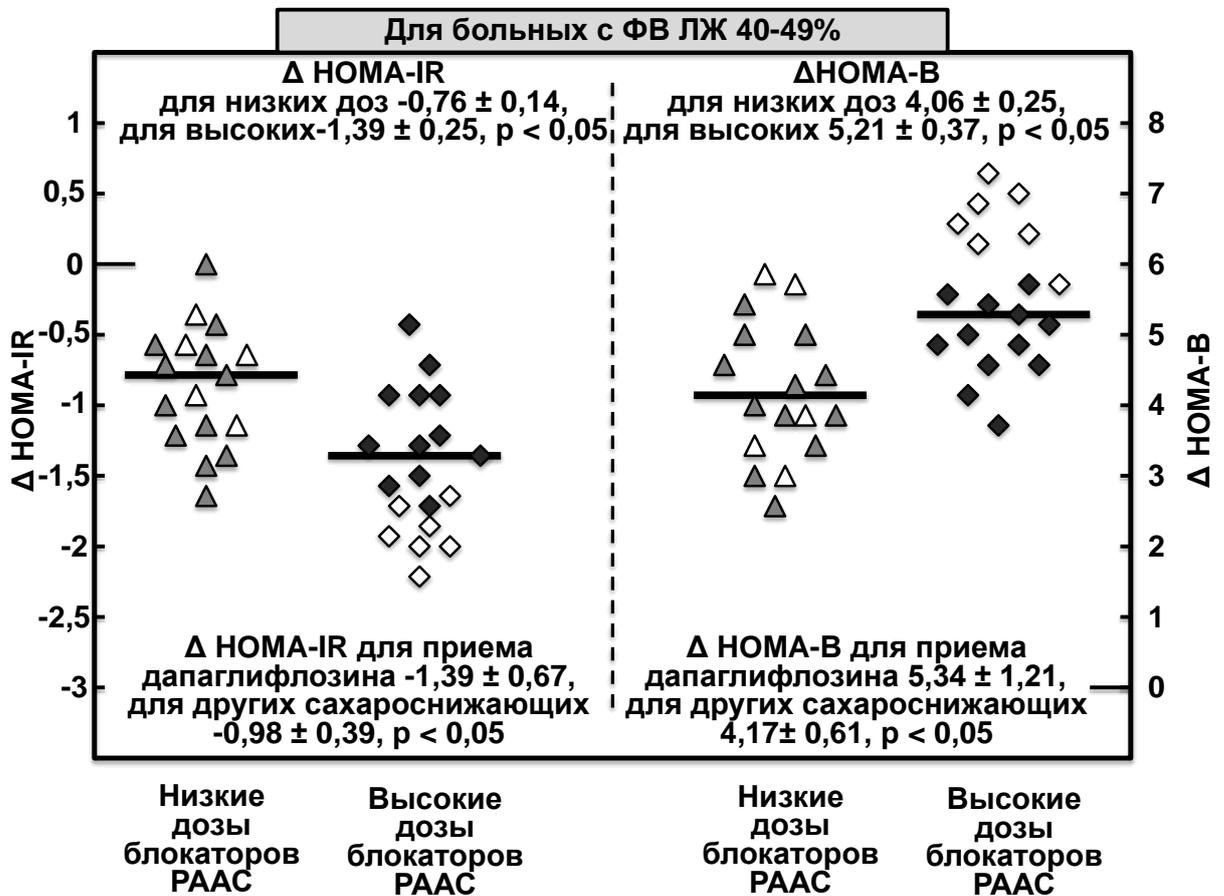


Рисунок 5.3 – Динамика индексов НОМА-IR и НОМА-В ($M \pm$ стандартное отклонение) в подгруппах лиц с СД 2 типа и ХСН при ФВ ЛЖ 40-49% с приемом низких (треугольники) и высоких (ромбы) доз блокаторов РААС.

Больные, получавшие дапаглифлозин – незакрашенные треугольники и ромбы, другие сахароснижающие препараты – покрашенные.

ХСН с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) была у 39 из 116 больных, вошедших в данное исследование. Показаниями для назначения блокаторов РААС у всех этих лиц являлись наличие АГ и СД. Вновь отметим удовлетворительную переносимость блокаторов РААС и отсутствие необходимости в их отмене в процессе наблюдения. Транзиторная умеренная гиперкалиемия и/или небольшое транзиторное повышение уровня

креатинина отмечено на фоне приема низких доз блокаторов РААС в 3 из 19 (15,7%) случаях и при использовании их высоких доз – в 2 из 20 (10%), $p > 0,05$.

Следует отметить, что при суммарной оценке динамики креатинина и скорости клубочковой фильтрации среди всех 116 больных было отмечено благоприятное действие использования высоких доз блокаторов РААС на функцию почек в долгосрочной перспективе. За время наблюдения ($11,4 \pm 2,7$ месяца) Δ скорости клубочковой фильтрации в группе с низкими дозами блокаторов РААС составила $2,4 \pm 3,5$ мл/мин, а в группе с их высокими дозами – $13,5 \pm 4,7$ мл/мин, $p < 0,05$ (Рисунок 5.4).

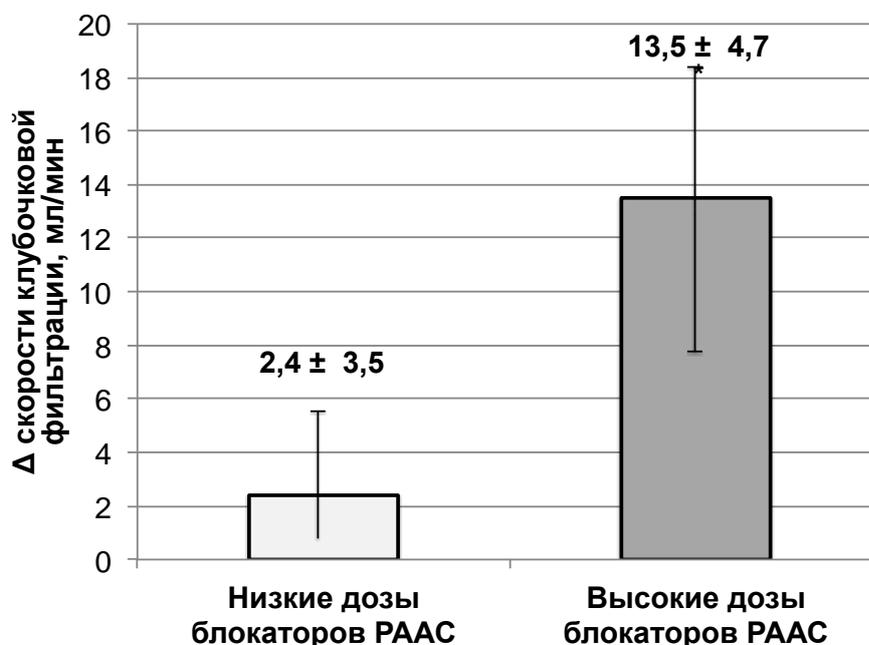


Рисунок 5.4 – Динамика скорости клубочковой фильтрации (представлена как Δ , $M \pm$ стандартное отклонение) в течение периода наблюдения для всех 116 больных с СД 2 типа и ХСН в зависимости от приема низких или высоких доз блокаторов РААС. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

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 – $1,85 \pm 0,37$, $p < 0,05$). Значения этого показателя имели тенденцию к снижению и в подгруппе с приемом низких доз блокаторов РААС, однако различия между конечными ($2,27 \pm 0,51$) и начальными ($2,41 \pm 0,46$) его значениями степени достоверности не достигли, $p > 0,05$.

На рисунке 5.5 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.

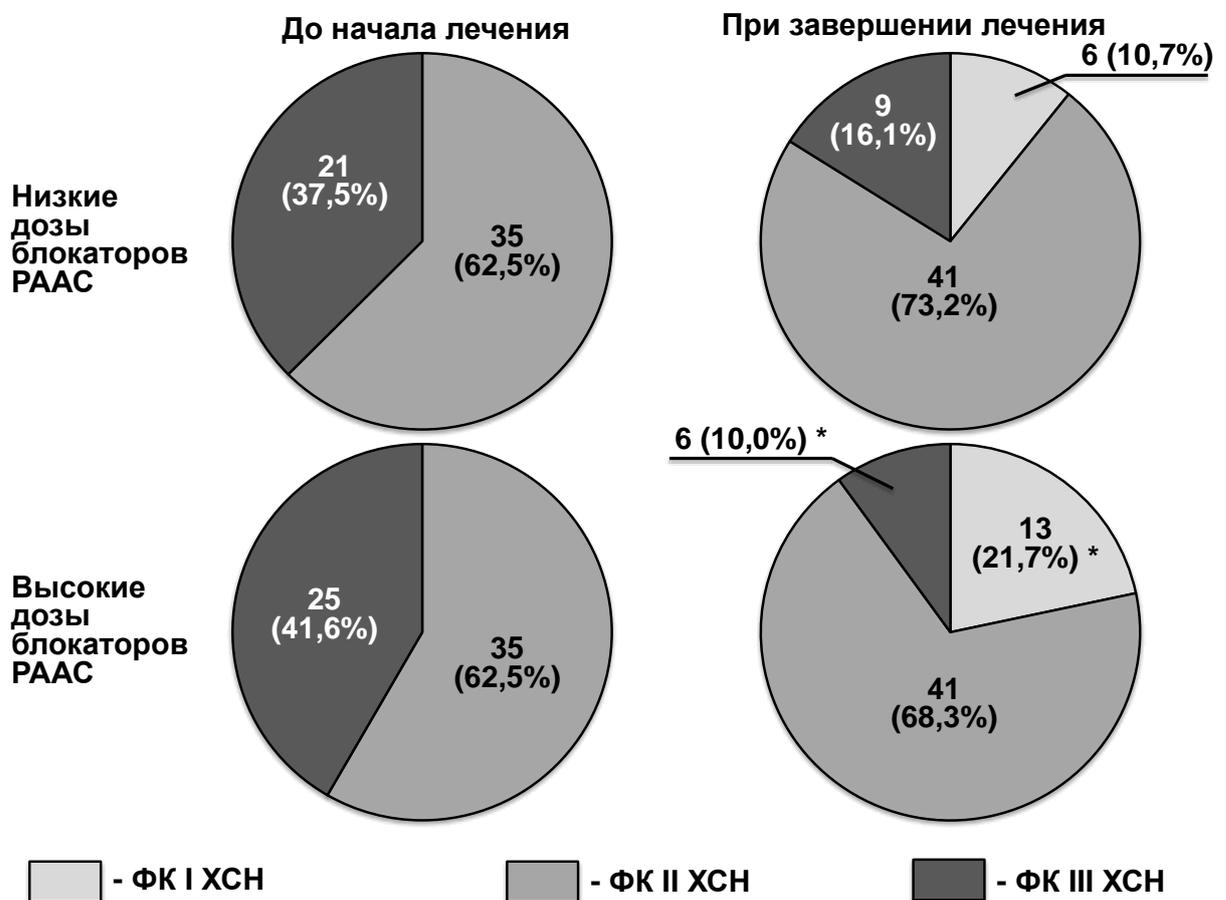


Рисунок 5.5 – Динамика ФК ХСН на фоне лечения с использованием низких (вверху) и высоких (внизу) доз блокаторов РААС (абсолютное количество и процент от количества больных в подгруппе).

Как видно из этого 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 таблице 5.4 представлена динамика инструментальных показателей для лиц с СД 2 типа с ХСН при сохранной ФВ ЛЖ в зависимости от используемой дозы блокаторов РААС.

Таблица 5.4 – Динамика инструментальных показателей среди больных ХСН с СД 2 типа при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ в зависимости от используемых доз блокаторов РААС (М \pm стандартное отклонение)

Параметры	Низкие дозы блокаторов РААС (n = 19)		Высокие дозы блокаторов РААС (n = 20)	
	До начала исследования	Завершение исследования	До начала исследования	Завершение исследования
ФВ ЛЖ, %	54,7 \pm 6,9	56,2 \pm 9,3	55,8 \pm 9,9	56,5 \pm 7,2
КДР ЛЖ, см	5,34 \pm 0,73	5,38 \pm 0,61	5,43 \pm 0,58	5,41 \pm 0,76
ИММЛЖ, г/м ²	145,4 \pm 27,3	140,1 \pm 25,1	148,6 \pm 26,9	133,1 \pm 22,5 * **
ИО ЛП, мл/м ²	43,9 \pm 4,5	40,5 \pm 4,3 *	42,8 \pm 4,7	36,2 \pm 3,7 * **
E/e'	12,72 \pm 2,61	10,05 \pm 3,17 *	13,51 \pm 3,42	10,14 \pm 3,64 *
ТКИМ ОСА, мм	1,59 \pm 0,37	1,30 \pm 0,23 *	1,57 \pm 0,31	1,14 \pm 0,21 * **

% изменений диаметра ПА	3,16 ± 3,45	4,68 ± 3,19 *	3,57 4,11	7,15 ± 4,26 * **
% изменений ИР ПА к 90 с	- 1,12 ± 0,59	- 1,54 ± 0,61 *	- 1,18 ± 0,74	- 2,07 ± 0,65 * **

Примечания. * – различия значений до начала исследования и при его завершении достоверны, $p < 0,05$; ** – различия значений аналогичных показателей между группами, получавшими разные дозы блокаторов РААС, достоверны, $p < 0,05$; сокращения – как в таблице 5.2.

Как видно из этой таблицы, существенной динамики средних величин ФВ ЛЖ и размера ЛЖ ни в одной из групп на фон лечения продемонстрировать не удалось. Остальные представленные показатели в процессе наблюдения благоприятные изменения претерпевали, причем степень выраженности этого эффекта оказалась выше в подгруппе с приемом высоких доз блокаторов РААС в сравнении с приемом их низких доз. Если исходные уровни соответствующих показателей между подгруппами с разными дозировками блокаторов РААС не разнились, то в конце наблюдения у лиц из подгруппы с высокими дозами этих препаратов в сравнении с их низкими дозами достоверно ниже были уровни индекса массы 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 общих сонных артерий ($1,14 \pm 0,21$ против $1,30 \pm 0,23$ мм), процента изменений диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($7,15 \pm 4,26$ 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.

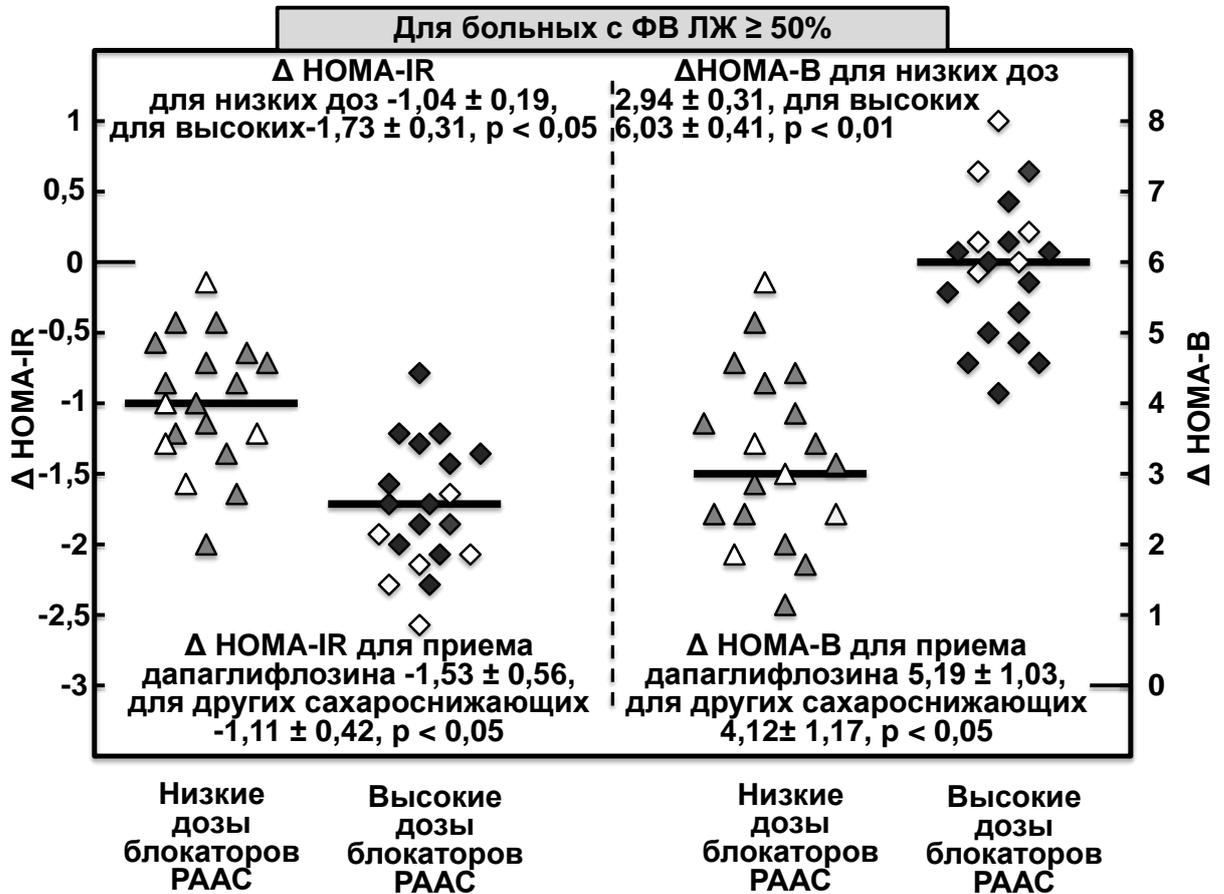


Рисунок 5.6 – Динамика индексов НОМА-IR и НОМА-B ($M \pm$ стандартное отклонение) в подгруппах лиц с СД 2 типа и ХСН при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ с приемом низких (треугольники) и высоких (ромбы) доз блокаторов РААС. Больные, получавшие дапаглифлозин – незакрашенные треугольники и ромбы, другие сахароснижающие препараты – закрашенные.

