

**М.Н. Мамедов, Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская**

**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ:  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,  
ПРОФИЛАКТИКА**

*Под редакцией академика Р.Г. Оганова*

Москва  
2015

ББК 616.1  
УДК 54.10  
М22

Рекомендовано к печати Ученым советом ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор Д.М. Аронов

Доктор медицинских наук, профессор В.П. Мазаев

**М22 Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н.** Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика – М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. – 106 с.

ISBN 978-5-9905730-5-5

В монографии приводится обзор зарубежной и отечественной литературы, охватывающий основные аспекты двух заболеваний – сахарного диабета и сердечной недостаточности, включая вопросы эпидемиологии, патогенеза и прогноза. Детально освещены принципы диагностики, включающие клинические, лабораторные и функциональные критерии. Приводятся алгоритмы постановки и формулировки диагнозов. Подробно представлен мета-анализ клинических исследований и доказательная база лекарственных препаратов, применяемых для лечения коморбидного состояния. Основываясь на национальных и международных рекомендациях, описаны терапевтические стратегии ведения данной категории пациентов.

Издание содержит 17 таблиц и 5 рисунков. Библиографический список представлен 211 источниками.

Книга предназначена для кардиологов, терапевтов, эндокринологов, а также научных сотрудников и клинических ординаторов.

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами без письменного разрешения авторов.

Электронная версия книги доступна на сайтах [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru) и [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

ISBN 978-5-9905730-5-5

© ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава  
России, 2015

© Фонд «Кардиопрогресс», 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Список сокращений .....   | 5  |
| Предисловие .....   | 7  |
| Глава I. Определение сахарного диабета, патогенез. Вопросы классификации .....  | 9  |
| Глава II. Эпидемиология и прогноз сахарного диабета .....   | 21 |
| Глава III. Течение сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете .....   | 33 |
| Глава IV. Сердечная недостаточность: определение, эпидемиология, классификация, прогноз .....                           | 47 |
| Глава V. Сахарный диабет у больных с сердечной недостаточностью: клиническое течение, прогноз .....                     | 59 |
| Глава VI. Диагностика сердечной недостаточности (клинический осмотр, инструментальная и лабораторная диагностика) ..... | 67 |
| Глава VII. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете .....                         | 81 |
| Глава VIII. Принципы профилактики сердечной недостаточности и ее осложнений у пациентов с сахарным диабетом .....       | 91 |



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертония  
АД — артериальное давление  
АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II  
АТФ — аденозинтрифосфат  
БАБ — бета-адреноблокатор  
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса  
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ЕОК — Европейское общество кардиологов  
ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
МНУП — мозговой натрийуретический пептид  
МФД — Международная федерация диабета  
НМГ — низкомолекулярные гепарины  
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе  
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ОССН — Общество специалистов по сердечной  
недостаточности  
ОР — отношение рисков  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКО — Российское кардиологическое общество  
РНМОТ — Российское научное медицинское общество  
терапевтов  
САД — систолическое артериальное давление

- СД — сахарный диабет  
СН — сердечная недостаточность  
СН-ССФ — сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
ФК — функциональный класс  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ — эхокардиография

## ПРЕДИСЛОВИЕ

ХСН — как неминуемый финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. В последнее время уделяется все больше внимания проблеме коморбидности больных с ХСН, в частности — сопутствующего СД. Будучи распространенным «социальным» заболеванием, СД рассматривается и как фактор риска развития сердечной недостаточности, так и значительно отягощающий её течение. Среди этиологических факторов ХСН СД 2 типа делит 3–4-е место с хронической обструктивной болезнью легких. Известно, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз — мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляет от 10 до 22 %, что в 4 раза превышает встречаемость в общей популяции.

В данном издании мы постарались осветить аспекты, касающиеся сопряженного течения этих двух состояний. Путем обзора отечественной и мировой литературы за последнее десятилетие, национальных и международных рекомендаций последних пересмотров, систематизированы современные взгляды на вопросы эпидемиологии, диагностики и терапевтических стратегий. Приведены, полезные с практической точки зрения, принципы классификации, а также формулировки диагнозов ХСН и СД согласно рекомендациям ОССН/ВНОК и Российской Ассоциации Эндокринологов.

Выражаем надежду, что данное пособие будет полезной как для врачей практического звена, так и научных сотрудников, а также в учебном процессе медицинских образовательных учреждений.

*Авторы*



## Глава I.

# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПАТОГЕНЕЗ. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ**

С современных позиций сахарный диабет (СД) можно определить как группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения синтеза инсулина и/или его биологического действия [1]. Хроническая гипергликемия приводит к продолжительному повреждению, дисфункции и недостаточности различных органов и их систем — в особенности зрительной, нервной, мочевыделительной и сердечно-сосудистой.

Патогенез СД полиморфен, но основными механизмами его развития и прогрессирования являются поражение, в том числе аутоиммунное,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с последующим дефицитом инсулина и различные нарушения, приводящие к инсулинорезистентности. Последняя наблюдается при выбросе контринсулярных гормонов и снижении чувствительности тканей к инсулину. Данная ситуация может приводить к развитию диабета при повышенном уровне инсулина (гиперинсулинемии) — например, при ожирении. Отсутствие адекватного уровню глюкозы выброса инсулина приводит к сдвигу равновесия между гормонами в сторону контринсулярных факторов, включающих катаболизм жирных кислот для получения энергии во всех тканях организма кроме головного мозга. С компенсаторной целью контринсулярные факторы (адреналин, глюкокортикоиды, глюкагон) повышают

уровень глюкозы в крови за счет гликолиза и глюконеогенеза, параллельно понижая чувствительность периферических тканей к действию имеющегося инсулина. Указанный механизм объясняет развитие СД 2 типа. Если повышение уровня глюкозы повышается не резко и метаболический ацидоз компенсируется работой почек, то диабет может клинически проявиться уже на стадии поздних осложнений в виде ангио- и нейропатий, гнойных процессов, нарушения зрения [2, 3].

При СД 1 типа в организме больных вырабатываются аутоантитела к белкам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (например, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, белкам-переносчикам цинка и инсулина) в результате нарушения взаимодействия между генами, способствующими и препятствующими развитию СД [4]. Инициаторами начала аутоиммунных процессов могут служить факторы внешней среды. В качестве подобных факторов рассматривается роль вирусов, особенности кормления младенцев, диеты и даже природные условия [5, 6, 7, 8]. Начальная стадия СД 1 типа — гибель островковых клеток — протекает незаметно. И только на более поздних стадиях, когда наблюдается гибель большинства  $\beta$ -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, клиника заболевания начинает манифестировать [9]. Также в патогенезе развития СД 1 типа могут рассматриваться апоптоз и феномен потери  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [10].

### Классификация СД

Различают 3 основных типов диабета: СД 1 типа, 2 типа, гестационный СД, а также ряд специфических типов (табл. 1). Как было указано выше, СД 1 типа, характеризуясь аутоиммунной природой, проявляется в виде дефицита инсулина из-за разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютному дефициту инсулина. Заболевание манифестирует довольно быстро и требует немедленной и пожизненной терапии инсулином либо трансплантации поджелудочной железы. Отмечено, что СД 1 типа чаще встречается среди лиц европеоидной расы [11]. Обычно СД 1 типа развивается

у молодых худых людей и проявляется в виде полиурии, жажды, потери массы тела и постепенного проявления кетоза. Данное состояние также может возникать в более старшем возрасте и сравнительно медленно прогрессировать — как в случае так называемого *латентного аутоиммунного СД (LADA*, от англ. latent autoimmune diabetes in adults), когда недостаточность инсулина развивается годами [12]. Для LADA характерны следующие признаки:

- возраст дебюта — как правило, превышающий 25 лет;
- клиническая картина СД типа 2 без ожирения;
- вначале — удовлетворительный метаболический контроль, достигаемый благодаря применению диеты и пероральных сахароснижающих препаратов;
- развитие инсулинопотребности в период от 6 мес. до 10 лет (в среднем от 6 мес. до 6 лет);
- наличие маркеров СД типа 1: низкий уровень С-пептида; наличие аутоантител к антигенам  $\beta$ -клеток (ICA и/или GAD); наличие HLA аллелей высокого риска развития СД 1 типа.

*Таблица 1*

### **Этиологическая классификация СД**

**I. СД 1 типа** (разрушение  $\beta$ -клеток, как правило абсолютная инсулиновая недостаточность)

- А. Иммуно-опосредованный
- В. Идиопатический

**II. СД 2 типа** (может быть результатом как резистентности к инсулину, так и секреторной недостаточности)

**III. Гестационный сахарный диабет**

**IV. Другие специфические типы**

- А. Генетические дефекты функционирования  $\beta$ -клеток
  1. Хромосома 12, HNF-1 (MODY3)
  2. Хромосома 7, глюкокиназа (MODY2)
  3. Хромосома 20, HNF-4 (MODY1)
  4. Хромосома 17, HNF-1 (MODY5)
  5. Хромосома 2, *NeuroDI* (MODY6)
  6. Митохондриальная мутация ДНК
  7. Другие
- В. Генетически обусловленные нарушения биологического действия инсулина
  1. Инсулинорезистентность типа А

2. Лепречаунизм
  3. Синдром Робсона-Менденхолла
  4. Липоатрофический диабет
  5. Другие
- С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
1. Панкреатит
  2. Травма/панкреатэктомия
  3. Опухоли
  4. Муковисцидоз
  5. Гемохроматоз
  6. Фиброкалькулезная панкреатопатия
  7. Другие
- Д. Эндокринопатии
1. Акромегалия
  2. Синдром Кушинга
  3. Глюкагонома
  4. Феохромоцитома
  5. Гипертиреоз
  6. Соматостатинома
  7. Альдостерома
  8. Другие
- Е. СД, индуцированный лекарствами или химическими веществами
1. Вакор
  2. Пентамидин
  3. Никотиновая кислота
  4. Глюкокортикоиды
  5. Тиазиды
  6. Дилантин
  7. Другие
- Ф. Инфекции
1. Врожденная краснуха
  2. Цитомегаловирус
  3. Другие
- Г. Редкие формы иммунологически опосредованного диабета
- Н. Другие генетические синдромы, иногда связанные с диабетом
1. Синдром Дауна
  2. Синдром Тернера
  3. Синдром Вольфрама
  4. Атаксия Фридрейха
  5. Миотоническая дистрофия
  6. Порфирия
  7. Синдром Прадера-Вилли
  8. Другие
- 

### **Идиопатический СД**

В некоторых случаях этиология СД 1 типа не известна, и в этом случае говорят об идиопатическом СД. Данная категория

больных характеризуются постоянной инсулинопенией и склонностью к кетоацидозу, но нет никаких доказательств аутоиммунного процесса (деструкции ткани поджелудочной железы аутоиммунной природы). Эта форма СД имеет четкое наследование. Абсолютная потребность в заместительной терапии у таких больных может появляться и исчезать с течением времени [1].