Как видно из рисунка 5.6, благоприятная динамика индексов НОМА-IR и НОМА-B 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-В, соответственно, $5,19 \pm 1,03$ и $4,12 \pm 1,17$, $p < 0,05$). Более выраженным, как и среди лиц с ХСН при промежуточной ФВ ЛЖ, благоприятное влияние дапаглифлозина на метаболические параметры оказалось среди лиц, получавших высокие дозы блокаторов РААС – на Рисунке 5.6 незакрашенные ромбы расположены компактно и смещены в сторону благоприятных изменений индексов НОМА-IR и НОМА-В, а незакрашенные треугольники – рассредоточены по области распределения.

С учетом доказанных в РКИ важных благоприятных сердечно-сосудистых эффектов представителей класса иНГЛТ-2 у лиц с ХСН и СД 2 типа, а также недавним признанием этого класса одним из ведущих в лечении больных с ХСН при низкой и промежуточной ФВ ЛЖ независимо от наличия диабета, в данной работе выполнен анализ влияния препарата из этого класса (дапаглифлозина) на ФВ ЛЖ и ФК ХСН в зависимости от использованной дозы блокаторов РААС. Выше для каждой из подгрупп больных с различными уровнями ФВ ЛЖ уже были представлены благоприятные метаболические эффекты дапаглифлозина (Рисунки 5.1 – 5.4, 5.6).

Рисунок 5.7 демонстрирует влияние сочетанного применения блокаторов РААС и дапаглифлозина на ФК ХСН и ФВ ЛЖ. 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 (Рисунки 5.1 и 5.2). В то же время, при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ взаимодействие между дапаглифлозином и блокаторами РААС, возможно, имеет характер потенцирования (Рисунки 5.3 и 5.6).

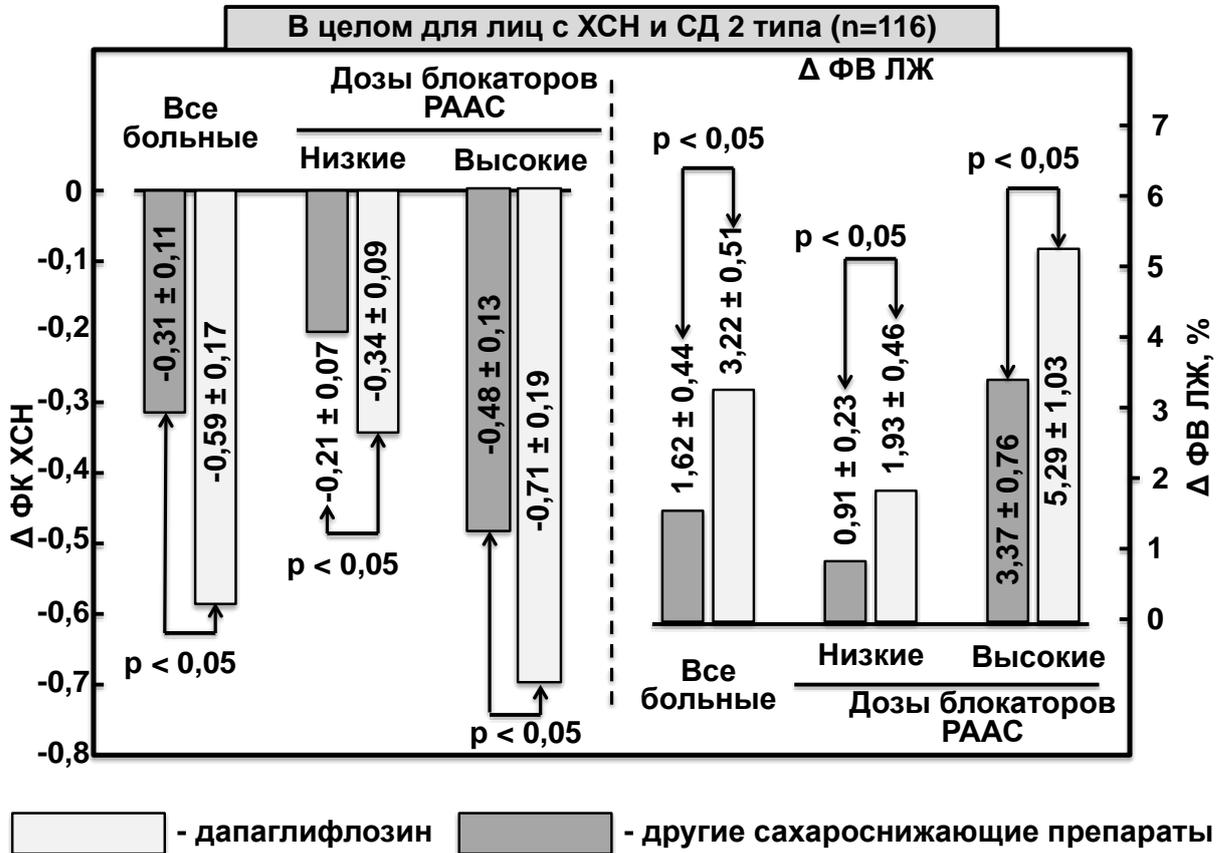


Рисунок 5.7 – Влияние дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами на ФК ХСН и ФВ ЛЖ (представлены в виде Δ) в целом среди 116 больных с ХСН и СД 2 типа, а также при разных дозах блокаторов РААС (M ± стандартное отклонение).

Дополнительно к представленному выше исследованию эффективности и безопасности низких и высоких доз блокаторов РААС также проведено проспективное сравнительное исследование, в котором сравнивались результаты применения относительно нового блокирующего РААС подхода – (АРНИ – сочетание валсартана и неприлизина, 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). Автор работы отдает себе отчет в малочисленности подгруппы АРНИ, однако с учетом пока нечастого использования этого препарата в широкой клинической практике счел возможным отразить эти результаты в настоящей работе, признавая при этом их предварительный характер. 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 (Таблица 5.5) 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 сонных артерий ($-0,31 \pm 0,08$ и $-0,19 \pm 0,03$ мм), Δ индекса резистивности плечевых артерий в пробе с реактивной гиперемией ($-1,82 \pm 0,27$ и $-1,03 \pm 0,22$), все $p < 0,05$.

Таблица 5.5 – Результаты использования АРНИ и лосартана у больных СД 2 типа с ХСН при низкой ФВ ЛЖ (Δ , М \pm стандартное отклонение)

Параметры	Группы больных с СД 2 типа и ХСН с низкой ФВ ЛЖ	
	Прием АРНИ (n = 12)	Прием лосартана (n = 20)
Δ ФК ХСН	$-1,14 \pm 0,09$ *	$-0,69 \pm 0,12$
Δ ФВ ЛЖ, %	$5,82 \pm 1,13$ *	$3,17 \pm 0,49$
Δ ТКИМ ОСА, мм	$-0,31 \pm 0,08$ *	$-0,19 \pm 0,03$
Δ изменений ИР ПА к 90с, %	$-1,82 \pm 0,27$ *	$-1,03 \pm 0,22$

Δ НОМА-IR	-1,88 ± 0,24 *	-0,94 ± 0,19
Δ НОМА-В	8,31 ± 1,22 *	4,55 ± 0,72

Примечания. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии.

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 сонных артерий, индекса резистивности плечевых артерий.

В качестве иллюстрации благоприятного влияния комбинированной нейрогуморальной блокады, включающей АРНИ, приводим описание случая. Больной Е, 76 лет, страдает СД 2 типа 19 лет, АГ – 16 лет, хронической ИБС – 14 лет. 6 и 4 года назад перенес Q- ИМ передней стенки ЛЖ, выполнялась коронарная реваскуляризация (2 стента в бассейне левой передней нисходящей артерии, 3 аортокоронарных шунта левой передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий). С 2018 г. – постоянная форма ФП, периоды декомпенсации ХСН с низкой ФВ ЛЖ (35-40%), требующие госпитализации, 1-2 раза в год. HbA1C удерживается в пределах 8-9% на фоне диеты и приема метформина, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Постоянно получает антитромботические препараты (ривароксабан), петлевые диуретики, сердечные гликозиды, небольшие дозы небиволола, спиронолактон 25 мг/сут, лосартан 100 мг/сут. С 2021 г. – увеличение частоты и тяжести эпизодов декомпенсации ХСН (с кардиальной астмой, подострым отеком легких, анасаркой) и декомпенсации диабета (HbA1C 10%), спровоцированные перенесенной в начале этого года инфекцией COVID-19 умеренной степени

выраженности (без пневмонии и госпитализации в стационар). Последний эпизод декомпенсации преодолен использованием внутривенного введения нитратов, дигоксина, петлевых диуретиков, временного перевода на препараты инсулина, достигнута относительная стабилизация состояния.

При осмотре индекс массы тела – 34,6 кг/м², умеренные отеки голеней и нижней трети бедер. Над легкими в нижних отделах – умеренное количество влажных мелкопузырчатых хрипов с 2-х сторон. Расширение левой и верхней границ сердца (соответственно на 1 см кнутри от передней подмышечной линии и на 2 ребре). ФП с тахисистолий (частота сердечных сокращений – 108 в 1 мин, дефицит пульса – 22 в 1 мин). Мелодия митральной регургитации, акцент II тона на основании сердца. Печень на 8-10 см выступает из подреберья.

Обследован: в общем анализе крови и мочи – без особенностей. Глюкоза крови натощак – 12,4 ммоль/л; HbA1C – 10,7%; холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,9 ммоль/л; индекс НОМА-IR – 6,9; индекс НОМА-B – 46; калий крови – 4,7 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации – 67 мл/мин; данные других биохимических исследований крови – без особенностей. На электрокардиограмме – ФП, 102 в минуту, единичные желудочковые экстрасистолы, постинфарктные рубцовые изменения передней стенки ЛЖ. Эхокардиографически – дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер – 8,1 см) и ЛП (индекс его объема – 43 мл/м²), гипертрофия, систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ – 164 г/м², E/e' – 13,8, ФВ ЛЖ – 28%), имеется митральная регургитация 2 степени. Рентгенологически – расширение поперечной тени сердца, застойные явления в нижних отделах легких. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,72 мм, справа – 1,76 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,84 мм (индекс резистивности 0,85), через 15 секунд после компрессии – 3,95 мм (индекс резистивности 0,87), через 90 секунд – 3,99 (индекс резистивности 0,86);

установлено отсутствие нормального вазодилаторного ответа. Концентрации Вч-СРБ – 8,4 МЕ/л, TNF- α – 8,6 пг/мл, альдостерона – 84 пг/мл, IL-6 – 12,3 пг/мл, Ag-vWF – 254,2%, цистатина С – 1,84 мкг/мл.

Клинический диагноз: ИБС, постинфарктный (2016 и 2018 гг) и атеросклеротический кардиосклероз, состояние после процедур коронарной реваскуляризации, ФП, постоянная форма, CHA₂DS₂-VASc 4 балла, HAS-BLED – 4 балла, ХСН стадия IIБ, ФК III, низкая ФВ ЛЖ, декомпенсация. СД 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация, диабетическая кардиомиопатия.

С учетом имевшегося за последние 1,5-2 года отчетливого нарастания клинических проявлений ХСН и учащением эпизодов ее декомпенсации (3 за прошедший год), а также декомпенсации СД 2 типа, больному выполнена коррекция лечебных подходов, при строгом контроле массы тела, уровней калия и креатинина крови, а также приверженности к лечению. Из сахароснижающих препаратов назначены метформин 2000 мг/сут и дапаглифлозин 10 мг/сут. Продолжено применение ривароксабана 20 мг/сут, дигоксина 0,25 мг ежедневно или через день, петлевого диуретика (торасемид 10-20 мг/сут), спиронолактона (25-50 мг/сут), небиволола (титрование от 1,25 до 5 мг/сут), лосартана (титрование 100-150 мг/сут), аторвастатина 40 мг/сут. На этом фоне достигнута относительная стабилизация самочувствия, однако выраженное нарушение переносимости физической нагрузки и одышка при нагрузке сохранялись, удерживался III ФК ХСН при ФВ ЛЖ 33-35%, HbA1C – 8,7%. Вместо лосартана в лечебный режим был включен АРНИ (валсартан / сакубитрил) с начальной дозой 100 мг/сут и ее последующим титрованием до 200 мг/сут. Процесс титрования этого препарата перенес удовлетворительно, повышения уровней калия и креатинина на этом фоне не отмечалось. На фоне этого лечения отмечено существенное и устойчивое улучшение самочувствия, гемодинамических и метаболических параметров. В течение последних 14 месяцев эпизодов декомпенсации не было. Данные обследования при завершении наблюдения: ФК ХСН II, HbA1C – 7,4%; холестерин

липопротеидов низкой плотности – 2,2 ммоль/л; индекс НОМА-IR – 3,2; индекс НОМА-V – 68; калий крови – 4,9 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации – 75 мл/мин; ФВ ЛЖ – 43%; конечно-диастолический размер ЛЖ 7,2 см; индекс объема ЛП 38 мл/м²; индекс массы миокарда ЛЖ – 145 г/м²; E/e' – 10,4; ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,54 мм, справа – 1,51 мм; при выполнении пробы с реактивной гиперемией констатировано улучшение вазодилататорного ответа плечевой артерии.

Приведенный случай иллюстрирует выраженный благоприятный эффект добавления АРНИ к лечению больного с нестабильным течением ХСН при низкой ФВ ЛЖ на фоне СД 2 типа. Также можно говорить о позитивном воздействии дапаглифлозина. Эти препараты, действуя синергично, при добавлении к остальной полноценной вазо- и кардиопротекторной терапии, обеспечили достижение устойчивой клинической стабилизации. При этом в течение более чем 1 года отсутствовала необходимость в госпитализациях по поводу сердечно-сосудистых причин, отмечалось уменьшение дилатации ЛЖ, улучшение систолической и диастолической его функции, улучшение структурно-функциональных сосудистых показателей и ренопротекторный эффект.

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 общих сонных артерий, индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (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, 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 плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\chi^2 = 9,4$, $p < 0,05$), уровнем Вч-СРБ 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 ИМ, 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-В < 60 , Вч-СРБ $> 5,5$ МЕ/л, альдостерона > 60 пг/мл, наличием нарушенного вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Завершая рассмотрение материала данной главы, можно констатировать, что у больных с ХСН и СД 2 типа лечение с использованием блокаторов РААС при соблюдении рекомендованных принципов отбора и правил

безопасности 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. Использование блокаторов РААС в высоких дозах в сравнении с низкими ассоциировалось с более выраженными благоприятными эффектами на метаболические показатели (индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-B), ТКИМ общих сонных артерий, индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, а также с более значимым ренопротекторным эффектом. Среди лиц с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ применение высоких доз блокаторов РААС обеспечивало более существенное позитивное влияние на ФК ХСН, размеры ЛЖ, показатели его систолической и диастолической функции. При ХСН с сохранной ФВ ЛЖ высокие дозы блокаторов РААС в сравнении с низкими более благоприятно влияли на ФК ХСН, индексы массы миокарда ЛЖ и объема ЛП и диастолическую функцию ЛЖ без значимого эффекта на ФВ ЛЖ. Использование представителя иНГЛТ-2 дапаглифлозина в сочетании с блокаторами РААС обеспечивало синергичный благоприятный эффект, для которого в отношении влияния на ФК ХСН и ФВ ЛЖ можно предположить аддитивный характер, а для метаболического воздействия – аддитивный либо даже потенцирующий (для лиц с промежуточной и сохранной ЛЖ) характер. Комбинированная нейрогуморальная блокада с применением АРНИ (сочетание валсартана с сакубитрилом) в сравнении с лосартаном при СД 2 типа и ХСН при низкой ФВ ЛЖ обеспечивала более выраженный благоприятный эффект на ФК ХСН, гемодинамические и метаболические показатели.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХСН и СД 2 типа нередко сосуществуют у одного и того же больного, имеют целый ряд общих патофизиологических особенностей, взаимноотягощают течение друг друга и характеризуются сходством ряда используемых лечебных программ [1; 52; 54; 93; 132; 135]. Многочисленные эпидемиологические исследования устойчиво демонстрируют тесную взаимосвязь ХСН и СД 2 типа [52; 84; 87; 132; 191; 222]. Среди больных с ХСН, по разным данным, СД 2 типа представлен в 10-47% случаев, а инсулинорезистентность имеет место примерно в 60% наблюдений [63; 102; 227]. 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 [4; 131; 141]. При СД 2 типа высока распространенность нарушений диастолической функции ЛЖ (до 70%), гипертрофии ЛЖ (до 60%), систолической дисфункции ЛЖ (до 25%) [84; 111; 150]. Подсчитано, что каждое повышение уровня HbA_{1c} 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% [132; 227].