СД 2 типа в литературе также формулируется как инсулиннезависимый СД или «сахарный диабет взрослых», характеризуется комбинацией резистентности к инсулину и относительной (редко — абсолютной) его недостаточностью. Как правило больные данным типом СД не нуждаются в пожизненной терапии инсулином. СД 2 типа обычно развивается в более старшем возрасте. Его доля, согласно данным IDF (International Diabetes Federation), составляет более 95 % всех взрослых больных диабетом [13]. Однако в настоящее время с ростом распространённости ожирения среди детей и подростков сформировалась тенденция к более молодому возрасту начала СД 2 типа [14]. Специфически этиология заболевания не известна, но определен ряд факторов риска ее развития, главными из которых являются ожирение (наиболее часто — по абдоминальному типу), малоподвижный образ жизни и психосоциальный стресс [1]. Риск развития СД 2 типа также повышен у женщин, страдавших ранее гестационным диабетом, лиц с артериальной гипертензией и дислипидемиями. Частота встречаемости данного состояния достаточно вариабельна и зависит в том числе от расовых/этнических факторов. Стоит отметить, что наследственность для данного типа СД оказалась более характерной, нежели для СД 1 типа (табл. 2). Тем не менее генетические основы заболевания ввиду их сложности остаются малоизученными.

**Гестационный СД**, соответственно названию, развивается во время беременности. После родов гликемический статус обычно восстанавливается, но у таких женщин в будущем более высокий риск развития СД 2 типа. Так, мета-анализ исследований позволил установить, что постепенное развитие СД 2 типа характерно для женщин, имевших ранее гестационные нарушения гликемии [15]. По данным крупного канадского исследования, риск развития СД

2 типа после гестационного был равен 4 % в течение 9 месяцев после родов и 19 % — в течение последующих 9 лет [16].

Таблица 2

### Основные различия СД 1 и 2 типов [17]

| Признак   | СД 1 типа   | СД 2 типа  |
|---|---|--|
| Возраст к началу заболевания                              | Молодой, обычно до 30 лет   | Старше 40 лет  |
| Начало болезни  | Острое  | Постепенное (месяцы и годы)  |
| Масса тела  | Снижена   | В большинстве случаев ожирение   |
| Пол   | Несколько чаще болеют мужчины   | Чаще болеют женщины  |
| Выраженность клинических симптомов                        | Резкая  | Умеренная  |
| Течение диабета   | В части случаев лабильное   | Стабильное   |
| Кетоацидоз  | Склонность к кетоацидозу  | Как правило, не развивается  |
| Уровень кетоновых тел в крови                             | Часто повышен   | Обычно в пределах нормы  |
| Анализ мочи   | Наличие глюкозы и часто — ацетона   | Обычно наличие глюкозы   |
| Сезонность начала заболевания / Инсулин и С-пептид плазмы | Часто осенне-зимний период / Инсулинопения и снижение С-пептида   | Отсутствует / В норме или гиперинсулинемия (инсулинопения реже, обычно при длительном течении)           |
| Состояние поджелудочной железы                            | Уменьшение количества $\beta$ -клеток, их дегрануляция, снижение или отсутствие в них инсулина, островок состоит из $\alpha$ -, $d$ - и PP-клеток | Количество островков и процентное содержание $b$ -, $a$ -, $d$ - и PP-клеток в пределах возрастной нормы |
| Лимфоциты и другие клетки воспаления в островке-инсулит   | Присутствуют в первые недели заболевания  | Обычно отсутствуют   |
| Частота СД у родственников I степени родства              | Меньше 10 %   | Более чем у 20 %   |

*Окончание таблицы 2*

|   |  |  |
|---|--|--|
| Лечение                                   | Диета, терапия инсулином   | Диета (редукционная), пероральные сахароснижающие препараты (реже инсулин) |
| Поздние осложнения                        | Преимущественно Микроангиопатии                                  | Преимущественно макроангиопатии  |
| Антитела к островкам поджелудочной железы | Обнаруживаются почти во всех случаях в первые недели заболевания | Обычно отсутствуют   |
| Генетические маркеры                      | Сочетание с HLA-B8, B15, DR3, DR4, Dw4                           | Гены системы HLA не отличаются от здоровой популяции                       |
| Конкордантность у монозиготных близнецов  | Меньше 50 %  | Больше 90 %  |

До недавнего времени, особенно в сфере практической эндокринологии, была распространена классификация СД по степени тяжести (табл. 3), а также стадии заболевания по состоянию компенсации. Однако Совет экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) предложил сделать главный акцент на индивидуальном подходе к лечению пациента, где приоритетом в выборе терапии должны стать не тяжесть и степень компенсации диабета, а безопасность и эффективность лечения [18].

*Таблица 3***Определение тяжести СД**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>СД легкого течения</b>        | СД 2-го типа, компенсированный на диетотерапии, без микро- и макрососудистых осложнений   |
| <b>СД среднетяжелого течения</b> | СД 1-го и 2-го типа на сахароснижающей терапии, без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений: <ul style="list-style-type: none"> <li>• диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия</li> <li>• диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии</li> <li>• диабетическая нейропатия</li> </ul> |

*Окончание таблицы 3*

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>СД тяжелого течения</b> | <p>Лабильное течение СД (частые гипогликемии и /или кетоацидотические состояния);<br/>СД 1-го и 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диабетическая ретинопатия, препролиферативная, пролиферативная, терминальная стадии, стадия регресса после лазеркоагуляции сетчатки</li> <li>• диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности</li> <li>• синдром диабетической стопы</li> <li>• автономная нейропатия</li> <li>• постинфарктный кардиосклероз</li> <li>• сердечная недостаточность (СН)</li> <li>• состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения</li> <li>• окклюзионное поражение артерий нижних конечностей</li> </ul> |
|----------------------------|---|

Из-за высокой коморбидности с проблемой СД сталкиваются врачи различных специальностей, поэтому для унифицирования диагностических и терапевтических подходов у больных СД важно правильно формулировать клинический диагноз. Ниже приведены требования к оформлению диагноза СД в соответствии с последними клиническими рекомендациями РАЭ [19]. Хотим обратить внимание, что, согласно вышеупомянутому консенсусу, при формулировке диагноза СД не рекомендуется выделять степень тяжести и фазу компенсации состояния.

В таблице 4 приведены диагностические критерии СД. Помимо рекомендаций ВОЗ (1996, 2006 гг.) также уточнены новые диагностические критерии ГСД экспертов РАЭ [19].

Касательно терапии больных СД можно сказать, что выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 5). Могут оказывать влияние и другие факторы: мотивация, приверженность к лечению, уровень образования пациента, использование других лекарственных средств.



Таблица 4

**Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999–2006 гг,  
Российский национальный консенсус  
по гестационному СД, 2012)**

| Время определения  | Концентрация глюкозы, моль/л |                 |
|--|------------------------------|-----------------|
|  | Цельная капиллярная кровь    | Венозная плазма |
| НОРМА  |                              |                 |
| Натощак и через 2 часа после ПГТТ                              | <5,6                         | <6,1            |
|  | <7,8                         | <7,8            |
| Сахарный диабет  |                              |                 |
| Натощак или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение  | ≥6,1                         | ≥7,0            |
|  | ≥11,1                        | ≥11,1           |
|  | ≥11,1                        | ≥11,1           |
| Нарушенная толерантность к глюкозе                             |                              |                 |
| Натощак, если определяется и через 2 ч после ПГТТ              | <6,1                         | <7,0            |
|  | ≥7,8 и <11,1                 | ≥7,8 и <11,1    |
| Нарушенная гликемия натощак                                    |                              |                 |
| Натощак и через 2 часа после ПГТТ                              | ≥5,6 и <6,1                  | ≥6,1 и <7,0     |
|  | <7,8                         | <7,8            |
| Гестационный сахарный диабет                                   |                              |                 |
| Натощак или через 1 час после ПГТТ или через 2 часа после ПГТТ | ≥5,1 и <7,0                  |                 |
|  | ≥10,0                        |                 |
|  | ≥8,5                         |                 |

ПГТТ — пероральный глюкозо-толерантный тест

Таблица 5

**Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c)**

|   | Возраст |         |                         |
|---|---------|---------|-------------------------|
|   | Молодой | Средний | Пожилой или ОПЖ < 5 лет |
| Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии | <6,5 %  | <7,0 %  | <7,5 %                  |
| Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии | <7,0 %  | <7,5 %  | <8,0 %                  |

ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни

## Требования к оформлению диагноза при СД

- **Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или сахарный диабет вследствие** *(указать причину)*
- **Диабетические микроангиопатии:**
  - ретинопатия *(указать стадию на правом глазу, на левом глазу)*
  - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения *(если проводились) от ... года*
  - нефропатия *(указать стадию альбуминурии и хронической болезни почек)*
- **Диабетическая нейропатия** *(указать форму)*
- **Синдром диабетической стопы** *(указать форму)*
- **Диабетическая нейроостеоартропатия** *(указать стадию)*
- **Диабетические макроангиопатии:**
  - ИБС *(указать клиническую форму)*
  - сердечная недостаточность *(указать стадию и функциональный класс по NYHA)*
  - цереброваскулярные заболевания *(указать какие)*
  - хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей *(указать стадию)*
- **Артериальная гипертензия** *(указать степень)*
- **Дислипидемия**
- **Сопутствующие заболевания**

## Список литературы

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62-S69
2. *Зотова Т.Ю.* Основы патогенеза сахарного диабета. Уч.-мед. пособие. М.: издательство РУДН; 2002
3. *Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У.* и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (4): 91–97

4. *Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet.* 1994; 343:1383–1385
5. *Hyoty H, Taylor KW.* The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia.* 2002; 45:1353–1361
6. *Atkinson M, Gale EA.* Infant diets and type 1 diabetes too early, too late, or just too complicated? *JAMA.* 2003; 290:1771–1772
7. *Nooris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M et al.* Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003; 290:1713–1720
8. *Solez G.* Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia.* 2003; 46:447–454
9. *Никонова Т.В.* Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет.* 2006; 3:59–64
10. *Ното-Delarche F, Drexhage HA.* Immune cells, pancreas development, regeneration and type 1 diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 25:222–229
11. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. DIAMOND Project Group. *Diabet Med.* 2006; 23:857–866
12. *Поздняк А.О.* Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения. *Медицинский альманах.* 2008; 4:170–172
13. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition 2013; 159 p. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
14. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>
15. *Mari A, Tura A, Natali A et al.* Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia.* 2010; 53:749–756
16. *Feig DS, Zinman B, Wang X et al.* Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *Canadian Med Association. J* 2008; 179:229–234
17. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Универсум паблишинг. 1998
18. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации

и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 4:6–17

19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й выпуск. М.: 2013.

## Глава II.

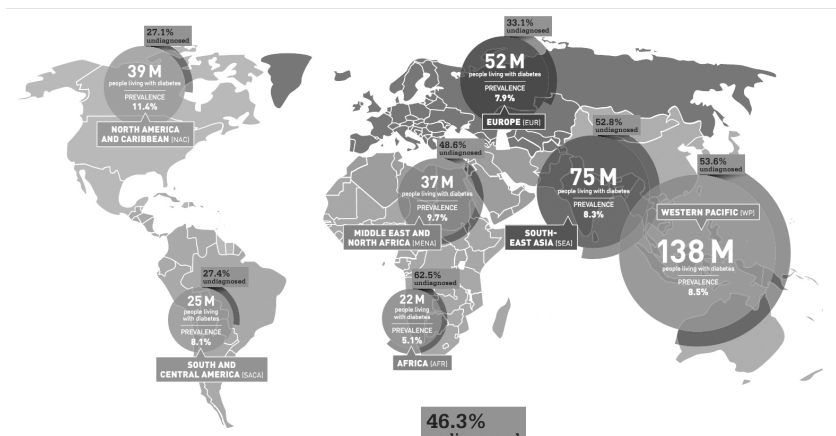
# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД является заболеванием практически с абсолютной географической распространенностью. Его встречаемость и заболеваемость постоянно увеличиваются. СД 2 типа составляет от 85 % до 95 % всех случаев диабета в развитых странах, при этом в государствах развивающихся и с низким уровнем жизни данный показатель может быть еще выше [1]. В ряде стран высокая распространенность СД объясняется культурными и социальными переменами: увеличением продолжительности жизни населения, изменениями в питании, урбанизацией, стрессами, снижением физической активности. В то же время отмечается рост больных с СД 1 типа и гестационным диабетом. Эпидемиологические данные по последнему достаточно широко варьируют в различных популяциях, в том числе из-за различий в подходах к диагностике [2, 3].

Еще 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн человек. В 2014 году во всем мире насчитывалось порядка 387 млн больных диабетом [4], что составляет 8,3 % взрослого населения, причем около 80 % из них проживают в бедных и развивающихся странах. В качестве современных «горячих точек» роста СД рассматриваются страны Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии, Западно-Тихоокеанского региона и Субсахарской Африки, где экономическое развитие способствовало резкому изменению образа жизни (рис. 1).

Если подобная тенденции будет сохраняться, то к 2035 году прогнозируется рост числа больных СД до 592 млн человек, или один взрослый из 10 будет страдать диабетом. Это соответствует примерно трем новым случаям каждые 10 секунд. При этом наибольший рост показателя также будут обеспечивать малоразвитые и страны с развивающейся экономикой.

Еще более стремительно увеличивается доля населения с так называемым «метаболическим синдромом» и ожирением. Их численность уже сейчас составляет более 400 млн человек, а к 2030 году увеличится до 800 млн. Именно из этой группы «условно здоровых» лиц армия больных СД ежегодно пополняется на 15 %.



**Рис. 1.** Региональная распространенность СД на 2014 год (млн человек), согласно данным International Diabetes Federation (IDF)

Эпидемиологический обзор по регионам планеты, согласно данным IDF, показывает, что в **Африке** количество больных СД в 2014 году составляло 22 млн человек (распространенность 5,1 %). Наибольшие показатели распространенности регистрируются на острове Реюньон (15,4 % от общей популяции), следом идут — Сейшеллы (12,1 %), Габон (10,7 %) и Зимбабве (9,7 %). Особенностью эпидемиологической обстановки региона является то, что большинство случаев СД 1 типа у детей остаются не диагностированными, но даже в случаях своевременной диагностики данная категория пациентов не

в состоянии придерживаться соответствующего мониторинга и инсулинотерапии, что служит причиной высокой частоты ранней смертности. Данный факт объясняет достаточно низкие показатели распространенности СД 1 типа в странах Африки. Смертность по причине СД в регионе составляет 8,6 %, и 76,4 % летальных исходов зафиксирована среди лиц младше 60 лет. При этом показатель смертности у женщин практически в 2 раза превышает таковой среди мужчин.

В *Европе* эпидемиологические показатели широко варьируют по различным странам, входящих в ее состав. Общее количество больных СД составляет 52 млн человек (33,1 % не диагностированных больных), что соответствует 1 случаю на 13 человек взрослой популяции. При этом Турция имеет наибольший показатель распространенности СД — 14,8 %, а в Российской Федерации, ввиду высокой численности населения, зарегистрировано наибольшее количество пациентов (10,9 млн человек). Последний показатель, впрочем, значительно отличается от данных Государственного регистра больных СД (ГРСД), завершившегося в 2012 году. В то же время в Азербайджане зарегистрирована минимальная распространенность заболевания, где количество больных с СД составляют всего 2,4 % от совокупной популяции. В странах Европы возраст рассматривается как один из основных факторов риска развития СД, так как удельный вес населения старше 50 лет превышает 37 %. К 2035 году прогнозируется увеличение данного показателя до 44 %. Помимо сказанного, Европа характеризуется наибольшим количеством детей с СД 1 типа среди всех регионов IDF (около 129 300 детей) и с частотой регистрации новых случаев до 20000 в год. Странами-лидерами по количеству больных детей СД 1 типа являются Германия, Великобритания и Россия. По результатам 2013 года 1 из 10 случаев смерти приходится на осложнения СД (общее количество — 619 тыс.). При этом отмечается некоторое превалирование показателя смертности среди лиц женского пола.

Распространенность СД в странах *Ближнего Востока* и *Северной Африки* составляет 9,7 % взрослой популяции или 37 млн больных, и к 2035 году прогнозируется увеличение

показателя практически в 2 раза (до 68 млн человек). Данный факт обусловлен бурным экономическим развитием ряда стран и старением населения. Порядка 25 млн женщин страдают гестационным СД, что в последующем может служить риском развития СД 2 типа. Саудовская Аравия является страной с наибольшим количеством больных СД 1 типа в регионе. Смертность от СД составила 368 тыс. случаев в 2013 году, при этом около половины случаев зарегистрированы у лиц младше 60 лет.

Страны *Северной Америки* и *Карибского бассейна* занимают второе место в мире по количеству больных СД — 39 млн человек. Распространенность составляет 11,4 % взрослой популяции. К 2035 году прогнозируется увеличение количества больных до 50,4 млн человек. Наибольшая распространенность СД характерна для Бразилии (15,9 %), Гайяны (15,9 %) и Кюрасао (14,5 %), в то время как по количеству больных СД лидируют США (24,4 млн человек) и Мексика.

Последние эпидемиологические данные по СД в нашей стране получены по результатам завершившегося в рамках Федеральной целевой программы ГРСД «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» [5]. Так, на 01.01.2013, согласно данным ГРСД, в России было зарегистрировано 3,549 млн больных СД (табл. 6).

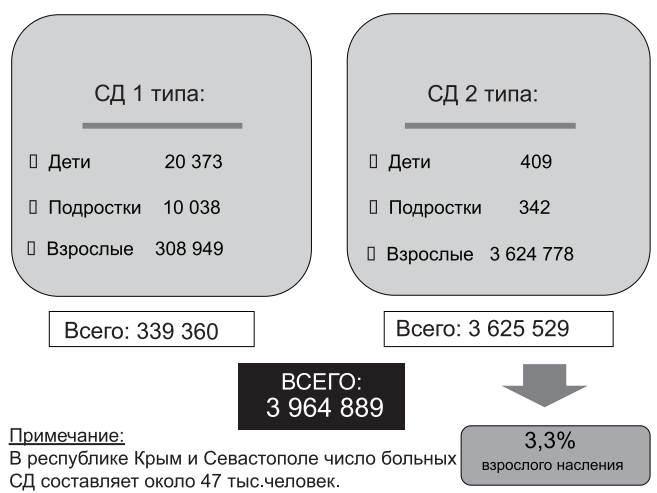
Таблица 6

**Число больных СД в России по данным Государственного регистра на 01.01.2012 г.**

| СД 1 типа                         |                | СД 2 типа    |                 |
|-----------------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Дети                              | 18 384         | Дети         | 388             |
| Подростки                         | 8934           | Подростки    | 293             |
| Взрослые                          | 289 285        | Взрослые     | 3231 919        |
| <b>Всего</b>                      | <b>316 603</b> | <b>Всего</b> | <b>3232 600</b> |
| <b>Всего больных СД: 3549 203</b> |                |              |                 |

Согласно данным ГРСД уже на 2014 год, отмечается увеличение количества больных СД до 3964 889 человек, 91,4 % из которых составляют пациенты с СД 2 типа [6] (рис. 2).