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 [1; 4; 54; 135; 150]. 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 [29; 32; 107; 156; 184]. 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 [52; 132; 150].

Патофизиологическая общность ХСН и СД 2 типа неминуемо вытекает из их тесной эпидемиологической взаимосвязи [84; 87; 132; 222]. В развитии и прогрессировании обоих этих состояний важнейшую роль отводят гиперактивации РААС, нарушениям баланса систем провоспалительных, протромботических и профибротических цитокинов, повышению инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности [52; 84; 87; 132; 134; 179; 202]. СД 2 типа рассматривается как независимый фактор риска развития ХСН [1; 43; 63; 101; 143; 164]; в то же время, ХСН представляет один из маркеров повышения вероятности формирования предиабета и диабета [1; 54; 132; 135; 150].

Говоря о сходстве подходов, используемых в лечении обоих этих состояний, в первую очередь необходимо отметить ряд классов, объединяемых общим термином блокаторов РААС (включая ингибиторы АПФ, сартаны и АМР), а также новые классы сахароснижающих препаратов (такие как иНГЛТ-2) [1; 26; 52; 53; 192; 204]. С этими последними за несколько лет произошла нечастая в практике внутренних болезней трансформация статуса практического применения – из нового и нечасто применяемого класса они преобразовались в один из базисных не только в лечении СД 2 типа, но и в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ, причем даже без диабета [1; 23; 31; 33; 36; 44; 101; 116]. Кроме того, их подтвержденный ренопротекторный потенциал сделал их желательным выбором в лечении больных с диабетической нефропатией; сейчас продолжаются исследования, где эти средства пытаются использовать и в лечении других гломерулярных поражений, не связанных с диабетом [93; 110].

Несмотря на убедительные успехи, достигнутые за прошедшие 10 лет в изучении проблемы сочетания ХСН и СД 2 типа, о чем сказано выше, многие ее аспекты требуют продолжения исследований [27; 53; 65; 93; 141]. Это в полной мере касается и места гиперактивности РААС при комбинации различных вариантов ХСН (с низкой, промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ) с СД 2 типа, а также позиции блокаторов РААС у обсуждаемой категории

больных. Так, если эти вопросы при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (< 40%), в т. ч. в комбинации с СД 2 типа, в большей степени изучены, то при ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ у лиц с диабетом информации гораздо меньше, она зачастую носит фрагментарный и противоречивый характер [36; 38; 88; 127; 151; 210]. Это же верно и для оценки роли блокаторов РААС. У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ эти препараты признаны базисными и присутствуют во всех отечественных и международных рекомендациях по этому вопросу [26; 63; 94; 132]. 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 АГ, для ренопротекции и т. д.) [26; 63; 94; 132]. Сочетание ХСН (при разных уровнях ФВ ЛЖ) и СД 2 типа в отношении использования блокаторов РААС представляет собой недостаточно исследованную проблему – специально спланированные РКИ с современными протоколами единичны, однородная аргументированная точка зрения на выбор конкретных препаратов, их дозировок и комбинаций (в т. ч. с ИНГЛТ-2) пока не сформирована [65; 94; 132; 227].

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. В этой связи, целью настоящего исследования явилось повышение качества прогнозирования течения ХСН и выбора блокаторов РААС у лиц с СД 2 типа.

В соответствии с этой целью были поставлены следующие задачи:

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 гипертрофии ЛЖ, его диастолической и систолической дисфункции, дилатацию ЛЖ и ЛП, изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, 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 Вч-СРБ, альдостерон, TNF- α , ИЛ-6, Ag-vWF и цистатин С, соотнести эти результаты с 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 ИНГЛТ-2 дапаглифлозином.

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

В настоящем исследовании под наблюдением находились 144 больных с ХСН II-III ФК, имевших СД 2 типа, длительность наблюдения за которыми составила $11,3 \pm 3,2$ месяца. Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц без диабета и без клинических проявлений ХСН. У всех больных наряду со сбором жалоб, анамнеза, объективным исследованием и выполнением стандартных общеклинических и биохимических исследований, с использованием общепринятых подходов проводили эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, пробу с реактивной гиперемией. 78 больным для получения дополнительной информации об особенностях диастолических свойств ЛЖ выполняли импульсно-волновую тканевую доплерографию. У 128 больных с использованием иммуноферментных наборов определяли уровни Вч-СРБ, альдостерона, TNF- α , ИЛ-6, Ag-vWF и цистатина С. Использованный в работе набор клинических, лабораторных и инструментальных данных позволял у репрезентативной группы больных с ХСН и СД 2 типа в достаточной мере оценить структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, уровни провоспалительных, протромботических и профибротических биомаркеров, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность; в последующем эти данные были использованы для выработки критериев прогнозирования течения ХСН и критериев оптимального выбора блокаторов РААС.

Эффективность и безопасность блокаторов РААС оценивалась в проспективном наблюдении, больные отбирались с использованием разработанных критериев включения и исключения, все они перед началом наблюдения подписывали информированное согласие на участие в нем. При этом у 116 больных с разными уровнями ФВ ЛЖ сравнивали возможности применения низких и высоких доз лосартана и спиронолактона; кроме того, еще 12 больных с низкой ФВ ЛЖ получали лечение с использованием комбинированной нейрогуморальной блокады (применяли комбинацию валсартана с сакубитрилом – АРНИ). Автор работы отдает себе отчет в

малочисленности подгруппы АРНИ, однако с учетом пока нечастого использования этого препарата в широкой клинической практике счел возможным отразить эти результаты в настоящей работе, признавая при этом их предварительный характер. У 37 больных изучали также возможности совместного использования блокаторов РААС с представителем класса иНГЛТ-2 - дапаглифлозином. Результаты исследования обрабатывали с использованием адекватных статистических методов [8; 39]. Применявшиеся подходы к планированию исследования эффективности и безопасности применения разных вариантов блокаторов РААС (критерии включения и исключения, информированное согласие, протокол исследования, формализованная карта истории болезни) позволили обеспечить приемлемый уровень проспективного наблюдения за больными.

Обсуждая сравнение группы больных с ХСН и СД 2 типа и контрольной группы практически здоровых лиц, важно отметить отсутствие различий между ними по полу и возрасту, что необходимо для последующих корректных сопоставлений этих групп по другим показателям [8; 39]. В то же время, больные отчетливо чаще, чем здоровые, имели избыточную массу тела и ожирение, они чаще, более интенсивно и длительно курили. Примечательно, что 40% больных имели индекс массы тела ≥ 30 кг/м², а у трети из больных мужчин стаж курения (ранее или в настоящее время) составлял ≥ 20 пачко-лет. Лишь менее половины среди больных мужского пола ранее не курили (в контроле – 70%). Отмеченная в настоящем исследовании высокая доля лиц с избыточной массой тела, ожирением и курением среди больных с ХСН и СД 2 типа отражает известную тенденцию факторов сердечно-сосудистого риска к формированию различных многокомпонентных комбинаций (кластеров), с соответствующим ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [1; 52; 227]. В данном случае сочетание избыточной массы тела, курения и диабета обеспечило создание целого ряда взаимно усиливающих друг друга неблагоприятных патофизиологических эффектов, что способствовало ускорению темпа

развития и прогрессирования ХСН [93; 208; 227]. Как избыточная масса тела, так и курение являются классическими факторами сердечно-сосудистого риска, стремление взять их под эффективный контроль – один из неперенных компонентов рекомендаций по изменению образа жизни как для больных с ХСН, так и для лиц с СД 2 типа [1; 26; 63; 94; 132; 227].

Между группами больных с ХСН и СД 2 типа и здоровых лиц выявлены статистически значимые различия средних величин целого ряда клинико-лабораторных показателей (АД, частота сердечных сокращений, глюкоза, HbA1C, калий, мочевая кислота, липиды, скорость клубочковой фильтрации, индексы НОМА-IR и НОМА-B), что является следствием наличия у больных многообразных метаболических нарушений. Так, сочетание гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, АГ, избыточной массы тела и гиперурикемии широко известно как «метаболический синдром», который часто представлен при СД 2 типа, предиабете и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями; наличие этого синдрома явственно повышает сердечно-сосудистый риск [1; 6; 93; 227]. Среди наблюдавшихся больных компоненты этого синдрома выявлялись с высокой частотой (суммарно – более 80%), что соответствует отмеченным различиям средних величин ряда из перечисленных выше показателей.

Отличия по уровням скорости клубочковой фильтрации и калия крови между группами больных и контрольной можно объяснить наличием почти у половины больных диабетической нефропатии, нередко со сниженной функцией почек. Понятием диабетической нефропатии обозначают комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно связанных с устойчивой гипергликемией и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием АГ и снижения функции почек [93; 110; 117; 189; 219]. Диабетическая нефропатия является одним из

классических микрососудистых осложнений диабета; при СД 2 типа она развивается примерно в 40% случаев [93; 110]. Формирование диабетической нефропатии обычно отмечается через 10-15 лет от начала СД 2 типа [52; 53; 93; 110]. Она составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности в мире: удельный вес лиц с диабетической нефропатией в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40% [52; 53; 93; 110]. Диабетическая нефропатия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [52; 93; 110]. Основными факторами риска развития диабетической нефропатии считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение [52; 53; 93; 110].

Среди наблюдавшихся больных многие имели ранее перенесенный ИМ, АГ, ФП, около трети из них в течение последнего года переносили эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие стационарного лечения. Все эти данные можно интерпретировать как свидетельство наличия у больных достаточно выраженной кардиологической патологии, требующей проведения адекватного и современного лечения. Несомненно, что тяжесть имевшихся у больных сердечно-сосудистых нарушений существенно усугубляло наличие у них СД 2 типа, характеризовавшегося у большинства длительным анамнезом и наличием многообразных диабетических осложнений [1; 227]. По данным литературы, АГ имеется примерно у 50% больных с диабетом, а СД 2 типа присутствует приблизительно у 20% лиц с АГ [1; 53; 93; 227]. ИБС рассматривается как стандартный вариант сердечно-сосудистых нарушений при диабете; связь между этими состояниями настолько выражена, что в последнее время высказывается точка зрения о “неминуемом” формировании коронарных поражений на определенном этапе развития СД 2 типа [160; 227]. Риск развития ФП при наличии СД 2 типа на треть выше, чем без диабета; СД 2 типа – независимый фактор риска развития этого нарушения ритма и возникновения связанных с ним осложнений [58; 93; 208; 227].

Обращает на себя внимание то, что вошедшие в данное исследование больные имели достаточно большую продолжительность диабета (в среднем $10,9 \pm 4,5$ года; давность ≥ 10 лет - у 56,9%) и нередко – неудовлетворительный контроль гликемии (средний уровень HbA1C - $7,99 \pm 1,74$ %; его величина $\geq 8\%$ - у 57,6%). Это объясняет высокую частоту присутствовавших у них микрососудистых осложнений диабета [9; 10; 85; 129; 225; 228]. Общеизвестно, что недостаточный контроль гликемии и значительная давность диабета – ведущие факторы риска формирования не только диабетической нефропатии, о чем говорилось выше, но также и диабетической ретинопатии, всех видов диабетической нейропатии и диабетической стопы [1; 4; 52; 137; 156; 209; 219; 227]. Связь контроля гликемии и длительности СД 2 типа с макрососудистыми нарушениями (ИБС, ИМ) менее очевидна, во многих эпидемиологических исследованиях явно она не просматривается; в то же время, стремление максимально улучшить и устойчиво поддерживать контроль гликемии на целевых уровнях признается важнейшим подходом и для лиц с макрососудистыми осложнениями диабета [1; 4; 52; 137; 156; 209; 219; 227].

Обращает на себя внимание достаточно высокая доля лиц, имевших в течение последнего месяца перед началом исследования > 2 эпизодов гипогликемии 1-2 степени выраженности; эпизодов гипогликемии 3 степени не было отмечено. Гипогликемия представляет собой ведущий фактор, ограничивающий возможность достижения и поддержания целевых уровней глюкозы крови и HbA1C у больных со всеми типами диабета [1; 52; 55]. Она рассматривается как наиболее частое острое осложнение диабета; ее распространенность при СД 2 типа ниже, чем при 1 типе [1; 4; 52; 55]. Риск развития гипогликемии выше у лиц, получающих препараты инсулина [52; 55; 227]. Считают, что до 90% больных на инсулинотерапии имеют эпизоды гипогликемии той или иной степени выраженности [4; 52; 55]. Современные аналоги инсулина (аспарт, детемир, деглудек) имеют доказанный относительно менее высокий риск развития эпизодов гипогликемии [1; 52].

Среди сахароснижающих средств с умеренным повышением риска эпизодов гипогликемии ассоциированы также препараты сульфонилмочевины; другие (включая метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2, агонисты глюкагоно-подобного пептида-1 и проч.) этот риск не повышают, что важно учитывать при выборе лечебной тактики [1; 52; 55; 227].

Обсуждая вопросы коморбидности у наблюдавшихся больных, считаем важным указать на достаточно высокую частоту тиреоидных нарушений – суммарно они выявлялись примерно в трети случаев, в т.ч. гипотиреоз – в 21,5%, узлы щитовидной железы – в 16,0%. О более высокой распространенности гипотиреоза, гипертиреоза и узлов щитовидной железы при СД 2 типа, а также 1 типа в сравнении с отсутствием диабета имеются данные в литературных источниках [4; 52; 53].

При сопоставлении данных об имеющихся у больных сердечно-сосудистых нарушениях и микрососудистых осложнениях СД 2 типа, с одной стороны, и давностью диабета и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, с другой стороны, отмечена существенная зависимость макрососудистых (сердечно-сосудистых) осложнений диабета, а также диабетической нефропатии от давности СД 2 типа и от выраженности инсулинорезистентности. Для остальных микрососудистых осложнений диабета (ретинопатии, нейропатии, диабетической стопы) такая зависимость имела от давности СД 2 типа, но не от инсулинорезистентности; для гипотиреоза – от инсулинорезистентности, но не от продолжительности диабета. Эти данные свидетельствуют в пользу тесной ассоциации осложнений диабета с его продолжительностью, о чем говорят и другие авторы [52; 227]; дискретный характер взаимоотношений макро- и микрососудистых осложнений с инсулинорезистентностью, возможно, отражает неоднородность и относительную малочисленность наблюдавшейся группы больных.

Лечебная тактика, использовавшаяся в данной работе, основывалась на современных отечественных и международных рекомендациях [1; 26; 63; 94;

132; 227]. В дополнение к стандартным рекомендациям по изменению образа жизни [1; 4; 11; 102; 132; 213; 227] больным в полном объеме назначали адекватные их состоянию кардиологические и сахароснижающие препараты, а также лечение, рекомендованное смежными специалистами. Подобный “командный подход” в лечении больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа в настоящее время рассматривается как наиболее предпочтительный и результативный [227]. В данном исследовании он позволил обеспечить достаточно высокую приверженность больных к выполнению предписаний врача – у 128 из 144 (88,9%) человек в ходе проспективного наблюдения удалось при регулярном приеме различных вариантов блокаторов РААС оценить их эффективность и безопасность.