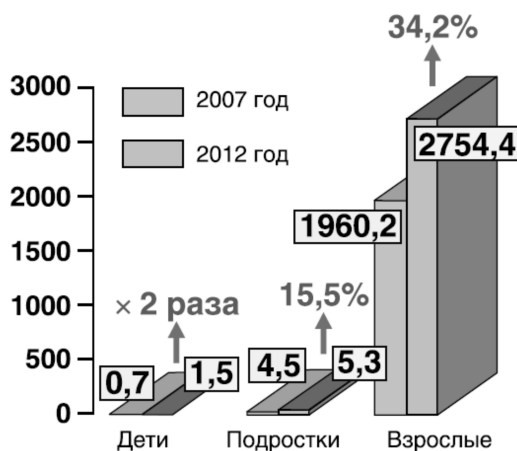
**Рис. 2.** Распространенность СД в РФ на 2014 год по данным ГРСД (по обращаемости)

Распространенность СД 1 типа у детей выросла за последние 5 лет на 12,9 %, у подростков — на 26,1 %, а у взрослых — на 13,6 %. Ежегодный прирост распространенности СД 1 типа у детей составил 2,58 %, существенно больше у подростков — 5,22 % и несколько меньше у взрослых — 2,72 %. Эти показатели значительно ниже, чем в ряде европейских стран и США.

### Динамика распространенности СД 2 типа

Проблема и медико-социальная значимость СД приобретает большую остроту в условиях, когда наблюдается рост СД 2 типа среди детей и подростков. Основными факторами риска развития СД 2 типа у детей и подростков являются избыточная масса тела, избыточное калорийное питание, гиподинамия, наслаивающиеся на периоды гормональной перестройки (препубертатный и пубертатный), а также наличие СД 2 типа у родителей. В Российской Федерации данной проблеме уделяется достаточное внимание, о чем свидетельствуют данные на 2012 год, когда количество детей и подростков с СД 2 типа составляло порядка 600 человек без тенденции к увеличению численности. В то же

время в ряде стран мира распространенность СД 2 типа у детей и подростков за последние 5 лет увеличилась до 8–10 раз. На рис. 3 представлены данные по динамике распространенности СД 2 типа среди населения РФ за период с 2000 по 2012 гг. Общее число взрослых больных за этот период увеличилось на 817 314 человек. Ежегодное увеличение в среднем составило 163,46 тыс. человек, ежегодный прирост — 6,84 %.



**Рис. 3.** Динамика распространенности СД 2 типа в Российской Федерации за 2007–2012 годы (на 100 тыс. населения)

### Динамика заболеваемости больных СД 1 и 2 типа

Эпидемиологические данные по Российской Федерации показывают, что рост распространенности СД, впрочем, как и во всем мире, происходит в основном за счет роста заболеваемости СД 2 типа среди взрослого населения (на 29,8 %) и в меньшей степени СД 1 типа среди детей и подростков (на 4,9–9,6 % в разных возрастных группах). Ежегодный средний показатель роста заболеваемости у детей составил 1,6 %, у подростков — 0,82 %, у взрослых — 1,75 %, у взрослых больных СД 2 типа — 4,96 %. Обобщая сведения, полученные из Государственного регистра больных СД, можно отметить, что основные тенденции

в динамике эпидемиологических показателей СД 1 типа у детей в РФ остаются ниже средних показателей заболеваемости в мире — особенно СД 2 типа. Оценивая ситуацию в отношении заболеваемости по России, следует отметить значительные различия в ее уровне между Федеральными округами, расположенными в различных географических зонах России, со своими особенностями культурного, социального и этнического характера.

Так, по данным на 01.01.2012 года:

- в Северо-Кавказском ФО зарегистрирована самая низкая заболеваемость СД типа 1 у детей России — 6,6 на 100 тыс. детского населения. У взрослых — 139,9 на 100 тыс. взрослого населения;

- в Северо-Западном ФО зарегистрирован наивысший по России средний показатель заболеваемости у детей — 19,4 на 100 тыс. детского населения. У взрослых — 29,1 на 100 тыс. взрослого населения;

- наиболее высокие показатели заболеваемости у взрослых СД 2 типа отмечены в Центральном и Приволжском ФО — 224,6 и 227,0 на 100 тыс. взрослого населения. Наиболее низкие — в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО — 139,9 и 187,8 на 100 тыс. взрослого населения. Таким образом на территории Российской Федерации распространённость заболевания характеризуется нарастанием в направлениях Восток–Запад для СД 2 типа и Юг–Север для СД 1 типа [5].

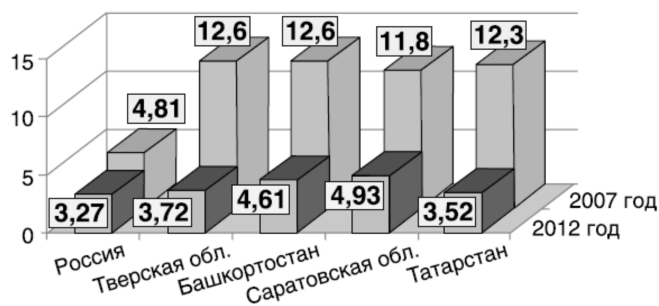
### **Прогноз заболеваемости СД**

За последние десятилетия благодаря совершенствованию методов лечения и профилактики СД удалось добиться снижения смертности, но в целом прогноз заболеваемости остается неблагоприятным из-за постоянного роста числа больных и высокой частоты осложнений. При этом основной причиной смерти больных с СД являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно данным IDF, в 2013 году по причине СД и его осложнений умерло приблизительно 5,1 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,4 % всех случаев

смерти лиц данного возрастного диапазона. Отталкиваясь от приведенных цифр, можно предположить, что каждые 6 секунд регистрировался 1 случай смерти больных СД. Около половины этих случаев составляли пациенты моложе 60 лет. В динамике, по итогам 2013 года отмечен прирост показателя смертности на 11 % сравнительно 2011 года (по данным IDF). Значимых гендерных различий в прогнозе больных СД не отмечено. Тем не менее по отдельно взятым географическим зонам — таким, как Центрально-Восточный и Западно-Тихоокеанский регионы, а также страны Северной Африки — отмечено, что смертность от диабета превалировала среди больных женского пола среднего возраста [7, 8].

Взаимосвязь пола и этнической принадлежности с прогнозом СД изучали в крупном популяционном исследовании с включением 555 206 больных. После исключения больных младше 35 лет, пациенток с гестационным СД и не находившихся под наблюдением до включения в исследование анализу подверглись данные по 276 837 пациентам с впервые выявленным СД [9]. При этом количество больных азиатов и европейцев соответственно составило 38 020 (10,8 %) и 244 017 (88,1 %) человека. Анализировались данные за 10-летний период с изучением таких показателей как: частота развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, госпитализаций по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельных случаев. Результаты показали, что среди китайцев заболеваемость СД оказалась наименьшей сравнительно с европейцами и представителями Южно-Азиатского региона. Смертность среди азиатов также оказалась достоверно ниже, чем у пациентов европеоидной расы (ОР 0,69 [0,63–0,74],  $p < 0,001$ ), при меньшем риске развития таких осложнений как ИМ, ОНМК и ХСН.

По данным ФГБУ Эндокринологический научный центр, смертность больных СД 2 типа к 2013 году составила 3,27 на 100 тыс. взрослого населения без значимого разброса показателя по регионам [3]. При этом отмечено снижение данного показателя на 31 % за 5 лет (рис. 4).



**Рис. 4.** Динамика смертности больных СД 2 типа в Российской Федерации

Прогноз для жизни у лиц, страдающих СД 2 типа, строго коррелирует со степенью контроля за заболеванием, а также зависит от пола, возраста и наличия осложнений. Тем не менее самой частой причиной смерти больных диабетом является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности — ИМ, который является причиной смерти почти 50 % пациентов с СД 2-го типа [10]. Согласно другим данным, уже 65–80 % пациентов, страдающих СД 2 типа, умирают вследствие сердечно-сосудистых катастроф. При этом смертность от ИБС в данной группе оказалась в 3–4 раза выше, чем у лиц без СД [11]. Характерной особенностью течения ИМ при СД является частое развитие атипичных форм: безболевого и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз. Атипичность острого ИМ обусловлена наличием диабетической нейропатии вследствие поражения сосудов, питающих нервные волокна. Осложнить течение и своевременную диагностику острого ИМ может также кетоацидоз — причем и кетоацидоз, и острый ИМ в равной мере могут быть как причиной, так и следствием друг друга. Прогноз острого ИМ ухудшается и в результате значительного нарушения перфузии миокарда при СД вследствие диабетической микроангиопатии [12].