Формирование и прогрессирование сердечно-сосудистых, микрососудистых и метаболических нарушений у лиц с СД 2 типа представляет единый процесс, затрагивающий практически все ткани и системы организма [9; 10; 24; 85; 110; 160]. Сердечно-сосудистая система при этом подвергается структурно-функциональному переустройству, что обозначается термином “ремоделирование” [65; 69; 93; 150; 155; 227]. Это явление не ассоциировано именно с диабетом, оно широко известно в связи с ИБС (постинфарктное ремоделирование ЛЖ), АГ (гипертрофия ЛЖ, гиперплазия комплекса интима-медиа и изменение реактивности стенок артерий), ХСН (дилатация и сферизация ЛЖ, нарушения его региональной и глобальной сократимости, диастолические нарушения, многообразные изменения сосудистого русла) [65; 69; 93; 150; 155; 227]. При сочетании ХСН и СД 2 типа невозможно отделить процессы ремоделирования, первично обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, от тех, что являются следствием патологически измененного метаболизма с инсулинорезистентностью, дефектами утилизации глюкозы и свободных жирных кислот в тканях, нарушениями их энергетики и др [65; 69; 93; 150; 155; 227]. У каждого конкретного больного удельный вес вклада этих факторов в результирующий процесс сочетанного “ишемическо-

гипертоническо-диабетического ремоделирования” сердечно-сосудистой системы достаточно индивидуален, но в совокупности складывается в общую картину глубоких и прогрессирующих преобразований структуры и функции разных отделов сердечно-сосудистой системы [65; 69; 93; 150; 155; 227].

Среди наблюдавшихся больных с ХСН и СД 2 типа различные варианты нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы выявлялись с высокой частотой, их распространенность, особенности и степень выраженности широко варьировали в зависимости от демографических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Различные геометрические модели гипертрофии ЛЖ были представлены 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 утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии – в 71,5%, отсутствие вазодилататорного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией – в 77,1%.

Гипертрофия ЛЖ – это универсальный ответ миокарда ЛЖ на перегрузку этой камеры давлением, объемом, сочетанием этих вариантов перегрузки, а также ответ на воздействие разнообразных рост-стимулирующих факторов, включая ангиотензин II, альдостерон, инсулин, рост-стимулирующий фактор- β и другие [73; 78; 93; 111; 134; 208]. Обычно эти факторы воздействуют на миокард совместно, в зависимости от преобладания того или иного из них особенности геометрии ЛЖ разнятся [73; 78; 93; 111; 134; 208]. Наиболее принято выделение концентрического и эксцентрического вариантов гипертрофии ЛЖ, также возможны симметричный и несимметричные ее варианты (например, септальный или апикальный); в зависимости от значений индекса массы миокарда ЛЖ его гипертрофию подразделяют на умеренную и выраженную [77; 198]. Развитие ХСН может быть ассоциировано с формированием различных геометрических моделей гипертрофии ЛЖ [41; 200]. На начальных этапах

гипертрофия ЛЖ представляет собой компенсаторную реакцию, поскольку возрастание мышечной массы миокарда позволяет ему справляться с гемодинамической перегрузкой [6; 41; 100]. Кроме того, увеличенная толщина стенки ЛЖ позволяет снизить ее напряжение (по закону Laplace) и, таким образом, уменьшить потребность миокарда в кислороде [6; 41; 111]. В последующем, однако, гипертрофия ЛЖ приобретает характер самостоятельного неблагоприятного в патофизиологическом отношении фактора [6; 41; 53]. Она ассоциирована с фибротическими изменениями в миокарде, которые способствуют, с одной стороны, нарушению процессов его расслабления и формированию диастолических нарушений ЛЖ, а с другой стороны – повышают риск жизнеопасных желудочковых аритмий [6; 26; 53; 93]. Кроме того, за развитием гипертрофии не успевает рост интрамиокардиальных коронарных артерий, что благоприятствует ишемизации миокарда [6; 41; 53].

Отмеченная в настоящей работе значительная частота гипертрофии ЛЖ (70,2%, в т.ч. 41,6% - выраженная) вполне соответствует обсуждаемой комбинации таких серьезных состояний, как ХСН и СД 2 типа. Установленные связи гипертрофии ЛЖ с возрастом больных, АГ, давностью и компенсацией диабета, индексами НОМА-IR и НОМА-V подчеркивают значимость в ее развитии таких упоминавшихся выше патофизиологических факторов, как перегрузка ЛЖ давлением, инсулинорезистентность, миокардиальный фиброз [7; 54; 93; 142; 171]. Как и ожидалось, эксцентрический характер гипертрофии ЛЖ, а также дилатация ЛЖ более часто отмечались у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, а концентрическая гипертрофия ЛЖ – при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ. Известно, что характерными особенностями постинфарктного ремоделирования ЛЖ (эти больные составляли большинство среди лиц с ХСН и низкой ФВ ЛЖ в данном исследовании) являются формирование именно эксцентрической гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛЖ, а также трансформация его геометрии из эллиптической в близкую к сферической [41; 77].

Систолическая дисфункция ЛЖ у больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа обусловлена комбинацией ишемической и диабетической кардиомиопатии, при этом важнейшую роль в постепенном снижении ФВ ЛЖ отводят хронической гиперактивности РААС и симпатoadренальной систем, систем провоспалительных, протромботических и профибротических цитокинов, а также комплексу метаболических сдвигов, сопровождающих диабет [28; 49; 150; 155; 170; 208]. Воздействие на перечисленные нейрогуморальные системы (блокаторы РААС, β -АБ) в крупных исследованиях демонстрировало возможность существенного улучшения сердечно-сосудистого прогноза при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [26; 63; 65; 87; 113; 140; 187]; с другой стороны, попытки медикаментозного воздействия на системы цитокинов у этой категории лиц подобного благоприятного результата не показали [46; 54; 139]. Суммарно ФВ ЛЖ < 40% имелась у 38,9% больных, а уровни этого показателя < 30% – у 14,6%. Частота ХСН с низкой ФВ ЛЖ в общей структуре больных демонстрировала связь с возрастом и полом (была выше у более пожилых, а также у мужчин), что соответствует литературным данным [18; 63; 132; 180; 196]. Весьма важна установленная в настоящей работе связь систолической дисфункции ЛЖ, а также выраженной ее степени (< 30%) с давностью диабета и индексом НОМА-IR. В имеющихся на эту тему статьях связь между продолжительностью диабета и степенью инсулинорезистентности, с одной стороны, и ФВ ЛЖ, с другой стороны, оценивается неоднозначно: часть авторов такую зависимость отмечают [87; 90], другие – отрицают [108; 135]. Результаты данной работы позволяют поддержать мнение о важности инсулинорезистентности и временного промежутка влияния диабетических метаболических нарушений на миокард для формирования систолической дисфункции ЛЖ [93; 141; 143].

Диастолическая дисфункция ЛЖ – один из важнейших компонентов в структуре нарушений, приводящих к развитию ХСН [18; 63; 111; 161; 186]. Ее выраженность у различных больных достаточно широко варьирует. На

первый план диастолические нарушения выходят, в особенности, при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, хотя при промежуточной и низкой ФВ ЛЖ они также весьма важны [26; 65; 132]. Диастолическая дисфункция ЛЖ является следствием целого ряда механизмов, ассоциированных с ХСН, включая гипертрофию ЛЖ, фиброз миокарда, нарушения его энергетического баланса (расслабление миокарда является процессом активным и требует затрат энергии) и др., все это приводит к замедлению процессов расслабления миокарда и к повышению его жесткости, результатом чего являются нарушение наполнения ЛЖ, повышение давления в ЛП и системе малого круга кровообращения [18; 63; 111; 161; 186]. Диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у значительного большинства (82,6%) обследованных больных; более выраженные нарушения диастолических параметров (II или III типы диастолической дисфункции ЛЖ при оценке трансмитрального кровотока и/или значения отношения $E/e' \geq 10$ при тканевой доплерографии) определены в 33,3% наблюдений. Обратим внимание на применение тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ, это, по мнению многих исследователей, дает возможность выявлять нарушения расслабления ЛЖ на более ранних этапах в сравнении с достаточно стандартным подходом с оценкой параметров трансмитрального кровотока [41; 77].

Установленная в работе связь диастолических нарушений ЛЖ с возрастом и полом (чаще и более выражена у лиц старшего возраста и женского пола) в достаточной мере известна [26; 132]. Выраженность процессов регенеративного и заместительного фиброзирования миокарда (как и процессов постепенного уменьшения его сократимости) естественным образом повышается с возрастом [26; 40; 132]. Природа этих процессов многофакторна и не в полной мере ясна – обсуждается роль повышенного оксидативного стресса, митохондриальных нарушений, апоптоза, аутофагии (протеасомной деградации), накопления в ткани патологически измененных

протеинов и протеиновых агрегатов, дефектов регенерации ткани миокарда и других факторов [17; 53; 150; 155; 170; 208].

О более значительной распространенности диастолических нарушений в пожилой женской популяции в сравнении с мужчинами аналогичной возрастной группы сообщает ряд исследователей [40; 161; 163; 196]. Отмечают, что как у здоровых, так и среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями частота диастолических нарушений ЛЖ среди женщин в постменопаузальном периоде существенно выше, чем среди мужчин того же возраста [163; 196]. Это – именно та возрастная группа, которая наблюдалась в настоящей работе. Полагают, что значительное повышение частоты диастолической дисфункции ЛЖ у женщин в этом периоде жизни может быть связано как с устранением кардио-вазопротекторных эффектов эндогенных эстрогенов (включая их влияние на оксидативный стресс, РААС, симпатический тонус, регуляцию экспрессии генов), так и с другими глубинными механизмами (повышение массы тела, перераспределение жировой ткани в организме, развитие изолированной систолической гипертонии и др.) [54; 132].

Применительно к теме настоящей работы, значительную важность придаем установленной связи диастолических нарушений ЛЖ с давностью диабета, выраженностью гипергликемии (HbA1C) и индексом НОМА-IR. СД 2 типа может оказывать неблагоприятные эффекты на податливость ткани миокарда и на процесс его расслабления посредством влияния на целый ряд факторов. Показано, что ассоциированные с СД 2 типа гипергликемия, гиперинсулинемия, липотоксичность, накопление конечных продуктов гликирования и свободных жирных кислот, оксидативный стресс, дисбаланс систем матриксных металлопротеиназ – все представляют собой важные механизмы развития интерстициального фиброза, разреженности интрамиокардиальных малых коронарных артерий, повышения клеточной жесткости миокардиоцитов [79; 93; 174; 189; 202; 230].

Примечательно, что в последние годы активно обсуждается место начальных этапов диастолической дисфункции ЛЖ в формировании феномена субклинической (используются также термины «неопределенной», «indeterminate») диабетической кардиомиопатии, являющейся предшественницей клинически явной кардиомиопатии, протекающей с манифестными проявлениями ХСН [52; 57; 60; 150; 155; 170; 228]. Как раз эти ранние этапы диастолических нарушений и позволяла выявлять использованная в настоящей работе тканевая доплерография фиброзного кольца митрального клапана, о чем говорилось выше. Обсуждая диастолическую дисфункцию ЛЖ у лиц с ХСН и СД 2 типа, следует отметить ее связь с дилатацией ЛП. Вследствие повышенной жесткости миокарда ЛЖ при его фибротических изменениях (на фоне гипертрофии и диастолической дисфункции) происходит повышение давления в ЛП, что сопровождается его дилатацией [52; 57; 60; 150; 155; 170; 228].

Изменения структуры и функции сосудистой стенки характерны для лиц как с ХСН, так и с СД 2 типа [69; 93; 160; 174]. Патофизиологические факторы, участвующие в их формировании, близки к рассмотренным выше для изменений миокарда. Среди них – хроническая гиперактивность нейрогуморальных систем (включая РААС), систем провоспалительных, протромботических и профибротических цитокинов, атерогенная дислипидемия, повышенный оксидативный стресс, присущие диабету метаболические нарушения [9; 24; 28; 69; 160; 174; 204]. Все это способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудистой стенки, ускорению ее атеросклеротической трансформации [9; 24; 28; 69; 160; 174; 204]. Широко известные макро- и микрососудистые осложнения диабета во многих случаях являются определяющими прогност [9; 10; 85; 129; 225; 228]. У обследованных в настоящей работе больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа структурно-функциональные показатели общих и внутренних сонных артерий демонстрировали существенное увеличение ТКИМ, повышение скоростных

показателей кровотока, возрастание индексов резистивности и пульсативности в сравнении со здоровыми лицами. Выраженное утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии отмечено более чем у 2/3 больных, столь высокая доля лиц со значительным сосудистым ремоделированием может объясняться имеющимися у больных тяжелыми и давними сердечно-сосудистыми нарушениями, большой продолжительностью диабета, часто неудовлетворительным гликемическим контролем [1; 10; 85; 225; 227].

При проведении пробы с реактивной гиперемией у больных также определялись отчетливые нарушения, касающиеся как уменьшения диаметра плечевой артерии в сравнении со здоровыми, так и значительного снижения или извращения вазодилаторного ответа артерии в ходе выполнения пробы. Отсутствие адекватной вазодилаторной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией имелось у всех больных. Полное отсутствие вазодилаторной или аномальная вазоспастическая реакция плечевой артерии в этой пробе отмечены в 77,1% случаев. Отмеченные нарушения структуры и функции сосудистой стенки демонстрировали отчетливую связь с возрастом больных, ФК ХСН, давностью диабета, выраженностью гипергликемии, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности. Такие взаимосвязи служат подтверждением многофакторной природы сосудистого ремоделирования при ХСН с СД 2 типа и иллюстрируют особенную важность диабет-ассоциированных метаболических нарушений для его развития [85; 93; 174; 227].

Патогенез как ХСН, так и СД 2, а также многочисленных и разноплановых диабетических осложнений характеризуется тесным взаимодействием таких факторов, как образование активных кислородных радикалов, эпигенетических факторов, активация процессов транскрипции (переноса генетической информации с ДНК на РНК), инсулинорезистентность, повышение уровней различных цитокинов и вазоактивных субстанций [46; 93; 133; 189; 202; 221; 230]. Далее рассмотрим

особенности уровней изучавшихся в работе биомаркеров разного рода у разных категорий больных с ХСН и СД 2 типа.

С-реактивный белок – классический биомаркер тканевого воспаления (считается как «острофазовым» протеином, так и маркером хронического воспалительного процесса) [1; 65; 90; 227]. Он представляет собой кольцевидный пентамерный белок, секретируется преимущественно в печени в ответ на стимуляцию ИЛ-6, продуцируемым в свою очередь макрофагами и Т-лимфоцитами [136; 139]. Физиологическая роль С-реактивного белка состоит в связывании с лизофосфатидилхолином, который экспрессирован на поверхности погибших и погибающих клеток; этот процесс облегчает активацию системы комплемента (ее компонента С1q) для последующей элиминации разрушенных клеток [90; 139]. Поскольку процессам хронического субклинического воспаления отводится важная роль в развитии таких процессов, как эндотелиальная дисфункция, повреждение атеросклеротических бляшек, сердечно-сосудистое ремоделирование (в том числе при ХСН), инсулинорезистентность, постольку оценка уровней этого биомаркера считается полезной для выявления подобных воспалительных процессов и для прогнозирования течения различных заболеваний [54; 164; 171]. Более высокие уровни С-реактивного белка (последнее десятилетие чаще используется вариант с определением так называемого Вч-СРБ) ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом, в т.ч. с повышением риска дестабилизации хронической ИБС и ХСН [136; 139]. Предпринимались попытки фармацевтического воздействия на процессы хронического воспаления при различных сердечно-сосудистых поражениях (включавшие использование нестероидных и стероидных противовоспалительных средств, колхицина, антибиотиков), однако несмотря на достигавшуюся тенденцию к уменьшению концентраций С-реактивного белка благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз достигнуть не удалось [139]. Сейчас проводятся исследования с воздействием на системы воспаления при сердечно-сосудистых поражениях других, более избирательно действующих,

противовоспалительных подходов, но пока и здесь однозначные позитивные результаты не получены [136; 139].

В настоящей работе средние уровни Вч-СРБ в группе больных с ХСН и СД 2 типа отчетливо превосходили таковые у здоровых, а среди больных они были достоверно выше при ФК III ХСН в сравнении с ФК II, и при низкой ФВ ЛЖ в сравнении с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ. Это отражает важность процессов субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ХСН в целом, включая как больных с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ (у которых уровни этого показателя были в 2 раза выше в сравнении со здоровыми), так и с низкой ФВ ЛЖ (они были в 2,5 раза выше, чем в контроле). Концентрации Вч-СРБ демонстрировали статистически значимую связь со степенью выраженности гликемии, индексами НОМА-IR и НОМА-V, но не с продолжительностью СД 2 типа. Полагаем, что степень выраженности субклинического воспалительного процесса при СД 2 типа в большей степени определяется такими динамичными параметрами, как компенсация диабета, выраженность инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, нежели сроком давности метаболических нарушений. Уровни С-реактивного белка существенно не отличались в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, однако они были значимо связаны с ТКИМ общей сонной артерии и с особенностями ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Это можно трактовать как проявление более весомой роли процессов тканевого воспаления в реализации сосудистого ремоделирования в сравнении с ремоделированием камер сердца у больных с ХСН и СД 2 типа.

Альдостерон является основным минералокортикоидным стероидным гормоном, образуется в zona glomerulosa коры надпочечников [14; 76; 78; 148]. Являясь неотъемлемым компонентом РААС, он играет ключевую роль в регуляции множества биологических процессов в организме, включая регуляцию АД, функции фибробластов, уровней натрия и калия, жидкостного баланса и целого ряда других метаболических процессов [61;

67; 73; 147]. Контр-гормоном альдостерона считают предсердный натрийуретический гормон [224]. Воздействию на ткани избыточных количеств альдостерона (при развитии различных вариантов гиперальдостеронизма, чаще – вторичного по характеру) отводят значимое место в развитии целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и др [14; 26; 76; 78; 148]. Так, развитие субклинического гиперальдостеронизма считают важным в формировании синдрома резистентной АГ [6; 147; 148]. Критична роль чрезмерных уровней альдостерона при ХСН – в частности, в развитии процессов фиброзирования миокарда (с усилением образования коллагена фибробластами и одновременным уменьшением темпа деградации коллагена), его гипертрофии, диастолической дисфункции, задержки натрия и воды с формированием отечного синдрома [16; 53; 67; 76; 128; 148]. Более 20 лет назад была показана возможность продукции альдостерона не только в коре надпочечников (как компонента так называемой «циркулирующей РААС»), но также локально в некоторых других тканях – например, периваскулярно в миокарде, а также в структурах эндотелия сосудов (где ему отводят роль компонента «локальных тканевых РААС») [128; 201; 203]. В указанных зонах локальная продукция альдостерона существенно увеличивается при патологических процессах (перенесенный ИМ, ХСН), что дополнительно способствует процессам фибротической трансформации органов [128; 201; 203]. Гиперальдостеронизм является существенным фактором, повышающим инсулинорезистентность адипоцитов и скелетных мышц, влияющим на активацию инсулиновых рецепторов, передачу внутриклеточного сигнала инсулина, транслокацию трансмембранных переносчиков глюкозы (особенно GLUT4) [147; 148; 230]. Альдостерон также влияет на продукцию глюкозы в печени, оказывает прямые и опосредованные эффекты на секрецию инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы [61; 76; 78].

Лечебные подходы, уменьшающие эффекты альдостерона на ткани, реализуются путем использования блокаторов минералокортикоидных

рецепторов [26; 50; 63; 176; 181; 194]. Под их воздействием блокируются как мембранные, так и цитоплазматические внутриклеточные рецепторы альдостерона, что позволяет существенно уменьшить его неблагоприятные тканевые эффекты [26; 50; 63; 176; 181; 194]. И неселективный (спиронолактон), и селективный (эплеренон) АМР в крупных исследованиях (RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF) продемонстрировали благоприятные эффекты на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, а также у постинфарктных больных [154; 165; 167; 220]. Препараты этого класса с успехом применяются в лечении как резистентной АГ, так и АГ в целом, находят использование при ИБС, хронических болезнях почек, СД 2 типа (в т. ч. с диабетической нефропатией) [1; 6; 52; 58; 227]. Несмотря на обширный объем литературных данных о роли альдостерона при различных заболеваниях, целый ряд аспектов данной проблемы продолжает оставаться недостаточно ясным. Так, сохраняются противоречия в вопросах о связи уровней альдостерона с систолической дисфункцией ЛЖ при ХСН, с особенностями структурно-функционального ремоделирования сосудов [65; 93]; при СД 2 типа нет единства во взглядах на связь вторичного гиперальдостеронизма с давностью и компенсацией диабета [147; 148].

В наблюдавшейся группе больных с ХСН и СД 2 типа средние уровни альдостерона крови оказались достоверно выше, чем у здоровых, что в полной мере отражает весомую патофизиологическую роль альдостерона при обоих этих патологических состояниях [26; 50; 63; 176; 181; 194]. Примечательно, что концентрации альдостерона существенно зависели от ФК ХСН (были выше при ФК III в сравнении с ФК II), а также от ФВ ЛЖ (были более высокими при ФВ ЛЖ < 40% в сравнении с $\geq 40\%$). Это, а также связь уровней альдостерона с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ демонстрирует роль этого гормона в процессах структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы [26; 50; 63; 176; 181; 194]. Важно, что содержание альдостерона продемонстрировало зависимость от давности СД 2 типа и значений индекса НОМА-В; это можно

интерпретировать как проявление связи гиперактивности РААС с выраженностью и продолжительностью метаболических нарушений при СД 2 типа. Связи изучавшихся параметров сосудистого ремоделирования с уровнями альдостерона установить в настоящей работе не удалось.

TNF- α является одним из наиболее активных и наиболее изученных представителей провоспалительных цитокинов [46; 206]. Ему отводят важное место в развитии процессов хронического воспаления, играющих заметную роль в развитии и прогрессировании ХСН, в первую очередь, с низкой ФВ ЛЖ [46; 65; 170]. Уровни этого цитокина в циркуляции у таких больных обычно повышены, причем степень этого повышения соответствует степени тяжести состояния больных [46; 139]. При уменьшении выраженности гемодинамических нарушений и улучшении клинических проявлений ХСН уровни TNF- α имеют тенденцию к снижению [46; 139]. Следует, однако, отметить, что до настоящего времени неоднократные попытки повлиять на темп прогрессирования ХСН с низкой ФВ ЛЖ путем применения лекарственных средств, являющихся блокаторами этого цитокина, успехом не увенчались [139; 170]. При СД 2 типа фактор TNF- α считается одним из наиболее важных среди всех участвующих в патогенезе диабета провоспалительных медиаторов [46; 54; 90; 152]. TNF- α преимущественно образуется в адипоцитах (обозначается еще как адипокин) и/или в периферических тканях (преимущественно макрофагами, но также лимфоцитами, эндотелиальными сосудистыми клетками, тучными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами, нейронами) [46; 54; 90; 152]. Он способен вызывать развитие ткане-специфичного воспаления посредством стимуляции образования свободных кислородных радикалов и активации внутриклеточных процессов транскрипции РНК [46; 54; 90; 152]. Повышенные уровни TNF- α увеличивают инсулинорезистентность адипоцитов и периферических тканей путем нарушения передачи внутриклеточного сигнала инсулина (существенную роль здесь отводят воздействию на фосфорилирование аминокислоты серина

специализированных протеинов субстрата инсулиновых рецепторов – IRS-1) [46; 139]. В настоящее время в процессе исследования при СД 2 типа также находятся подходы, блокирующие этот цитокин, в надежде снизить инсулинорезистентность и замедлить темп прогрессии диабета. Пока однозначная точка зрения на эффективность и безопасность таких подходов не выработана [139].

Отмеченные в настоящей работе более высокие уровни TNF- α у лиц с ХСН и СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами вполне согласуются с данными других исследователей [46; 139]. Также укладываются в представления о его важном значении в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования у таких больных и данные о связи его концентраций с давностью СД 2 типа, ФК ХСН, уровнями ФВ ЛЖ, гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ. В то же время, отсутствие значимых отличий между средними уровнями этого цитокина в подгруппах лиц с разными величинами индексов НОМА-IR и НОМА-B несколько неожиданно, т.к. связь TNF- α с инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью считается вполне установленной [46; 139]. В нескольких работах было отмечено существенное повышение концентраций TNF- α при высоких уровнях НОМА-IR и при низких – НОМА-B [46; 139]. Отсутствие подобной связи в данном исследовании может быть связано с разнородностью наблюдаемого контингента больных (наличие ХСН с разными уровнями ФВ ЛЖ может создавать ее определенную негетогенность).

IL-6 является мультифункциональным провоспалительным цитокином, принимающим активное участие в иммунном и воспалительном ответе [46; 139; 170]. Ввиду многообразия его биологических эффектов в последние годы IL-6 принято относить к так называемым «гормоно-подобным цитокинам» [46; 139; 170]. IL-6 образуется практически всеми типами клеток организма, включая лимфоциты и макрофаги, он способствует дифференциации В-клеток и активации Т-лимфоцитов, участвует в регуляции острофазовых воспалительных реакций, оказывает множество

плейотропных эффектов, в т.ч. регуляцию метаболизма, влияние на инсулиночувствительность, энергетический баланс, липидный гомеостаз, эндотелиальную функцию, активность нейронов и др [46; 139; 170]. Важным регулятором образования ИЛ-6 является TNF- α [93; 206; 224]. Повышение уровней ИЛ-6 (up-regulation) отмечается при целом ряде патологических состояний, включая ХСН, системные заболевания соединительной ткани, хронические болезни почек, СД 2 типа и др [46; 139; 170]. При ХСН концентрации ИЛ-6 коррелируют со степенью выраженности ее клинических проявлений (ФК ХСН, дистанция 6-минутной ходьбы), причем это справедливо для больных как с низкой, так с промежуточной и, особенно, с сохранной ФВ ЛЖ. Лечебные подходы, направленные на блокирование ИЛ-6 (тоцилизумаб и другие), находят в настоящее время применение у больных с ревматоидным артритом и ювенильным ревматоидным артритом, некоторых формах хронических серонегативных артритов (псориатическом, анкилозирующем спондилите), а также при тяжелых пневмониях у больных с инфекцией COVID-19 [139]. Позитивных данных о возможности их использования при ХСН пока не представлено [139].

При СД 2 типа уровни ИЛ-6, по данным целого ряда авторов, обычно повышены [52; 179; 189; 221]. Полагают, что это может отражать наличие у больных с диабетом хронического воспалительного процесса, сопутствующего инсулинорезистентности [52; 179; 189; 221]. Концентрации ИЛ-6 при СД 2 типа коррелируют с содержанием С-реактивного белка, что также подтверждает эту точку зрения [46; 221]. Уровни этого цитокина в большей степени повышены у лиц с ожирением, чем при нормальной массе тела, это связывают с его продукцией макрофагами жировой ткани [1; 52; 221]. Высоким уровням ИЛ-6 отводят важное место в развитии диабетической кардиомиопатии, ускоренного атеросклеротического поражения сосудистой стенки, диабетической нефропатии, а также неалкогольной жировой болезни печени при СД 2 типа [46; 221; 227]. Возможности применения блокаторов ИЛ-6 в лечении больных с СД 2 типа пока неясны [46; 139; 227].

У наблюдавшихся больных с ХСН и СД 2 типа уровни ИЛ-6, как и ожидалось, оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. С нашей точки зрения, заслуживают внимания наличие отчетливой связи между концентрациями ИЛ-6 и индексом НОМА-IR, а также более высокие средние величины этого цитокина у больных с низкой ФВ ЛЖ, при неудовлетворительном контроле гликемии, наличии гипертрофии ЛЖ, значительного утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии, нарушения вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Все это может интерпретироваться как свидетельство тесной взаимосвязи ИЛ-6 с инсулинорезистентностью при СД 2 типа, а также роли этого цитокина в развитии структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы у обсуждаемой категории больных [46; 221; 227].

Фактор Виллебранда является мультимерным гликопротеином, образуется в структурах эндотелия сосудов, в мегакариocyтах и субэндотелиальной соединительной ткани [46; 133]. Энзимной активностью он не обладает, но его биологическая роль состоит в связывании с различными протеинами коагуляционного каскада (фактором VIII, коллагеном, гликопротеином 1b, структурами рецепторов тромбоцитов и др) и тем самым в регуляции процессов гемостаза, в особенности адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке (преимущественно в местах с турбулентным кровотоком, таких как сужение сосуда в области стенозирующей или поврежденной атеросклеротической бляшки) и их агрегации [139]. Сообщается о повышении его уровней у лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая острый коронарный синдром и ХСН), СД 2 типа, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными опухолями [46]. В настоящее время фактор Виллебранда рассматривается как один из биомаркеров, определяющих степень риска развития тромботических нарушений [139]. В течение последнего десятилетия активно проводится изучение возможностей

фармакологического специфического ингибирования этого фактора для лечения больных различного профиля; все эти исследования, однако, пока носят предварительный характер [139].

Наблюдавшиеся в настоящей работе больные с ХСН и СД 2 типа имели статистически значимо более высокие уровни Ag-vWF крови в сравнении со здоровыми лицами. Это вполне объяснимо, учитывая повышенный риск интраваскулярных тромботических осложнений у этой категории больных [46; 139]. Значения этого биомаркера, характеризующего тромботический риск, оказались статистически значимо более высокими у лиц с большей продолжительностью диабета и худшим уровнем гликемической компенсации, сниженными уровнями индекса НОМА-В, существенным утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии и значительным нарушением вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Полученные результаты подтверждают связь повышения риска тромбозирования у данной категории больных с длительностью и степенью выраженности ассоциированных с диабетом метаболических нарушений, а также участие гиперкоагуляционных процессов в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования при сочетании ХСН и СД 2 типа.

Цистатин С является низкомолекулярным протеином, образующимся с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками организма [46]. Он свободно фильтруется клубочками почек и полностью реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах; вследствие этих свойств он представляет собой применимый маркер оценки состояния функции почек, в т.ч. при СД 2 типа и диабетической нефропатии [53; 65]. Кроме этого, цистатин С представляет собой мощный ингибитор цистеиновой протеазы, воздействующий на регуляцию катепсинов S и K, в значительном количестве присутствующих, например, в структурах атеросклеротических бляшек, особенно склонных к разрыву [53; 65]. Благодаря этому он играет важную плейотропную роль в патофизиологии ряда сердечно-сосудистых и других

заболеваний. Показаны ассоциации уровней цистатина С с повышенным риском ИБС, ишемических инсультов, декомпенсации ХСН [46; 53]. Повышенные концентрации этого биомаркера фиксируются при развитии усиленного ремоделирования сосудистой стенки, процессов активной неоваскуляризации, локального интраваскулярного воспаления. Также продемонстрирована связь цистатина С с инсулинорезистентностью и ожирением [227]. Высокие его концентрации указывают на увеличенный риск развития предиабета у лиц с нормогликемией, а при уже имеющемся предиабете рассматриваются как маркер риска возникновения манифестного СД 2 типа [53; 227]. Средние уровни цистатина С у наблюдавшихся в данной работе больных были статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. Это связано как с более частым наличием среди больных тех лиц, кто имел избыточную массу тела или ожирение, так и с имеющимися у них ИБС, ХСН и диабетом. На роль цистатина С в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования при ХСН и СД 2 типа указывают его достоверно более высокие концентрации при более тяжелой клинической картине ХСН, при низкой ФВ ЛЖ, при значительной давности диабета, при диастолической дисфункции ЛЖ и при выраженном утолщении комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Установленные в данном исследовании связи изучавшихся биомаркеров с одной стороны, с давностью СД 2 типа, степенью контроля гликемии, индексами НОМА-IR и НОМА-В, гипертрофией, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, ТКИМ общей сонной артерии, реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, с другой стороны, отражают важность присущих диабету хронической гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и других неблагоприятных метаболических изменений в прогрессировании структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы и ХСН в целом [1; 52; 53; 227]. Установленные, с учетом проспективного наблюдения, факторы риска прогрессирования сердечной недостаточности у лиц с

сочетанием ХСН и СД 2 типа включали возраст ≥ 65 лет, пол (мужской при исходной ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ и женский при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), неустойчивый контроль гликемии ($\text{HbA1C} \geq 8\%$ при > 2 измерениях в ходе наблюдения), уровни ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, отношение $\text{E/e}' \geq 10$, индекс НОМА-IR ≥ 4 , ТКИМ общей сонной артерии $> 1,5$ мм, концентрации альдостерона > 60 пг/мл и цистатина С $> 1,5$ мкг/мл. Комплексная оценка перечисленных показателей может использоваться для улучшения прогнозирования течения сердечной недостаточности у лиц с ХСН в комбинации с СД 2 типа.

Лечение больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа представляет собой достаточно сложную задачу, и можно считать большим достижением полученное за последние несколько лет ощутимое продвижение в этой области [1; 54; 93; 100; 227]. Это касается внедрения в практическую врачебную деятельность двух основных новых подходов: применения передовых классов сахароснижающих средств (особенно иНГЛТ-2), а также использования комбинированной нейрогуморальной блокады (включающей блокатор РААС валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил, предотвращающий разрушение натрийуретических пептидов и некоторых других вазоактивных субстанций) [3; 33; 44; 116; 195; 227]. иНГЛТ-2 в целом ряде серьезных исследований показали ценные кардио-, вазо- и ренопротекторные эффекты, а также способность улучшать прогноз у лиц с СД 2 типа при наличии ХСН с низкой ФВ ЛЖ [31; 33; 44; 116; 132]. В дальнейшем этот класс лекарственных средств на основании данных еще нескольких крупных работ смог распространить свое применение и на лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в целом, т.е. даже без диабета; соответствующие изменения лечебных программ уже внесены в обновленные международные рекомендации по этому вопросу [227]. С учетом ренопротекторного потенциала иНГЛТ-2 при диабетической нефропатии, сейчас они активно изучаются и при недиабетических гломерулярных поражениях в надежде расширить и в этой области сферу их применения [110].