В продолжение вопроса прогноза заболеваемости диабетом стоит отметить, что СД 1 типа характеризуется сравнительно более неблагоприятным исходом ввиду особенностей течения заболевания (острое начало, развитие в детском и подростковом

возрасте, высокая частота кетоацидоза и т. д.). Исследователи Оксфордского университета в течение 11 лет наблюдали за пациентами с СД 1 типа. За отчетный период частота встречаемости серьезных осложнений СД — таких как, пре- и пролиферативная ретинопатия, протеинурия и более тяжелые формы поражения почек, дистальная и автономная нейропатия — возросла с 3 % до 37 %. К тому же среди женщин чаще встречались комбинированные осложнения (23 % против 6 % среди мужчин,  $p=0,02$ ) при высокой частоте повторных госпитализаций по причине кетоацидоза [13]. В другом британском исследовании изучался прогноз больных инсулинозависимым СД младше 30 лет в течение последующих 3 лет с момента госпитализации. За период наблюдения зарегистрировано 58 случаев смерти (в том числе 32 — в течение первого года), а стандартизованный коэффициент смертности составил 8,5. При этом среди 1010 больных, поступивших в состоянии тяжелого кетоацидоза или комы, данный коэффициент увеличивался до 12,9 за 3-летний период [14].

Таким образом, постоянный рост заболеваемости СД и его омоложение при высоком риске развития осложнений, в том числе фатальных, подчеркивают значимость проблемы и определяют необходимость многостороннего подхода в лечении и профилактике.

### Список литературы

1. *Alberti K, Zimmet P, Defronzo R*, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. Second Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 1997
2. *Plantinga LC, Crews DC, Coresh J et al*. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (4): 673–682
3. *Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al*. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003; 22 (1): 156–160
4. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

5. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет 2013; Спецвыпуск, с. 1–48
6. *Шестакова М.В.* Сахарный диабет в мире и в России. Доклад на IV Форуме «За здоровую жизнь», 2014. Available from: <http://www.for-healthy-life.ru/forums/barnaul/>
7. *Roglic G, Unwin N.* Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87 (1): 15–19.
8. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100 (2): 277–279
9. *Khan N, Wang H, Anand S et al.* Ethnicity and Sex Affect Diabetes Incidence and Outcomes. *Diabetes Care* January. 2011; 34 (1): 96–101
10. *Haffner S, Lehto S, Ronnema T et al.* Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229–234
11. *Коваленко В.Л., Подобед О.В.* Диагноз и причины смерти при сахарном диабете. *Архив патологии.* 2012; 6:53–56
12. *Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е.* Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология.* 2003; 4:73–77
13. *Bryden KS, Dunger DB, Richard A, Mayou RA et al.* Poor Prognosis of Young Adults With Type 1 Diabetes: A longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; 26:1052–1057
14. *Roberts SE, Goldacre MJ, Neil AW.* Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ.* 2004; 328:741





### Глава III.

## **ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

ССЗ занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. В последнее время уделяется все больше внимания проблеме коморбидности больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности — сопутствующего СД. Будучи распространенным «социальным» заболеванием, СД, являясь фактором риска развития ССЗ, в то же время значительно отягощает их течение [1, 2]. Так, у больных СД риск развития, например, ИМ в два раза выше, чем у лиц с нормальным гликемическим профилем, при этом первые характеризуются также более низкой выживаемостью [3]. Одно из первых весомых подтверждений роли СД как фактора риска возникновения ССЗ было получено при анализе результатов знаменитого Фремингемского исследования. Выявлено, что ежегодная заболеваемость ССЗ составляла 76 и 65 случаев на 1000 пациентов с СД — мужчин и женщин соответственно, что превышало аналогичные показатели у лиц без диабета в 2,2 раза у мужчин, и в 3,7 раза — у женщин [4].

Убедительные данные о значении гипергликемии как независимого фактора риска были получены в исследовании San Antonio Heart Study, где была показана прямая взаимосвязь между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью. В этом исследовании у пациентов СД с высокими значениями глюкозы

натошак риск сердечно-сосудистой смертности был в 4,7 раза выше, чем у пациентов с скорригированным уровнем гликемии. Данное повышение риска сохранялось с учетом поправки на остальные потенциальные факторы риска [5]. Влияние СД на смертность больных ИБС демонстрирует мета-анализ 37 проспективных когортных исследований (n=447064 больных), который показал более высокий показатель летальности при наличии СД, чем без него (5,4 и 1,6 %, соответственно) [6]. Selvin E. и соавторы (2014) изучали влияние СД на развитие субклинического повреждения миокарда путем двукратного определения титров тропонина-Т высокочувствительным методом. Анализировались данные 9331 пациента, включенных в исследование ARIC без СД, с пре- и диабетом, при отсутствии установленной ИБС, в том числе признаков ишемии миокарда по электрокардиограмме (ЭКГ). Было доказано, что у 11 % больных с СД в последующие 6 лет наблюдения отмечался рост концентраций кардиоспецифического фермента. При этом данная категория больных характеризовалась достоверным превалированием частоты развития ХСН (ОР — 6,37), ИБС (ОР — 3,84) и смертности (ОР — 4,36) [7].

### **Острый коронарный синдром, инфаркт миокарда и СД**

Результаты исследований, посвященных проблеме изучения клинических особенностей острых коронарных состояний при сочетании с СД, показывают существование достаточно тесной взаимосвязи между течением и исходом, в частности, ИМ и уровнем гипергликемии как на стационарном этапе, так и при длительном периоде наблюдения [8].

Гипотеза о влиянии гипергликемии на исходы ИМ была подтверждена результатами крупного исследования VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), в которое было включено 14703 пациента с ИМ, рандомизированных в группы в зависимости от наличия сопутствующего СД. В отдельную группу были объединены пациенты с впервые выявленным СД, диагноз которого был установлен в среднем за 4,9 дня после развития ИМ. Дизайн данного исследования предполагал

изучение исходов ИМ в зависимости от уровня глюкозы в крови в остром периоде заболевания. У пациентов с ИМ и впервые выявленным СД исходы заболевания оказались достоверно хуже, чем у пациентов без диабета. Полученные результаты авторы объясняют возможным повреждающим действием острой гипергликемии, которая имела место у данной группы пациентов [9].

Влияние СД на отдаленный прогноз больных доказано по результатам метаанализа знаменитого британского 30-летнего исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Анализ данных по 1967 больным показал, что у 326 (16,6 %) из них имел место мало или бессимптомный ИМ. При этом данная группа больных характеризовалась более старшим возрастом, а также преобладали лица женского пола и не курящие. Характерным оказалось также, что среднее АД в группе больных с ИМ было выше, несмотря на более агрессивную гипотензивную терапию при преобладании микрососудистых осложнений. Таким образом, заключают авторы, у 1 из 6 больных, включенных в исследование UKPDS, имел место бессимптомный ИМ. При этом наличие данного состояния независимо коррелировало с развитием в дальнейшем фатального ИМ и увеличения показателя смертности по всем причинам [10]. Berger A.K. и соавторы (2001) путем анализа данных ретроспективного когортного исследования (более 118 тыс. пациентов) изучали 30-дневную и 1-летнюю смертность больных с острым ИМ на фоне СД. Было показано достоверное преобладание частоты развития обеих конечных точек у больных, страдающих СД по сравнению с пациентами без диабета. Интересным представляется тот факт, что показатель смертности от ИМ больных СД, находившихся на терапии инсулином, оказался выше группы больных, которые контролировали гликемию пероральными сахароснижающими препаратами [11]. Относительно похожие данные, касающиеся выбора медикаментозной тактики коррекции гликемии в первые сутки ОКС, получены в другом исследовании — с включением 5974 больных с и без СД и уровнем глюкозы крови при госпитализации  $\geq 11$  ммоль/л. Показано, что внутривенные инфузии инсулина оказывали положительный

эффект в отношении выживаемости только в группе больных ИМ с подъемом ST и не известным ранее СД. Применение же подобной тактики контроля гликемии у больных ИМ с подъемом ST и установленным СД не имело преимуществ в сравнении с рутинными методами коррекции. И наконец использование внутривенных инфузий инсулина у больных ИМ без подъема ST — наоборот, снижало их выживаемость вне зависимости от наличия/отсутствия СД [12].

В рамках исследования Cooperative Cardiovascular Project (США) анализировался прогноз больных ИМ с СД и без такового в зависимости от уровня гликемии при поступлении. Проведен анализ 141 680 пациентов за период 1994–1996 гг. Удельный вес больных с выраженной гипергликемией ( $>240$  мг/дл) составил 26 %. Пациенты анализировались в различных группах в зависимости от уровня глюкозы ( $\leq 110$ , от 110 до 140, 140–170, 170–240 и  $\geq 240$  мг/дл). Выявлено, что смертность в течение 30 дней среди больных с СД и гликемией более 240 мг/дл составила 24 %, в то время как у пациентов с выраженной гипергликемией при поступлении, но без установленного ранее СД данный показатель был равен 39 % ( $p < 0,001$ ). Кроме того многофакторный анализ показал, что показатель 30-дневной летальности для больных без диагностированного ранее СД повышался практически для всех градаций глюкозы крови, в то время как в группе больных с установленным СД — только при значениях  $\geq 240$  мг/дл. Показатель 1-летней смертности межгрупповых различий не выявил [10]. Значения гликемии при поступлении выделены в качестве независимого предиктора смерти больных с острым коронарным синдромом по результатам исследования, проведенного голландскими учеными. Было показано, что увеличение концентрации сахара крови на 1 ммоль/л (при исходных значениях выше 9 ммоль/л) способствует увеличению риска смерти на 10 %. При этом показатели 30-дневной летальности среди больных с СД и без диабета составили 16,8 % и 5,2 % соответственно [13].

Влияние СД на отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ, изучалось в другом проспективном исследовании. Анализировались данные 1935 больных, госпитализированных

в 45 медицинских центрах. У 21 % больных имел место установленный СД. 320 (17 %) больных умерли в течение среднесрочного периода наблюдения (3,7 лет). Наличие сопутствующего СД способствовало достоверному увеличению риска развития летальных исходов (ОР — 2,4; 95 % CI 1,9–3,0). Прогностическая значимость СД не зависела от курения, возраста, проведения тромболитической терапии, вида гипогликемической терапии, но риск смерти, ассоциированный с диабетом, оказался достоверно выше у лиц женского пола (ОР 2,7 против 1,3,  $p=0,01$ ) [14].