Блокаторы РААС, включающие все три основных класса, ингибиторы АПФ, сартаны и АМР, по-прежнему составляют безальтернативную группу подходов в лечении лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ как в целом, так и при ее сочетании с СД 2 типа [1; 52; 63; 94; 113; 132; 227]. Широкое применение блокаторов РААС благодаря разноплановым органопротекторным эффектам позволяет замедлить прогрессирование ремоделирования сердечно-сосудистой системы, уменьшить риск декомпенсации ХСН, снизить темп развития диабетической нефропатии, и в целом улучшить прогноз у подобных больных [1; 58; 93; 110; 113; 132; 227]. Появление в семье блокаторов РААС нового оригинального представителя – фиксированной комбинации валсартана с сакубитрилом открывает в лечении ХСН при низкой ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа немало новых возможностей [38; 88; 151; 195; 227].

Несмотря на ряд значительных позитивных шагов в лечении больных с комбинацией ХСН с СД 2 типа, ряд аспектов этой проблемы заслуживает продолжения исследований. Так, по-прежнему не вполне ясна позиция блокаторов РААС у лиц с ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ [2; 12; 18; 22; 66; 80; 106; 157]. Далее, хотя стандартным подходом в выборе доз этих препаратов при низкой ФВ ЛЖ является их постепенное титрование от начальных низких к более высоким, целевым, все же преимущества более высоких дозировок этих препаратов в сравнении с низкими в гетерогенной группе ХСН с СД 2 типа (разные уровни ФВ ЛЖ, различная давность и степень компенсации диабета и др.) нуждаются в уточнении [1; 132; 191; 214; 227]. Требуют более широкого изучения и возможности применения комбинированной нейрогуморальной блокады, включающей валсартан и сакубитрил, при комбинации ХСН с низкой ФВ ЛЖ и СД 2 типа [158; 159; 214]. Наконец, продолжают оставаться недостаточно изученными возможности совместного использования при ХСН с СД 2 типа блокаторов РААС с упоминавшимся выше классом иНГЛТ-2 [1; 65; 214; 219].

В настоящей работе при изучении двух основных режимов применения блокаторов РААС (относительно низкодозового, включающего лосартан 50 мг/сут и вершпирон 25 мг/сут, и с более высокими дозами – лосартан 100-150 мг/сут и спиронолактон 50 мг/сут) при ХСН с различными уровнями ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа был отмечен ряд важных особенностей.

Во-первых, оба применявшихся режима блокаторов РААС характеризовались удовлетворительной переносимостью; случаев, которые бы потребовали отмены препаратов, в т.ч. по причине таких осложнений, как гиперкалиемия или повышение уровней креатинина крови, не оказалось. Это, вероятно, явилось следствием тщательного отбора больных, регулярного и целенаправленного контроля уровней калия и креатинина крови в процессе лечения, медленного и аккуратного титрования дозировок блокаторов РААС. Известно, что повышение уровней калия и креатинина на фоне применения ингибиторов АПФ, сартанов и АМР демонстрирует дозовую зависимость [26; 129; 167]. Контроль концентраций калия и креатинина сыворотки крови многие исследователи рекомендуют выполнять в течение 2-4 недель от начала их приема или от момента повышения дозы [63; 132; 227]. При сохранении уровней калия в нормальных пределах и при повышении креатинина не более, чем на 30% с тенденцией к их возврату к исходным значениям, полагают возможным повышать дозу блокаторов РААС, либо продолжать их прием [63; 132; 227]. Целью при этом является использование этих препаратов в максимально разрешенных (переносимых) дозировках (для получения желаемого вазо-, кардио- и ренопротекторного эффекта, что в особенности важно для лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в сочетании с СД 2 типа) [1; 63; 132; 227]. При развитии гиперкалиемии необходимо оценить прием сопутствующих препаратов, рекомендовать диету с низким содержанием калия; желательно назначить диуретики (не калий-сберегающие), возможно – натрия бикарбонат внутрь [63; 132; 227]. Если имеется повышение уровня креатинина более, чем на 30% требуется оценить возможные причины

острого повреждения почек, важно избегать дегидратации, применения диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, необходимо предпринять поиск стеноза почечных артерий. При отсутствии эффекта от перечисленных выше мер считают целесообразным снижение дозы ингибитора АПФ или сартана, либо их отмена (в качестве последней меры). У больных с СД 2 типа в сочетании с диабетической кардиомиопатией или диабетической нефропатией следует иметь в виду, что благоприятные эффекты препаратов этих групп на сердечно-сосудистый и почечный прогноз делают крайне желательным продолжение их применения, при малейшей возможности [1; 63; 132; 227].

Во вторых, подтверждены благоприятные эффекты комбинации лосартана и спиронолактона на сердечно-сосудистое ремоделирование и метаболические показатели. Выбор этих лекарственных препаратов для изучения основывался на серьезных данных доказательной медицины. Оба компонента этого сочетания имеют достаточно надежную “доказательную базу” при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [14; 50; 120; 123; 169]. Так, лосартан в крупном исследовании NEAAL (3846 больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, 4,7 лет наблюдения) продемонстрировал благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз, причем они оказались достоверно более выраженными при применении препарата в дозе 150 мг/сут в сравнении с дозой 50 мг/сут (различия между группами составили 10% и были достоверны) [120]. Хотя использование более высокой дозы ассоциировалось с увеличением частоты развития гиперкалиемии, гипотонии и повышения уровней калия крови, различий между группами в частоте отмены препарата не было. Важно, что более чем у 30% больных в этом исследовании имелся СД 2 типа, причем среди них результаты существенно не отличались от таковых у лиц без диабета. Для лосартана также представлены данные масштабного исследования RENAAL (1513 больных с СД 2 типа и диабетической нефропатией, 3,4 года наблюдения), где сравнивались эффекты лосартана (50-100 мг/сут) и плацебо [113]. В этом исследовании лосартан

продемонстрировал выраженные ренопротекторные эффекты (со снижением частоты удвоения уровня креатинина крови на 25%, уменьшением протеинурии на 35%, снижением риска развития терминальной стадии почечной недостаточности на 28%, все – достоверно), при этом степень такого эффекта оказалась выше, чем можно было бы ожидать только от снижения АД. Кроме того, на фоне применения лосартана было отмечено уменьшение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 32%. И наконец, в еще одном большом исследовании LIFE (9193 больных с АГ и гипертрофией ЛЖ, из них у 1195 – СД 2 типа, 4,8 года наблюдения) гипотензивная терапия, базировавшаяся на лосартане в сравнении с таковой, базировавшейся на атенололе, показала значительное улучшение прогноза при использовании лосартана (достигнуто достоверное уменьшение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности, в частности, риск мозговых инсультов был ниже на 25%) [113]. Важно, что степень снижения АД между группами не различалась. Для подгруппы больных с СД 2 типа результаты оказались идентичными. Что касается второго компонента использовавшейся в настоящей работе комбинации блокаторов РААС, то он также имеет «доказательную базу» использования при ХСН с низкой ФВ ЛЖ – авторитетное исследование RALES (1163 больных с ХСН III-IV ФК, из них 26% с СД 2 типа, наблюдение 24 месяца), где спиронолактон 25 мг/сут в сравнении с плацебо показал снижение общей смертности на 30% и уменьшение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 35% [165]. Еще в одном исследовании TOPCAT (3445 больных с ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ, из них 27% - с СД 2 типа, наблюдение 3,3 года) спиронолактон сравнивался с плацебо (в добавление к стандартным лечебным подходам); использование спиронолактона при этом не ассоциировалось с влиянием на сердечно-сосудистую смертность, но приводило к умеренному уменьшению частоты госпитализаций по поводу ХСН на 17% [149; 168]. Приведенные результаты столь авторитетных исследований позволяют говорить об обоснованности избранной в работе

комбинации именно таких блокаторов РААС, а также о наличии ряда нерешенных вопросов ее использования (например, недостаточная ясность возможностей применения при промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ, необходимость детализации органопротекторных эффектов, а также их связи с давностью диабета и характером его компенсации) [113; 120; 149; 165; 168].

В-третьих, продемонстрированы более выраженные благоприятные эффекты высоких доз блокаторов РААС в сравнении с низкими на метаболические показатели (индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-B), ТКИМ общих сонных артерий, индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, а также на скорость клубочковой фильтрации. Эти значимые данные о превосходстве благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов более высоких доз блокаторов РААС в значительной мере являются новыми для этой категории больных и объясняют причины более позитивного воздействия этих доз на прогноз. Выше уже упоминалось исследование NEAAL, где лосартан в более высокой дозе оказался приоритетным в сравнении с его меньшей дозой при ХСН с низкой ФВ ЛЖ; также в исследовании EPHESUS селективный представитель АМР эплеренон в более высокой дозе позволил достичь лучших результатов у постинфарктных больных в сравнении с его меньшей дозировкой [120; 220].

В-четвертых, положительное действие комбинации блокаторов РААС установлено не только в подгруппе лиц с ХСН и низкой ФВ ЛЖ (где его можно было ожидать с учетом результатов ранее опубликованных работ [113; 120; 123]), но и в значительно более спорных в этом отношении подгруппах ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ. Неоднозначность мнений о ценности блокаторов РААС у этих категорий больных основывается на неубедительных данных нескольких исследований. Ранее упоминалось исследование TOPCAT [149; 168], где спиронолактон при ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ не смог показать позитивного воздействия на сердечно-сосудистую смертность (хотя и несколько снизил частоту госпитализаций по

поводу ХСН). Еще в одном исследовании I-PRESERVE (4128 больных с ХСН при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, 27% из них с СД 2 типа, наблюдение 49,5 месяцев) представитель сартанов ирбесартан в сравнении с плацебо не показал практически никакого влияния на течение и прогноз ХСН [113]. С учетом этого, представляют значительный интерес данные настоящей работы о том, что при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ высокие дозы блокаторов РААС в сравнении с низкими более благоприятно влияли на индексы НОМА-IR и НОМА-V, ФК ХСН, индексы массы миокарда ЛЖ и объема ЛП и диастолическую функцию ЛЖ без значимого эффекта на ФВ ЛЖ. Этот результат, отличающийся от нейтральных данных о влиянии блокаторов РААС на течение ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, полученных в крупных исследованиях, может быть объяснен тем, что в настоящей работе изучавшаяся популяция больных вся имела СД 2 типа (а при диабетической кардиомиопатии ключевую роль в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования играют метаболические факторы, на которые блокаторы РААС воздействуют, вероятно, дозо-зависимо), а также тем, что была использована комбинация двух блокаторов РААС, а не один из них, как в упоминавшихся выше исследованиях.

В-пятых, в небольшом самостоятельном исследовании в рамках настоящей работы были получены данные о более выраженном благоприятном эффекте на ФК ХСН, гемодинамические и метаболические показатели комбинированной нейрогуморальной блокады с применением АРНИ (фиксированной комбинации валсартана с сакубитрилом) в сравнении с лосартаном при СД 2 типа и ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Эти данные дополняют результаты больших исследований PARADIGM-HF, PROVE-HF и EVALUATE-HF, где эта комбинация при ХСН с низкой ФВ ЛЖ как позволяла улучшить структурно-функциональные показатели ЛЖ, так и положительно влияла на сердечно-сосудистый прогноз [88; 126; 127; 197]. Нужно отметить, что в настоящее время проводится международное исследование, где АРНИ оценивается у больных с ХСН с промежуточной и

сохранной ФВ ЛЖ; в настоящую работу такие больные для назначения АРНИ не включались.

И наконец, в-шестых, в данном исследовании изучалась возможность сочетанного использования блокаторов РААС и нового класса сахароснижающих препаратов с доказанным кардио- и ренопротекторным потенциалом – иНГЛТ-2. При этом были получены важные и новые данные. Использование представителя этого класса сахароснижающих средств дапаглифлозина в сочетании с блокаторами РААС обеспечивало синергичный благоприятный эффект, для которого в отношении влияния на ФК ХСН и ФВ ЛЖ можно предположить аддитивный характер, а для метаболического воздействия – аддитивный либо даже потенцирующий (для лиц с промежуточной и сохранной ЛЖ) характер. Позитивное влияние на сердечно-сосудистый и почечный прогноз было отмечено для иНГЛТ-2 в целом ряде серьезных исследований, например, EMPA-REG OUTCOME (эмпглифлозин, 7020 больных с СД 2 типа, из них постинфарктных – 47%, с ХСН – 10%, с диабетической нефропатией ≥ 3 стадии хронической болезни почек – 26%, наблюдение 3,1 года), CANVAS Program (канаглифлозин, 10142 больных с СД 2 типа, из них хроническая ИБС – у 55%, ХСН – у 14%, диабетическая нефропатия – у 18%, наблюдение 188,2 недели), DAPA-HF (дапаглифлозин, 4744 больных с ХСН и ФВ ЛЖ $< 40\%$, из них у 42% - СД 2 типа, наблюдение – 18,2 месяца) и другие [116; 117; 118; 119]. По данным крупного мета-анализа, куда вошли исследования с препаратами этого класса (суммарно 34 322 больных с СД 2 типа, среди которых у 60,6% был установлен диагноз атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний), назначение иНГЛТ-2 приводило к следующим прогностически весьма важным результатам: достоверному уменьшению риска развития ведущих сердечно-сосудистых осложнений на 11%; достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 23% (этот эффект не зависел от исходного наличия или отсутствия ХСН); достоверному уменьшению риска прогрессии

диабетической нефропатии на 45%. С учетом имеющихся масштабных данных, экспертами American College of Cardiology в опубликованных в 2021 г. дополнениях к Рекомендациям по лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ указываются следующие показания к назначению иНГЛТ-2 при ХСН: ХСН при уровнях ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ независимо от наличия диабета; ФК ХСН II-IV; иНГЛТ-2 применяются в добавление к оптимальной медикаментозной терапии ХСН [227]. Рекомендуется среди иНГЛТ-2 выбирать дапаглифлозин или эмпаглифлозин (как наиболее изученные и безопасные), начальные и поддерживающие дозировки одинаковы и составляют 10 мг/сут, титрования не требуется. Этот же режим применения использован и в настоящем исследовании. Здесь отметим, что наряду с уже упоминавшимися имеются данные об улучшении сердечно-сосудистого прогноза при ХСН и СД 2 типа и еще для двух представителей этого класса – сотаглифлозина и эртаглифлозина [227]. Противопоказаниями для применения иНГЛТ-2 включают: беременность и лактацию; уровни скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин для дапаглифлозина и < 20 мл/мин для эмпаглифлозина. Препараты этого класса не имеют разрешения на применение при СД 1 типа. Некоторые предосторожности при их использовании могут включать: повышение риска генитальных грибковых инфекций и инфекций мочевой системы – требуется контроль, соблюдение мер личной гигиены; эти препараты могут способствовать развитию гиповолемии, при их применении может требоваться снижение дозы диуретиков; для уменьшения риска кетоацидоза перед плановыми хирургическими вмешательствами необходима отмена иНГЛТ-2 [33; 227].

Механизм аддитивного, а возможно – и потенцирующего синергичного эффекта дапаглифлозина и блокаторов РААС, отмеченный в настоящем исследовании в отношении влияния как на ФК ХСН, ФВ ЛЖ, так и на метаболические параметры, может быть связан с наличием у иНГЛТ-2 многообразных, в т.ч. плейотропных эффектов, которые могут вступать в позитивное взаимодействие с подобными влияниями блокаторов РААС. У

препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) насчитывают не менее 17 вариантов различных благоприятных эффектов [33; 44; 116; 227]. Применительно к взаимодействию с блокаторами РААС могут быть особенно важны их прямые (на макрофаги) и косвенные (на рецепторные протеины инфламмосом NLRP3) противовоспалительные эффекты, уменьшение активации симпатической системы (с ингибированием метаболизма норадреналина в жировой ткани, уменьшением почечной симпатической активации), снижение перегрузки миокардиоцитов ионами натрия и кальция (путем блокирования их трансмембранного натрий-водородного ионного обменника) [33; 44; 116; 227]. Взаимодействие этих и, возможно, других механизмов с эффектами блокаторов РААС может объяснить получение дополнительных благотворных эффектов при совместном применении препаратов этих классов.