Касательно механизмов негативного влияния СД на течение ИМ можно сказать следующее. В экспериментальных исследованиях доказано повреждающее действие гипергликемии на эндотелиальную функцию, развитие коллатерального кровообращения, а также повышение микроваскулярной дисфункции [15]. Острая гипергликемия также может ухудшать коагуляционные свойства крови, повышая склонность к тромбообразованию [16]. Исследователи из научного центра здоровья (Оклахома, США) на культуре клеток пупочной вены показали, что высокая концентрация глюкозы может являться триггером апоптоза. В дальнейшем они доказали свою гипотезу и на моделях мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД [17].

Вместе с тем ряд исследований подчеркивают клиническую и прогностическую значимость обратного состояния, а именно — гипогликемии у больных с СД и острым повреждением миокарда. Так, известно, что гипогликемические состояния ведут к развитию гиперкатехоламинемии, которая вызывает повреждение миокарда в большей степени, чем гипергликемия [1]. О негативном воздействии выраженной гипогликемии на течение ИМ у больных с СД также говорят результаты других исследований, в соответствии с которыми у таких больных могут развиваться фатальные аритмические осложнения — такие как фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия. Негативное влияние выраженной, особенно ятрогенной гипогликемии на сократительную способность миокарда было отмечено при введении неадекватных доз инсулина во время инсулинотерапии больных СД [18]. По результатам анализа ряда клинических и экспериментальных

исследований отмечено, что гипогликемия, приводя к развитию дезадаптивного поведения, возникновению когнитивных нарушений, увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений [19]. Данные последствия реализуются через дисрегуляцию электрической активности миокарда, ухудшение его перфузии, нарушения в системе гемостаза, непосредственное влияние инсулина на кардиомиоциты, что в совокупности способствует развитию различных, в том числе жизнеугрожающих нарушений деятельности сердца, которые могут привести к смерти больного СД.

Неоднозначность в вопросе о возможных механизмах влияния гипер- и гипогликемии на течение ИМ у больных СД поддерживает интерес исследователей к дальнейшему изучению данного вопроса.

### **Нарушения ритма у пациентов СД: возможные механизмы и прогноз**

Будучи заболеванием с широким спектром патогенеза, СД также оказывает влияние на электрофизиологические процессы у больных с заболеваниями сердца. Так, в работе Л.Г. Строгина и соавторов показано, что фибрилляция и трепетание предсердий достоверно чаще встречались в группе больных ИБС и СД с уровнем HbA1c меньше 7 %, а также с более частым развитием гипогликемических состояний. Полученные данные говорят о том, что гипогликемия является провоцирующим фактором прежде всего суправентрикулярных аритмий. Так, среди больных с показателями гликемии менее 4 ммоль/л по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ только у 23,3 % пациентов наблюдались единичные предсердные или желудочковые экстрасистолы, а у 72,7 % — различные суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма ( $p < 0,001$ ). Среди последних достоверно чаще (у 68,8 %) наблюдалась фибрилляция предсердий, у 18,8 % — другие виды суправентрикулярных тахиаритмий и только у 12,4 % были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы высоких градаций. Приведенные данные подтвердили предположение авторов о существовании

взаимосвязи между показателями гликемии и нарушениями сердечного ритма. Напротив, повышение уровня HbA1c более 8,5 % сопровождалось увеличением желудочковой аритмии, что отражалось в статистически значимых различиях по относительным показателям и положительной корреляции уровня HbA1c с количеством ЖЭ ( $r = -0,918$ ;  $p < 0,03$ ). Среди пациентов с уровнем HbA1c от 7 до 8,5 % были отмечены более прогностически и гемодинамически благоприятные наджелудочковые аритмии, а также наименьшее число лиц с нестабильным течением ИБС. На основании полученных результатов, авторы полагают, что развитие состояния гипогликемии может способствовать более тяжелому течению ИБС, а в плане нарушений ритма сердца — вызывать в большей степени суправентрикулярные аритмии. Тогда как гипергликемия в основном влияет на возникновение желудочковых аритмий [20].

Взаимосвязь компенсации диабета и электрокардиографических изменений показана и в результатах других исследований [21, 22]. Так, уровни гликемии менее 3,9 ммоль/л способствовали учащению регистрации ишемических эпизодов по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, а также достоверному увеличению длительности интервала QT и связанных с ней нарушений ритма сердца у больных, в том числе СД 1 типа. Гипогликемия, возможно, компенсаторно активирует симпатoadреналовую систему и как следствие — гиперкатехоламинемия, что может вызывать патологические изменения в миокарде, которые в свою очередь приводят к возникновению аритмий. Другим механизмом развития нарушений ритма сердца при гипогликемии можно рассматривать негативное влияние последней (особенно остро развившейся) на миокардиальный кровоток [23]. Однако, с другой стороны, длительная гипергликемия также способна вызывать нарушения сердечного ритма, особенно рецидивирующие тахиаритмии, развитие которых обусловлено аномальным автоматизмом [24]. Гипергликемия наряду с накоплением продуктов метаболического дисбаланса при СД может являться причиной нарушения функций клеточной мембраны. Это в свою очередь приводит к дисбалансу электролитов и молекул воды, что является причиной изменения

потенциала покоя, процессов деполяризации и реполяризации, что в свою очередь служит основой для развития эктопических очагов и нарушений проводимости [25]. Важной особенностью этих аритмий является их возникновение на фоне декомпенсации СД 2 типа и дестабилизации состояния больного. Финские исследователи изучали особенности параметров холтеровского мониторирования у больных с СД. В течение 3–12 месяцев после проведения коронароангиографии был обследован 1001 больной, из которых 526 страдали СД. Анализировались турбулентность сердечного ритма и альтернация зубца Т как мощные предикторы, в том числе фатальной аритмии у больных ИБС. Достоверное превалирование нарушений указанных параметров отмечалось в группе больных с ИБС и СД (58 % против 24 %,  $p < 0,001$ ) и ФВ ЛЖ менее 50 % [26]. Взаимосвязь между нарушенной толерантностью к глюкозе, СД и развитием внезапной сердечной смерти изучали в рамках исследования Honolulu Heart Program. Анализировалась внезапная смерть в течение 1–24 часов после появления острых симптомов. Отношение рисков смерти в течение 24 часов с поправками на индекс массы тела, гипертрофию ЛЖ, липидный спектр, гипертонию, курение у больных с высокими нормальными значениями гликемии (151–224 мг/дл), бессимптомной гипергликемией (более 225 мг/дл) и СД сравнительно с лицами без диабета соответственно составило 1,59, 2,22 и 2,76 (все  $p < 0,05$ ). Подобная взаимосвязь выявлена и при анализе развития внезапной смерти в течение 1-го часа. Наличие более сильной связи между СД и внезапной смертью в течение 1 часа, авторы связывают с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у данной категории больных, нежели страдающих коронаротромбозом [27]. Интересное с патогенетической точки зрения исследование проведено Thomas JB и соавторами (2012). Ученые основывались на гипотезе, что длительная фибрилляция предсердий, приводя к микротромбозам, капиллярной недостаточности и как следствие — системному воспалению, в том числе поджелудочной железы, может способствовать развитию СД. Наблюдение за 40 494 больными, из которых 29 % страдали постоянной формой фибрилляции предсердий, показало, что случаи вновь



выявленного СД достоверно преобладали именно в группе с данным нарушением ритма сердца (18,3 % против 13,2 %,  $p < 0,01$ ) [28].

На моделях трансгенных мышей Pj Moggow и соавторы (2011) с помощью имплантируемой ЭКГ телеметрии попытались объяснить причину развития аритмий при гипергликемии. Авторы утверждают, что увеличение внутриклеточной концентрации липидов в кардиомиоцитах и гиперэкспрессия рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом (наблюдаемых у больных с СД и ожирением) приводят к удлинению интервала QT и ассоциированных с ним спонтанных желудочковых аритмий, в том числе полиморфной ЖТ и фибрилляции желудочков [29]. Канадские исследователи изучали частоту и характер желудочковой аритмии во взаимосвязи с электролитным балансом у 750 больных жителей провинции Квебек старше 18 лет. Результаты показали более чем двукратное преобладание частоты встречаемости желудочковой аритмии у больных с концентрацией Mg плазмы менее 0,7 ммоль/л по сравнению с пациентами без гипомagneмии (50 % против 21 %,  $p < 0,015$ ). При этом у всех больных с гипомagneмией и желудочковой экстрасистолией имел место СД. Многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст, ожирение, употребление алкоголя, курение, прием гипотензивных и липидснижающих препаратов показал, что риск развития аритмии среди больных СД и концентрацией Mg более 0,7 ммоль/л составил 0,24 (95 %, ДИ 0,06–0,98;  $p = 0,046$ ) [30].