С учетом данных, полученных при проведении проспективного наблюдения за больными, получавшими различные перечисленные выше лекарственные режимы, после соответствующей статистической обработки были выделены критерии оптимального выбора блокаторов РААС у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа, которые включали: 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 , Вч-СРБ $> 5,5$ МЕ/л, альдостерона > 60 пг/мл, наличие нарушенного вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

В заключение еще раз подчеркнем многогранность проблемы сочетания ХСН и СД 2 типа. Многие компоненты патогенеза этих состояний весьма близки, значительную роль играют гиперактивность РААС, дисфункция эндотелия, активация провоспалительных, протромботических и профибротических факторов, находящихся в сложном взаимодействии с процессами инсулинорезистентности, глюкозотоксичности и структурно-

функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. Учет маркеров всех этих нарушений важен для качественного прогнозирования прогрессии ХСН у этой категории больных. Выбор подходов к применению блокаторов РААС у лиц с ХСН и СД 2 типа должен быть дифференцированным, для чего могут быть использованы разработанные критерии оптимального выбора тактики их применения. Их необходимо применять в сочетании с эффективными и безопасными сахароснижающими средствами, а также с другими рекомендованными для соответствующих вариантов ХСН лечебными подходами.

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 ИМ был в 60,4%, АГ – в 64,6%, ФП – в 42,4%. Низкая ФВ ЛЖ (< 40%) была представлена у 38,9% больных, промежуточная (40-49%) – у 29,2%, сохранная ($\geq 50\%$) – 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%, ТКИМ общей сонной артерии составляла $>1,5$ мм в 71,5%, отсутствие вазодилаторного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией было в 77,1%. Частота и степень выраженности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы существенно различались в зависимости от уровней ФВ ЛЖ.

3. Концентрации Вч-СРБ, альдостерона, TNF- α , И-6, Ag-vWF и цистатина С у больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа оказались достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами. Содержание этих биомаркеров демонстрировали 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 $E/e' \geq 10$, индекс НОМА-IR ≥ 4 , ТКИМ 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 плечевых артерий.

7. Совместное применение блокаторов РААС с иНГЛТ-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 , Вч-СРБ $> 5,5$ МЕ/л, альдостерона > 60 пг/мл, наличием нарушенного вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

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-V, тканевую доплерографию фиброзного кольца митрального клапана, определение ТКИМ общей сонной артерии, ответа плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, 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 иНГЛТ-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 иНГЛТ-2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Ag-vWF - антиген фактора Виллебранда
- AT1-R – ангиотензиновые рецепторы 1 типа
- DT - время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ
- HbA₁C – гликозилированный гемоглобин
- II – интерлейкин
- IVRT - время изоволюмического расслабления
- TNF- α – фактор некроза опухолей- α
- β -АБ - β -адреноблокатор
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора
- Вч-СРБ- высокочувствительный С-реактивный белок
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ПА – плечевая артерия
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РГ – реактивная гиперемия
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- СД – сахарный диабет
- ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [Текст] / F. Cosentino [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38–39.
2. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? [Текст] / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12S. – С. 4–10.
3. Адилова, И. Эффективное влияние сакубитрил/валсартана на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса [Текст] / И. Адилова, Г. Акбарова // Общество и инновации. – 2021. – Т. 2, № 4/S. – С. 746–752.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – Москва, 2021. – 236 с.
5. Ангиотензин II и его роль в формировании фиброза органов-мишеней [Текст] / М. Гуртгелдиева [и др.] // Новая наука: новые вызовы. – М., 2021. – С. 6–9.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
7. Атаходжаева, Г. А. Клинико-лабораторные особенности хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом [Текст] / Г. А. Атаходжаева, А. А. Мирзалиева, С. С. Султонов // Academic research in educational sciences. – 2020. – № 3. – С. 541–550.
8. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе

медико-биологических данных [Текст] / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – № 1 (66). – С. 64–73.

9. Берстнева, С. В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа [Текст] / С. В. Берстнева, А. В. Шаханов, С. В. Янкина // Наука молодых – *Eruditio Juvenium*. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 420–428.

10. Бирюкова, Е. В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию [Текст] / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 48–52.

11. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в амбулаторной практике [Текст] / Е. В. Митина [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 7. – С. 8–12.

12. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика [Текст] / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4S. – С. 55–64.

13. Гафурова, Н. М. Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Н. М. Гафурова, Е. В. Ших, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 595–600.

14. Гостева, Е. В. Взаимосвязь альдостерона и маркеров фиброза в патогенезе хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса в разных возрастных группах [Текст] / Е. В. Гостева, Р. Н. Шепель, О. А. Осипова // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 2. – С. 216–228.

15. Давыдов, В. В. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности.

Методы профилактики [Текст] / В. В. Давыдов, Е. Л. Арехина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 180–185.

16. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза [Текст] / О. А. Осипова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 32–40.

17. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [Текст] / М. В. Куркина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 8–16.

18. Душина, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка [Текст] / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 7–11.

19. «Изолированная» диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений [Текст] / С. С. Кухаренко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 10–19.

20. Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социальнозначимых заболеваний [Текст] / И. Т. Муркамилов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 32–41.

21. Ишекова, М. Ю. Влияние гликемии при поступлении на ранний прогноз у пациентов с сахарным диабетом типа 2, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Текст] / М. Ю. Ишекова, И. В. Дворяшина, К. К. Холматова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. — Т. 8, № 3. – С. 30–37.

22. Канорский, С. Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? [Текст]

/ С. Г. Канорский, Ю. В. Борисенко // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 85–89.

23. Караваева, Т. М. Процессы перекисного окисления в норме и патологии – новые аспекты [Текст] / Т. М. Караваева, М. В. Максименя, М. Э. Шайхеева // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием. – Чита, 2020. – Т. 28. – С. 43.

24. Кирилюк, М. Л. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы [Текст] / М. Л. Кирилюк, В. А. Ищенко // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 7. – С. 567–575.

25. Клинические результаты и выживаемость после хирургического лечения атриовентрикулярной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка сердца [Текст] / О. Г. Шатова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3 (57). – С. 34–42.

26. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность [Текст] / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017 – Т. 18, № 1. – С. 3–40.

27. Кобалава, Ж. Д. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 79–91.

28. Левицкий, С. Н. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии [Текст] / С. Н. Левицкий, О. А. Первухина, Н. А. Бебякова // Журнал медико-биологических исследований. – 2016. – № 4. – С. 30–39.

29. Козиолова, Н. А. Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Н. А. Козиолова, А. С. Веклич, П. Г. Караваев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3717.

30. Леонова М. В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года [Текст] / М. В. Леонова // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 12–21.

31. Малолеткина, Е. С. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике [Текст] / Е. С. Малолеткина, В. В. Фадеев // РМЖ. – 2022. – № 1. – С. 20–25.

32. Мамедов, М. Н. Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом [Текст] / М. Н. Мамедов, Б. У. Марданов, М. В. Попрыго // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 8. – С. 36–41.

33. Мареев, Ю. В. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера [Текст] / Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 4–10.

34. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е. И. Мясоедова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 93-99.

35. Мирзаахмедова, К. Т. Анализ использования сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточностью [Текст] / К. Т. Мирзаахмедова, Ж. О. Эркинов, Ж. А. Карабаев // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – № 12. – С. 591–593.

36. Мкртумян, А. М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [Текст] / А. М. Мкртумян, Т. Н. Маркова, Н. К. Мищенко // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24б, № 3. – С. 291–299.

37. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных бронхиальной астмой [Текст] / А. П. Ребров [и др.] // Пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 38–44.

38. Никифоров, В. С. Комбинированный препарат сакубитрил / валсартан-новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности [Текст] / В. С. Никифоров // Медицинский совет. – 2020. – № 14. – С. 34–39.

39. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк, 2006. – 214 с.

40. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов [Текст] / Я. А. Орлова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12. – С. 42–72.

41. Отто, К. М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство [Текст] / К. М. Отто ; пер. с англ.; под ред. М. М. Галагудзы, Т. М. Домницкой, М. М. Зеленикина, Т. Ю. Кулагиной, В. С. Никифорова, В. А. Сандрикова. – Москва : Логосфера, 2019. – 1352 с.

42. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? [Текст] / Е. Ю. Васина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 211–218.

43. Патогенетические механизмы и особенности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности [Текст] / Э. И. Полозова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 161–161.

44. Перепеч, Н. Б. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами [Текст] / Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2S. – С. 4534.

45. Портрет пациента с промежуточной фракцией выброса левого желудочка на фоне острой декомпенсации сердечной недостаточности [Текст] / Е. Г. Скородумова [и др.] // Вестник Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 87–91.

46. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы [Текст] / А. А. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1389-1394.

47. Ранние и альтернативные маркеры развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / О. Н. Василькова [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 1122–1127.

48. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) [Текст] / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 1 (45). – С. 5–22.

49. Родионов, Ю. Я. Новейшие данные о функциях ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [Текст] / Ю. Я. Родионов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й научной сессии сотрудников университета, 27-28 января 2016 г. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 149–150.

50. Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности [Текст] / Г. А. Батищева [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 33–37.

51. Сагайдачный, А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения [Текст] / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22.

52. Сахарный диабет 2 типа у взрослых [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, 2S. – С. 4–102.

53. Сахарный диабет. Руководство для врачей [Текст] / под редакцией Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк, 2022.

54. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 98–111.

55. Современные медикаментозные подходы к контролю гликемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Фарматека. – 2021. – № 4. – С. 69–72.

56. Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности [Текст] / О. Н. Крючкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 4. – С. 72–79.

57. Сорокина, А. Г. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции [Текст] / А. Г. Сорокина, Я. А. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 142–147.

58. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / О. Л. Барабаш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 201–250.

59. Теплова, Ю. Е. Комплексная оценка ремоделирования миокарда после коррекции митральной недостаточности [Текст] / Ю. Е. Теплова, О. К. Кузьмина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S1. – С. 35–35.

60. Тимошенко, Н. А. Метаболическая кардиомиопатия. современное состояние проблемы [Текст] / Н. А. Тимошенко, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Атеросклероз. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 65–76.

61. Титов, В. Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин→ ангиотензин II→ альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма [Текст] / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 4–13.

62. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать [Текст] /

И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7–13.

63. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / С. Н. Терещенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 311–374.

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

65. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38–58.

66. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы [Текст] / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 81–92.

67. Шевелёк, А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [Текст] / А. Н. Шевелёк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 10–16.

68. Шишкова, В. Н. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности [Текст] / В. Н. Шишкова, А. И. Мартынов // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 139–149.

69. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза [Текст] / О. В. Фатенков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2018. – № 3. – С. 39–46.

70. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших и не болевших covid-19 (предварительные

результаты) [Текст] / Н. В. Пирматова [и др.] // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021. – № 2. – С. 28–33.

71. A comparison of anticoagulation, antiplatelet, and placebo treatment for patients with heart failure reduced ejection fraction in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis [Text] / E. N. Sulaica [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2020. – Vol. 25, N 2. – P. 207–216.

72. Abdullah, A. Valsartan: a brief current review [Text] / A. Abdullah, M. F. Rusli // Pharmacophore. – 2020. – Vol. 1, N 11. – P. 2.

73. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries [Text] / D. Sztachman [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2018. – Vol. 69, N 6.

74. Aldosterone impairs mitochondrial function in human cardiac fibroblasts via A-kinase anchor protein 12 [Text] / J. Ibarrola [et al.] // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 1–11.

75. Alghalayini, K. W. Effect of diuretic infusion clinic in preventing hospitalization for patients with decompensating heart failure [Text] / K. W. Alghalayini // SAGE open medicine. – 2020. – Vol. 8. – P. 2050312120940094.

76. AlQudah, M. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis [Text] / M. AlQudah, T. M. Hale, M. P. Czubryt // Matrix Biology. – 2020. – Vol. 91. – P. 92–108.

77. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials: a report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials [Text] / J. S. Gottdiener [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2004. – Vol. 17, N 10. – P. 1086–1119.

78. Ames, M. K. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression [Text] / M. K. Ames, C. E. Atkins, B. Pitt // Journal of veterinary internal medicine. – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 363–382.

79. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology [Text] / A. Nehme [et al.] // Journal of cardiovascular development and disease. – 2019. – Vol. 6, N 2. – P. 14.

80. Analysis of biochemical characteristics and clinical characteristics of heart failure patients with intermediate ejection fraction [Text] / H. Yang [et al.] // Clinical Medicine of China. – 2019. – N 12. – P. 168-172.

81. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. A. S. Beggs [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105, N 17. – P. 1325–1334.

82. Aspirin Use and Cardiovascular Outcome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Population-Based Cohort Study [Text] / C. Abi Khalil [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, N 21. – P. e010033.

83. Association between use of primary-prevention implantable cardioverter-defibrillators and mortality in patients with heart failure: a prospective propensity score–matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry [Text] / B. Schrage [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 140, N 19. – P. 1530–1539.

84. Association of Mellitus on Cardiac Remodeling, Quality of Life, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction [Text] / Yap J. [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8, N 17. – P. e013114.

85. Avogaro, A. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists [Text] / A. Avogaro, G. P. Fadini // International journal of cardiology. – 2019. – Vol. 291. – P. 29–35.

86. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial [Text] / S. D. Anker [et al.] // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, N 12. – P. 2383–2392.

87. Bell, D. S. H. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications [Text] / D. S. H. Bell, E. Goncalves // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2019. – Vol 21, N 6. – P. 1277–1290.

88. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis [Text] / E. E. Nielsen [et al.] // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7, N 2. – e001294.

89. Beta-arrestins in the treatment of heart failure related to hypertension: a comprehensive review [Text] / A. Rakib [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, N 6. – P. 838.

90. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes [Text] / A. Pandey [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 9, N 3. – P. 215–223.

91. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations [Text] / G. Leoncini [et al.] // *Journal of nephrology*. – 2020. – Vol. 33, N 5. – P. 949–963.

92. Boussi, L. β -Arrestin as a Therapeutic Target in Heart Failure [Text] / L. Boussi, W. H. Frishman // *Cardiology in Review*. – 2021. – Vol. 29, N 5. – P. 223–229.

93. Braunwald, E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles [Text] / E. Braunwald // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2019. – Vol. 62, N 4. – P. 298–302.

94. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction [Text] / M. McDonald [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 37, N 4. – P. 531–546.

95. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [Text] / I. S. Anand [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 9. – P. 1278–1283.

96. Characteristics and one-year outcomes in elderly patients hospitalised with heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction [Text] / J. L. González-Guerrero [et al.] // *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. – 2020. – Vol. 55, N 4. – P. 195–200.

97. Cleland, J. G. F. A novel treatment for heart failure targets myocardial fibrosis [Text] / J. G. F. Cleland, P. Pellicori, A. González // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, N 8. – P. 1343–1344.

98. Clinical application of High-flow nasal cannula oxygen therapy in acute heart failure [Text] / X. Liu [et al.] // *Food Science and Technology*. – 2021.

99. Comparison of the hemodynamic response to intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock resulting from acute myocardial infarction versus acute decompensated heart failure [Text] / W. Malick [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 124, N 12. – P. 1947–1953.

100. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment [Text] / E. M. Boorsma [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, N 10. – P. 641–655.

101. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches [Text] / Q. G. Karwi [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2022. – Vol. 118, N 3. – P. 686–715.

102. Consensus document: management of heart failure in type 2 diabetes mellitus [Text] / U. Kaul [et al.] // *Heart Fail. Rev*. – 2021. – Vol. 26, N 5. – P. 1037–1062.

103. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy plus an implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure: a systematic review [Text] / A. Teimourizad [et al.] // *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. – 2021. – Vol. 19, N 31. – P. 1–9.

104. Current and emerging drug targets in heart failure treatment [Text] / N. Ghionzoli [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol.27, N 4. – P. 1119–1136.

105. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure [Text] / A. Mascolo [et al.] // *Pharmacological research*. – 2022. – Vol. 175. – P. 106035.

106. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [Text] / A. M. Jackson [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, N 3. – P. 497–509.

107. Diabetes as a Predictor of In-Hospital and One-Year Outcomes After Decompensated Heart Failure [Text] / E. Fairman [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. – Vol. 46, N 3. – P. 100579.

108. Diabetes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction During Hospitalization: A Retrospective Observational Study [Text] / Y. Zhou [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – N 12. – P. 727188.

109. Diabetes with heart failure increases methylglyoxal modifications in the sarcomere, which inhibit function [Text] / M. Papadaki [et al.] // *JCI Insight.* – 2018. – Vol. 3, N 20. – P. e121264.

110. Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development [Text] / V. Rao [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 754–762.

111. Differential left ventricular and left atrial remodelling in heart failure with preserved ejection fraction patients with and without diabetes [Text] / G. S. Gulsin [et al.] // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2019. – N 10. – P. 2042018819861593.

112. Digoxin: Pharmacology and toxicology – A review [Text] / J. Patocka [et al.] // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2020. – Vol.79. – P. 103400.

113. Düsing, R. Mega clinical trials which have shaped the RAS intervention clinical practice [Text] / R. Düsing // *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 133–150.

114. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / H. Fukuta [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2021. – Vol. 26, N1. – P.165–171.

115. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme [Text] / V. A. Pfeffer [et al.] // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 362, N 9386. – P. 759–766.

116. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / T. Eri [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2528–2536.

117. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study [Text] / S. Tamaki [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2021. – Vol. 14, N 3. – e007048.

118. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial [Text] / S. D. Anker [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, N 4. – P. 337–349.

119. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes [Text] / W. T. Wu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, N 6. – P. 700–710.

120. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial [Text] / V. A. Konstam [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374, N 9704. – C. 1840–1848.

121. Effect of insulin on readmission for heart failure following a hospitalization for acute heart failure [Text] / V. Bertomeu-Gonzalez [et al.] // *ESC heart failure*. – 2020. – Vol. 7, N 6. – P. 3320–3328.

122. Effect of Ivabradine on Left Ventricular Diastolic Function, Exercise Tolerance and Quality of Life in Patients With Heart Failure: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Text] / T. R. Koroma, S. K. Samura, Y. Cheng [et al.] // *Cardiol Res.* – 2020. – Vol.11, N1. – P. 40–49.

123. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II [Text] / B. Pitt [et al.] // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355, N 9215. – P. 1582–1587.

124. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: a report from the AIRE Study Investigators [Text] / J. G. F. Cleland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol.18, N 1. – P. 41–51.

125. Effect of renin-angiotensin system inhibition on cardiac structure and function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / H. Fukuta [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol.26, N6. – P. 1477–1484.

126. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial [Text] / A. S. Desai [et al.] // *Jama*. – 2019. – Vol. 322, N 11. – P. 1077–1084.

127. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial [Text] / J. P. Seferovic [et al.] // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2017. – Vol. 5, N 5. – P. 333–340.

128. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease [Text] / O. A. Osipova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2020. – Vol. 19, N 5. – P. 2651.

129. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis [Text] / Y. Feng [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2019. – Vol. 19, N 3. – P. 259–286.

130. Endothelin receptor antagonists: status quo and future perspectives for targeted therapy [Text] / F. C. Enevoldsen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 824.

131. Epidemiology of heart failure [Text] / A. Groenewegen [et al.] // Eur J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, N 8. – P. 1342–1356.

132. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] / T. A. McDonagh [et al.] // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, N 36. – P. 3599–3726.

133. Fajgenbaum, D. C. Cytokine storm [Text] / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, N 23. – P. 2255–2273.

134. Fatima, N. Angiotensin II type 2 receptor: a target for protection against hypertension, metabolic dysfunction, and organ remodeling [Text] / N. Fatima, S. N. Patel, T. Hussain // Hypertension. – 2021. – Vol. 77, N. 6. – P. 1845–1856.

135. Favaloro, L. E. Heart Failure and Diabetes: Perspective of a Dangerous Association [Text] / L. E. Favaloro, R. D. Ratto, C. Musso // Curr. Hypertens. Rev. – 2021. – Vol. 17, N 2. – P. 85–93.

136. Features of Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease [Text] / A. L. Alyavi [et al.] // International Journal of Healthcare and Medical Sciences. – 2018. – Vol. 4, N 10. – P. 188–192.

137. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases [Text] / F. Prattichizzo [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2019. – Vol. 26, 2 suppl. – P. 73–80.

138. Gupta, V. Novel strategies for optimal end-Organ protection in diabetes [Text] / V. Gupta, G. Khurana // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2018. – N 9. – P. 1538–1542.

139. Hanna, A. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [Text] / A. Hanna, N. G. Frangogiannis // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2020. – Vol. 34, N 6. – P. 849–863.

140. Heart failure drug treatment [Text] / P. Rossignol [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, N 10175. – P. 1034–1044.

141. Heart failure in diabetes [Text] / S. S. Jankauskas [et al.] // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 125. – P. 154910.

142. Heart failure in people with type 2 diabetes vs. those without diabetes: A retrospective observational study from South India [Text] / A. Devarajan [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. – 2021. – Vol. 15, N 1. – P. 39–43.

143. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management [Text] / A. Ceriello [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 218.

144. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review [Text] / C. L. Lekavich [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2015. – Vol. 20, N 6. – P 643–653.

145. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem [Text] / B. Upadhyaya [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol*. – 2015. – N 83. – P. 73–87.

146. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure [Text] / G. A. Upadhyay [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, N 1. – P. 157–159.

147. Ibarrola, J. Aldosterone/mineralocorticoid receptor downstream targets as novel therapeutic targets to prevent cardiovascular remodeling [Text] / J. Ibarrola, F. Jaisser, N. López-Andrés // *Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor-Cell Biology to Translational Medicine*. – 2019.

148. Impact of aldosterone on the failing myocardium: insights from mitochondria and adrenergic receptors signaling and function [Text] / M. Guitart-Mampel [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, N 6. – P. 1552.

149. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial [Text] / C. De Marco [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 8, N 2. P. 1130–1138.

150. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy [Text] / T. H. Marwick [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, N 3. – P. 339-351.

151. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [Text] / R. Wachter [et al.] // European journal of heart failure. – 2019. – Vol. 21, N 8. – P. 998–1007.

152. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases [Text] / J. H. Su [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – N 12. – P. 745061.

153. Itzhak, B. Heart failure management; a perspective from diabetes care [Text] / B. Itzhak, P. Home // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2021. – Vol. 176. – P. 108849.

154. Jacob, M. S. Aldosterone-receptor antagonists in heart failure: insights after EMPHASIS-HF [Text] / M. S. Jacob, W. H. Tang // Current heart failure reports. – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 7–13.

155. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [Text] / G. Jia, M. A. Hill, J. R. Sowers // Circulation research. – 2018. – Vol. 122, N 4. – P. 624–638.

156. Kenny, H. C. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies [Text] / H. C. Kenny, E. D. Abel // Circ. Res. – 2019. – Vol. 124. – P. 121–141.

157. Kim, M. N. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches [Text] / M. N. Kim, S. M. Park // Korean J Intern Med. – 2020. – Vol. 35, N 3. – P. 514–534.

158. Koliaki, C. Important Considerations for the Treatment of Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure from a Diabetologist's Perspective: Lessons Learned from Cardiovascular Outcome Trials [Text] / C. Koliaki, N. Katsilambros // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 155.

159. Kumowski, N. Treating heart failure in patients with diabetes: The view of the cardiologist [Text] / N. Kumowski, N. Marx, K. Schütt // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 176. – P. 108852.

160. La Sala, L. The link between diabetes and atherosclerosis [Text] / L. La Sala, F. Prattichizzo, A. Ceriello // *European journal of preventive cardiology.* – 2019. – Vol. 26, N 2 (suppl.). – P. 15–24.

161. Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction-molecular mechanisms and impact on right ventricular function [Text] / F. R. Heinzel [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2020. – Vol. 10, N 5. – P. 1541–1560.

162. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism [Text] / C. H. Tsai [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2021. – Vol. 35, N 2. – P. 131–147.

163. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study [Text] / X. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 139.

164. Lehrke, M. Diabetes mellitus and heart failure [Text] / M. Lehrke, N. Marx // *The American journal of cardiology.* – 2017. – Vol. 120, N 1. – S37–S47.

165. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) [Text] / F. Zannad [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, N 22. – P. 2700–2706.

166. Long-term clinical outcomes of valsartan in patients with a systemic right ventricle: follow-up of a multicenter randomized controlled trial [Text] / A. C. van Dissel [et al.] // *International journal of cardiology.* – 2019. – Vol. 278. – P. 84–87.

167. McMurray, J. J. V. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system the

cornerstone of therapy for systolic heart failure [Text] / J. J. V. McMurray // European journal of heart failure. – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 929–936.

168. McMurray J. J. Lessons from the TOPCAT trial [Text] / J. J. McMurray, C. O'Connor // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, N 15. – P. 1453–1454.

169. McMurray, J. J. V. Treatment of heart failure with spironolactone—trial and tribulations [Text] / J. J. V. McMurray, E. O'Meara // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, N 6. – P. 526–528.

170. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review [Text] / E. Levelt [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2018. – Vol. 178, N 4. – R127-R139.

171. Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure [Text] / K. L. Ho [et al.] // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65, N 3. – P. 411–423.

172. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials [Text] / P. V. Dlugala [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2021. – Vol. 26, N 6. – P. 1437-1445.

173. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review [Text] / Z. M. Kułaczowska [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2021. – Vol. 72, N 2. – P. 163–170.

174. Microvascular Disease and Incident Heart Failure Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / N. Kaze [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2021. – N 10. – e018998.

175. Miller, P. E. Acute decompensated heart failure complicated by respiratory failure [Text] / P. E. Miller, S. van Diepen, T. Ahmad // Circulation: Heart Failure. – 2019. – Vol. 12, N 5. – e006013.

176. Mineralocorticoid receptor and aldosterone-related biomarkers of end-organ damage in cardiometabolic disease [Text] / S. Gorini [et al.] // Biomolecules. – 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 96.

177. Mir, J. M. Nitric oxide-releasing molecules at the interface of inorganic chemistry and biology: A concise overview [Text] / J. M. Mir, B. A. Malik, R. C. Maurya // *Reviews in Inorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 91–112.

178. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial Poole [Text] / P. A. Wilson [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, N 1. – P. 42–48.

179. Molecular and pathophysiological links between heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus [Text] / Z. Papp [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 1649–1652.

180. Murphy, S. P. Heart failure with reduced ejection fraction: a review [Text] / S. P. Murphy, N. E. Ibrahim, J. L. Januzzi // *Jama*. – 2020. – Vol. 324, N 5. – P. 488–504.

181. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure [Text] / I. Capelli [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol. 33, N 1. – P. 37–48.

182. Nitrates for acute heart failure syndromes [Text] / A. Wakai [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 2013, N 8. – P. CD005151.

183. Nitric Oxide Releasing Delivery Platforms: Design, Detection, Biomedical Applications, and Future Possibilities [Text] / S. Paul [et al.] // *Molecular Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 18, N 9. – P. 3181–3205.

184. Njoroge, J. N. Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure [Text] / J. N. Njoroge, J. R. Teerlink // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, N 10. – P. 1468–1486.

185. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure [Text] / L. B. Arendse [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2019. – Vol. 71, N 4. – P. 539–570.

186. Obokata, M. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods

[Text] / M. Obokata, Y. N. V. Reddy, B. A. Borlaug // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13, pt. 2. – P. 245–257.

187. Optimization of heart failure with reduced ejection fraction prognosis-modifying drugs: A 2021 heart failure expert consensus paper [Text] / J. Silva-Cardoso [et al.] // Rev. Port. Cardiol. (Engl Ed). – 2021. – Vol. 40, N 12. – P. 975–983.

188. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology [Text] / W. Mullens [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, N 12. – P. 2349–2369.

189. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes [Text] / A. Charlton [et al.] // Biology. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 18.

190. Packer, M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes [Text] / M. Packer // JACC Heart Fail. – 2021. – Vol. 9, N 8. – P. 535–549.

191. Park, J. J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes [Text] / J. J. Park // Diabetes Metab J. – 2021. – Vol. 45 – P. 146–157.

192. Pharmacotherapy in Heart Failure (I): Renin-Angiotensin-Aldosterone System (incl. ARNI), Diuretics, Digoxin and Statins [Text] / B. L. Rocca [et al.] // Heart Failure. – Springer, Cham. – 2019. – C. 105–120.

193. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit [Text] / J. C. Jentzer [et al.] // Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. – 2015. – Vol. 20, N 3. – P. 249–260.

194. Pitt, B. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives [Text] / B. Pitt, J. Pedro

Ferreira, F. Zannad // *European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 48–57.

195. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure [Text] / A. J. Sauer [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Vol. 24, N 2. – P. 167–176.

196. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure with reduced ejection fraction in men and women with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Bouthoorn [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol.17, N 1. – P. 58.

197. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF) [Text] / J. L. Januzzi [et al.] // *American heart journal*. – 2018. – Vol. 199. – P. 130–136.

198. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R. M. Lang [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 1–39.

199. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 79–108.

200. 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 [Text] / S. F. Nagueh [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314.

201. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies [Text] / S. Patel [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 94. – P. 317–325.

202. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions [Text] / C. H. Wu [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2018. – Vol. 38, N 7. – P. e108–e116.

203. Renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: focus on nonclassical angiotensin pathways as novel upstream targets regulating aldosterone [Text] / U. Tyrankiewicz [et al.] // Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor–Cell Biology to Translational Medicine / edited by Brian Harvey and Frederic Jaisser. – Bonn, 2019.

204. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD [Text] / A. V. Poznyak [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N 13. – P. 6702.

205. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [Text] / A. Rawshani [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, N 7. – P. 633–644.

206. Saadi, M. I. Expression of interleukin 1, interleukin 27, and TNF α genes in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy: A case-control study [Text] / M. I. Saadi, J. Salami, H. Abdi // Health Sci Rep. – 2022. – Vol. 5, N 4. – P. e701.

207. Satirapoj, B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy [Text] / B. Satirapoj // Journal of diabetes research. – 2018. – Vol. 2018. – Abstr. 2852398.

208. Schütt, K. Diabetes Mellitus and the Heart [Text] / K. Schütt, D. Müller-Wieland, N. Marx // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2019. – Vol. 127, Suppl.1. – P. S102–S104.

209. Seferović, P. M. Physiological monitoring of the complex multimorbid heart failure patient - diabetes and monitoring glucose control [Text] / P. M. Seferović, P. S. Jhund // Eur. Heart J. Suppl. – 2019. – Vol. 21, Suppl. M. – P. M20–M24.

210. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Yan [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, N 3. – P. 2210–2219.

211. Simplified glycaemic management for patients with type 2 diabetes admitted for acute decompensated heart failure using linagliptin [Text] / L. M. Belmonte [et al.] // *Medicina Clínica*. – 2022. – Vol. 158, N 4. – P. 173–177.

212. Special prognostic phenomenon for patients with mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Guo [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2020. – Vol. 133, N 4. – P. 452–461.

213. Stage-Based Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Heart Failure [Text] / P. M. [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. – 2018. – Vol. 14, N 4. – P. 257–265.

214. Standl, E. Heart failure in diabetes: From an increased risk to a treatment target [Text] / E. Standl // *Diabetes mellitus*. – 2018. – Vol. 21, N 5. – P. 399–403.

215. Swedberg, K. Heart failure subtypes: Pathophysiology and definitions [Text] / K. Swedberg // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 175. – P. 108815.

216. Taegtmeier, H. Heart Failure in Diabetes: Still a Vexing Problem [Text] / H. Taegtmeier // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, N 3. – P. 358–359.

217. Targeting brain aminopeptidase A: a new strategy for the treatment of hypertension and heart failure [Text] / Y. Marc [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 36, N 5. – P. 721–731.

218. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology [Text] / A. Toniolo [et al.] // *Reviews in Medical Microbiology*. – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 1.

219. The emerging role of novel antihyperglycemic agents in the treatment of heart failure and diabetes: A focus on cardiorenal outcomes [Text] / K. R. McHugh [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41, N 9. – P. 1259–1267.

220. The EPHEBUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction [Text] / B. Pitt [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2001. – Vol. 15, N 1. – P. 79–87.

221. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus—a review of pathophysiology and interventions [Text] / A. P. Ofstad [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2018. – Vol. 23, N 3. – P. 303–323.

222. The impact of diabetes on heart failure development: The cardio-renal-metabolic connection [Text] / P. Valensi [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 175. – P. 108831.

223. The PARAGON-HF trial [Text] / J. Tridetti [et al.] // *Revue medicale de Liege.* – 2020. – Vol. 75, N 2. – P. 130–135.

224. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes [Text] / R. Rørth [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, N 1. – P. 40–49.

225. The role of renin–angiotensin–aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging [Text] / M. F. Neves [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2018. – Vol. 25, N 2. – P. 137–145.

226. Tokmakova, M. Inhibiting the renin–angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: lessons from SAVE, VALIANT and CHARM, and other clinical trials [Text] / M. Tokmakova, S. D. Solomon // *Current Opinion in Cardiology.* – 2006. – Vol. 21, N 4. – P. 268–272.

227. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update [Text] / S. M. Dunlay [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, N 7. – P. e294–e324.

228. Understanding diabetes-induced cardiomyopathy from the perspective of renin angiotensin aldosterone system [Text] / V. Sukumaran [et al.] // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology.* – 2021. – Vol. 474, N 1. – P. 63–81.

229. Upadhyaya, B. Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions [Text] / B. Upadhyaya,

M. J. Haykowsky, D. W. Kitzman // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23, N 5. – P. 609–629.

230. Vargas, R. A. V. Renin–angiotensin system: Basic and clinical aspects—A general perspective [Text] / R. A. V. Vargas, J. M. V. Millán, E. F. Bonilla // Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.). – 2022. – Vol. 69, N 1. – P. 52–62.

231. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure [Text] / B. Ziaeeian, G. C. Fonarow // Nat. Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 13, N6. – P. 368–378.