### **Гендерные особенности ССЗ у больных СД**

В большинстве проведенных исследований, на основании которых составлен настоящий обзор, описаны четкие гендерные особенности течения СД и сердечно-сосудистой патологии, а также прогноза. Тем не менее мнения касательно сказанного несколько разнятся. Так, согласно результатам приведенного выше метаанализа 36 проспективных когортных исследований, проведенных с 1966 по 2005 гг., относительный риск неблагоприятного прогноза при ИБС, при наличии или

отсутствии СД был существенно выше у женщин (ОР 3,50; 95 % ДИ 2,70–4,53), чем у мужчин (ОР 2,06; 95 % ДИ 1,81–2,34) [6]. Однако в другом исследовании изучение 2-летнего прогноза больных с ОКС и СД не выявил межполовых различий в достижении комбинированных конечных точек при сопоставимой частоте тромбоза стента и геморрагических осложнений [31]. И если Mulnier HE и соавторы (2008) по результатам когортного исследования достоверно показали высокий риск развития ИМ у лиц женского пола с СД, то метаанализ исследования ACCORD (ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES) не выявил гендерных различий в частоте развития бессимптомного поражения миокарда у больных с диабетом [31, 32]. В рамках крупного шведского исследования по изучению прогноза больных после ИМ (1995–2002 гг., 70 882 больных обоих полов в возрасте до 80 лет, 18 % из которых страдали СД) оценивались также гендерные особенности прогноза больных СД и без него. Так, выявлено, что наиболее неблагоприятный прогноз был характерен для пациентов женского пола и в возрасте до 65 лет [33]. Вместе с тем Iribarren C и соавторы (2001) сообщают, что риск развития ХСН напротив — имел мощную связь с гипергликемией у лиц мужского пола. Preis S и соавторы (2009) провели анализ причин смерти (общая смертность, сердечнососудистая и смерть по внесердечным причинам) больных, включенных в «ранний» (930 случаев) и «поздний» (773 случая) этапы Фремингемского исследования. Выявляя достоверное снижение общей смертности с течением времени, практически двукратное превышение риска ее развития у больных с СД по сравнению с лицами без диабета, авторы не отметили связи между частотой летальных исходов и полом [34]. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии среди исследователей единодушного мнения о значимости пола в прогнозе больных ССЗ и СД.

Таким образом, сказанное, демонстрируя актуальность раскрываемой проблемы, сохраняет ряд вопросов, касающихся клинической распространенности СД среди больных с ССЗ, течения отдельных нозологических форм (стабильная и нестабильная ИБС, ИМ, ХСН) на фоне гипергликемии, особенностей прогноза больных ССЗ, сопряженных с диабетом,

в том числе во взаимосвязи с полом. Малоизученными остаются также проблема нарушений ритма сердца у больных СД, а также влияние тактики терапии, в том числе контроля гликемии на качество и продолжительность жизни больных с коморбидными состояниями, что требует дальнейших исследований.

### Список литературы

1. *Колчин Ю.Н., Карпенко А.И., Безуглова С.В.* Гипергликемия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Внутренняя медицина.* 2007; 2 (2): 42–48.
2. *Мамедов М.Н.* Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. М.: Медиа-пресс, 2012.
3. *Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al.* Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007; 115:114–126.
4. *Caroline SF, Sean C, Paul DS et al.* Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 115:1544–1550.
5. *Wei M, Gaskill S, Haffner S et al.* Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:1167–1172.
6. *Huxley R, Barzi F, Woodward M.* Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006; 332:73–78.
7. *Elizabeth S, Mariana L, Yuan Chen et al.* Diabetes, Pre-Diabetes and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation.* 2014; 16 (130): 1374–83.
8. *Prakash D., Kosiborod M., Barrett E.* Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2008; 117:1610–1619.
9. VALIANT study group Newly Diagnosed and Previously Known Diabetes Mellitus and 1-Year Outcomes of Acute Myocardial Infarction: The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Circulation.* 2004; 110:1572–1578.

10. *Davis TE, Coleman RL, Holman RR et al.* Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2013; 127:980–987.

11. *Berger AK, Breall JA, Gersh BJ et al.* Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project). *Am J Cardiol.* 2001; 87 (3): 272–277.

12. *Birkhead J, Weston C, Timmis A.* The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008–2012. *European Heart Journal.* Published online before print. September 8, 2014, doi:10.1177/2048872614549733

13. *Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT.* Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2013; 2 (4): 306–313.

14. *Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB et al.* Risk factors for type 2 diabetes mellitus preceded by  $\beta$ -cell dysfunction, insulin resistance, or both in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177 (12): 1418–29.

15. *Popov D.* Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration, and potential clinical outcomes. *Int Jour of Diab Mellitus.* 2010; 2:189–195.

16. *Lamekes BA, Hermanides J, Devries JH et al.* Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010; 8:1663–1669.

17. *Song P, Wu Y, Xu J et al.* Reactive Nitrogen Species Induced by Hyperglycemia Suppresses Akt Signaling and Triggers Apoptosis by Upregulating Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10) in an LKB1-Dependent Manner. *Circulation.* 2007; 116:1585–1595.

18. *Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A et al.* Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart.* 2009; 95:721–727.

19. *Дудинская Е. Н., Качева О.Н.* Гипогликемия: управление рисками при сахарном диабете. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013; 1:89–98

20. *Строгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И.* Нарушения ритма и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2005; 11:46–49.

21. *Yakubovich N, Gerstein HC.* Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes. The Role of Hypoglycemia. *Circulation.* 2011; 123:342–348.

22. *Gill GV, Woodward A, Casson IF et al.* Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the «dead in bed» syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009; 52:42–45.

23. *Rana O, Byrne CD, Kerr D et al.* Acute Hypoglycemia Decreases Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and in Healthy Humans. *Circulation.* 2011; 124:1548–1556

24. *Аникин В.В., Савин В.В.* Особенности проявления аритмий при стенокардии, сочетающейся с сахарным диабетом второго типа. Проблемы эндокринологии. 1999; 12:24–27.

25. *Tzamaloukas AH, Ing TS, Siamopoulos KC et al.* Body fluid abnormalities in severe hyperglycemia in patients on chronic dialysis: theoretical analysis. *J Diabetes Complications.* 2007; 21 (6): 374–80.

26. *Perkiomaki Juha, Olli-Pekka Piira, Samuli Lepojarvi et al.* Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Circulation.* 2012; 126:A11036.

27. *Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM et al.* Sudden Death, Impaired Glucose Tolerance, and Diabetes in Japanese American Men. *Circulation.* 1995; 91:2591–2595

28. *Tomas JB, May HT, Bair TL.* Atrial Fibrillation is Associated with Long-Term Incidence of Diabetes. *Circulation.* 2012; 126:A13713.

29. *Morrow J.P., Katchman A., Ni-Huiping Son et al.* Mice With Cardiac Overexpression of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor  $\gamma$  Have Impaired Repolarization and Spontaneous Fatal Ventricular Arrhythmias. *Circulation.* 2011; 124:2812–2821.

30. *Liana DG, Yiqing S, Ronald JE. et al.* Prevalence of Ventricular Premature Beats Decreases With Serum Magnesium in Adults with Type 2 Diabetes. *Circulation.* 2012; 125:AP120.

31. *Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS et al.* Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia.* 2008; 51 (9): 1639–45.

32. *Stiles MC, Seaquist ER, Yale JF et al.* Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J Diabetes Complications.* 2012; 26 (2): 118–22.

33. *Norhammar A, Stenestrand U, Wallentin L.* Acute coronary syndromes: Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart.* 2008; 94:1565–1570.

34. *Preis SR, Hwang S, Coady S et al.* Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Women and Men With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009; 119:1728–1735

## Глава IV.

# **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРОГНОЗ**

ХСН характеризуется как один из самых тяжелых синдромов, являющийся неминуемым финалом практически всех ССЗ. За последние десятилетия в соответствии с ростом знаний в области патофизиологии ХСН было предложено несколько ее определений (Braunwald E, 1977; Denolin H, 1983; Poole-Wilson PA, 1989). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН она определяется как *«патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца»* [1]. Преимуществом данного определения является то, что ХСН можно также рассматривать как отдельную нозологическую единицу, а не только в качестве синдрома, осложняющего течение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исходя из приведенного определения, комитет ВНОК и Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) в 2006 году предложили собственную — на наш взгляд, более полную формулировку СН, согласно которой она *представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки и т. д.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое и при нагрузке*

*и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [2].* В данном определении также сделан акцент на то, что ХСН не является результатом только лишь систолической дисфункции, как стереотипно считалось ранее. К тому же отмечено, что нейрогуморальная теория патогенеза ХСН рассматривается в качестве основной. В последних Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), утвержденных в 2013 году, понятие «сердечная недостаточность» определена как *нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца [3].*

### **Эпидемиология ХСН**

ХСН во все времена характеризовалась высокой распространенностью, оставаясь в ряду основных проблем здравоохранения. Обобщенные данные эпидемиологических исследований показывают, что около 2 % населения земного шара страдают ХСН с преобладанием риска >10 % среди пациентов в возрасте старше 70 лет, а заболеваемость ею составляет 5–10 случаев на 1000 человек ежегодно [4]. Согласно данным Американской ассоциации сердца, ежегодно регистрируются более 550 тыс. новых случаев заболевания, а количество больных с клиническими признаками ХСН в США составляют более 5 млн человек [5]. ЕОК сообщает, что по меньшей мере около 28 млн жителей «большой Европы» страдают ХСН, а показатель летальности превышает таковой вследствие онкологической патологии [6]. Крупнейшими исследованиями по изучению распространенности ХСН, проведенных в нашей стране, являются ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ).



Результаты показали, что в РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составила 7 % случаев (7,9 млн человек). При этом клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имела место у 4,5 % населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1 % случаев (2,4 млн человек). Также отмечено, что среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин в возрастных группах до 60 лет [7, 8]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в имеющие кардиологические отделения стационары почти каждого второго больного (49 %), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92 % госпитализированных в такие стационары [9]. В РФ среди всех больных, госпитализированных в стационары с ССЗ, ХСН (по Фреммингемским критериям) стала основной причиной госпитализации у 16,8 % пациентов [10]. Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) (88 % случаев) и ИБС (59 % случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие среди них низкой распространенности перенесенного острого ИМ (13,3 % случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [11]. В то же время результаты эпидемиологических исследований, приведенных в Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению СН, свидетельствуют о том, что в 2/3 случаев ХСН напротив — являлась следствием ИБС [12]. По результатам популяционного исследования, проведенного в США, у 56 % лиц старше 45 лет выявлен риск развития ХСН либо бессимптомная дисфункция ЛЖ (стадии А и В ХСН, согласно критериям Американской Ассоциации сердца) [13]. В качестве основных состояний, приводящих к развитию ХСН среди американской популяции, также приводится АГ в сочетании с ИБС или без нее [14]. В то же время частота развития ХСН у больных, перенесших ИМ за период наблюдения с 1998 г по 2010 гг., составила 14–16 % [15]. В РФ можно отметить еще три важных причины развития ХСН: хроническую обструктивную болезнь легких — 13 % случаев, СД — 11,9 % случаев и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 10,3 % случаев. Наличие

большого количества факторов риска становится базисом для формирования СН в возрастных группах до 60 лет с достоверно более плохим прогнозом жизни больных в последующие десятилетия [11]. Различия в этиологической характеристике больных ХСН в различных исследованиях, по-видимому, объясняется высокой частотой сочетания таких заболеваний, как ИБС, АГ и СД. Необходимо отметить, что в результатах приводимых исследований отражаются в основном цифры распространенности систолической СН, так как клинические симптомы для постановки диагноза ХСН оценивались на фоне исключительно систолической дисфункции ЛЖ. Однако клинические признаки ХСН могут иметь место и в случае сохранной/нормальной сократительной способности ЛЖ. В этом случае говорят о СН с сохранной систолической функцией (СН-ССФ) или диастолической СН. В исследовании Euro Heart Survey, проводившемся в 14 странах Европы, включая РФ, впервые особое внимание было уделено появлению большого числа пациентов с ХСН и нормальной (ФВ>50 %) систолической функцией сердца [9]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8 % пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ >50 %) [10]. Анализ крупных исследований в странах ЕС показал, что распространенность СН-ССФ составляла от 40 % до 71 % (в среднем 54 %) [16]. Подобная тенденция прослеживается и в США, где, по данным ряда исследований, продемонстрировано постоянное увеличение числа таких больных [17]. Патофизиология СН-ССФ ЛЖ, вероятно, гетерогенна. Более чем в 90 % случаев, особенно в старших возрастных группах, где высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда, с АГ и гипертрофией ЛЖ, СД, СН-ССФ ЛЖ может быть обусловлена собственно диастолической дисфункцией [18], но у отдельных пациентов также может быть связана с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла. Наличие у больного СН-ССФ ЛЖ подтвержденных объективными методами диастолических расстройств позволяет говорить о нем, как о больном с диастолической СН.

## Классификация ХСН

Касаясь вопросов классификации сердечной недостаточности, стоит отметить, что она является более унифицированной и подвергалась минимальным пересмотрам по сравнению с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, на сегодняшний день достаточно широко используется классификация ХСН согласно функциональным классам, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией сердца еще в 1964 году (табл. 7). Именно на основании этой классификации отбирались больные в большинстве крупных международных исследований. Данная классификация основывается на описании выраженности симптомов заболевания. При этом она также удобна для оценки динамики состояния больных на фоне терапии.

Таблица 7

### Классификация ХСН по НУНА, 1964 г.

| Функциональные классы ХСН |  |
|---------------------------|--|
| <b>I</b>                  | Физическая активность (ФА) не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения                             |
| <b>II</b>                 | Незначительное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение        |
| <b>III</b>                | Выраженное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение   |
| <b>IV</b>                 | Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта. Симптомы в покое. Попытка какой либо ФА усиливают ощущения дискомфорта. |

В постсоветском пространстве врачи терапевты и кардиологи с успехом пользуются еще более «старой» классификацией, предложенной В.Х. Стражеско и Н.Д. Василенко в 1935 году (табл. 8). Особенностью данной классификации является оценка состояния, основанная на тяжести гемодинамических нарушений. А выделение стадий подчеркивает непрерывное прогрессирование заболевания с течением времени.

Таблица 8

### Классификация хронической недостаточности кровообращения (В.Х. Стражеско, Н.Д. Василенко, 1935 г.)

| Стадии недостаточности кровообращения |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>I</b>                              | Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН.   |
| <b>IIА</b>                            | Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выражены умеренно.                                   |
| <b>IIБ</b>                            | Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения.  |
| <b>III</b>                            | Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, мозга и т.д.). |

Эксперты ЕОК в очередных Рекомендациях по диагностике и лечению ХСН от 2008 года предложили классификацию, которая бы характеризовала выраженность симптомов по известной классификации NYHA и стадию заболевания (табл. 9).

Таблица 9

### Классификация ХСН согласно Рекомендациям ЕОК, 2008 г.

| Стадии СН согл. АСС/АНА  |  | ФК СН по NYHA  |   |
|--|--|--|---|
| Степень СН в зависимости от выраженности органического поражения сердечной мышцы |  | Тяжесть СН в зависимости от симптоматики и физической активности |   |
| <b>A</b>   | Высокий риск развития СН. Нет документированных органических и функциональных отклонений; признаков и симптомов СН | <b>I</b>   | Физическая активность (ФА) не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения                      |
| <b>B</b>   | Развившаяся органическая патология ССС с высоким риском развития СН, но без развития её симптоматики               | <b>II</b>  | Незначительное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение |

|          |   |            |   |
|----------|---|------------|---|
| <b>С</b> | Клинически выраженная СН с предшествующей органической патологией ССС                                 | <b>III</b> | Выраженное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение  |
| <b>D</b> | Прогрессирование патологии ССС и симптоматики СН, несмотря на полноценные терапевтические мероприятия | <b>IV</b>  | Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта. Симптомы в покое. Попытка какой либо ФА усиливают ощущения дискомфорта |

Однако одним из ограничений данной классификации является тот факт, что для оценки стадии ХСН необходимо документировать степень органического поражения сердца — в том числе инструментально, что не вполне осуществимо в некоторых звеньях медицинской помощи.

На сегодняшний день в нашей стране рекомендуется пользоваться классификацией, предложенной ОССН и утвержденной Российским съездом кардиологов в 2003 году, которая предусматривает объединение классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско–Василенко) и ФК (по NYHA) (табл. 10). Выставление в диагнозе не только стадии, но и ФК позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадийность болезни (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки). С другой стороны, как было сказано выше, данная классификация позволяет оценивать состояние пациента в динамике — например, на фоне терапии.

*Таблица 10*  
**Классификация ХСН (ОССН/ВНОК, 2003 г.)**

| Стадии ХСН |  | Функциональные классы Х СН |  |
|------------|--|----------------------------|--|
| <b>I</b>   | Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. | <b>I</b>                   | Физическая активность (ФА) не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения |

*Окончание таблицы 10*

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| IIА | Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выражены умеренно.                                   | II  | Незначительное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение        |
| IIБ | Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения.  | III | Выраженное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение   |
| III | Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, мозга и т. д.) | IV  | Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта. Симптомы в покое. Попытка какой либо ФА усиливают ощущения дискомфорта. |

**Прогноз ХСН**

Несмотря на впечатляющие достижения современной кардиологии и фармакологии, прогноз больных, страдающих ХСН, при сохраняющихся высоких показателях смертности остается достаточно неблагоприятным. Так, годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов — 10,3). При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12 % (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), то есть за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН [19]. В Европе ХСН является прямой или косвенной причиной до 70 % всех госпитализаций больных старше 70 лет. При этом ежегодно госпитализируется 20–30 % больных с ХСН. Из них примерно 1/3 нуждается в повторной госпитализации в течение 6–12 мес. [20]. Согласно результатам крупного 23-летнего популяционного исследования, частота госпитализаций по причине ХСН составляла 12,5 %, а смертность после ее установления возрастала в 8 раз [21]. Согласно данным статистического комитета Американской ассоциации сердца, в 2006 году

зарегистрировано 282 754 случаев смерти по причине ХСН. При этом частота 1-летней смертности достигала 20 %, а 5-летней — 54 % и 40 % соответственно среди мужчин и женщин [22]. Однако рассматривать показатель смертности больных ХСН в плоскости цифр, полученных в популяционных исследованиях, не совсем правильно. Уже давно доказано, что прогноз больных ХСН зависит от ряда факторов или предикторов, в связи с чем и разнятся результаты различных исследований. К числу таковых относятся пол больных, этиология ХСН, коморбидный фон, состояние системной и внутрисердечной гемодинамик, приверженность терапии и даже влияние сезонности климата [23].

### Список литературы

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: update 2005. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 /doi 10.1093/euroheartj/ehi205
2. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2006; 2 (8): 1–35
3. Национальные Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7): 379–472
4. *Mosterd A, Hoes AW*. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93:1137–1146
5. *Schocken DD et al*. Prevention of Heart Failure. AHA Scientific Statement. *Circulation*. 2008; 117:2544–2565
6. Практические сведения о сердечной недостаточности для пациентов, их семей и ухаживающего персонала. Available from: <http://www.heartfailurematters.org/ru/Pages/index.aspx>
7. *Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др.* Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (1): 112–115
8. *Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др.* Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской

части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (3): 3–7

9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003; 24 (5): 442–463

10. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–171

11. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007; 6 (3): 1–6

12. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33 (14): 1787–1847

13. Ammar KA, Jacobsen SJ, Douglas WM et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community. Circulation. 2007; 115:1563–1570

14. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Circulation. 2005; 112:e154–e235

15. Chen J, Fu-Chi Hsieh A, Dharmarajan K et al. National Trends in Heart Failure Hospitalization After Acute Myocardial Infarction for Medicare Beneficiaries 1998–2010. Circulation 2013; 128:2577–2584

16. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011; 13:18–28

17. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355 (3): 251–259

18. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104 (7): 779–782

19. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2001



20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J Med.* 2000; 342:145–53

21. *Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al.* Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med.* 2001; 249:253–261

22. *Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121:e46–e215

23. *Boulay F, Berthier F, Sisterone O et al.* Seasonal Variation in Chronic Heart Failure Hospitalizations and Mortality in France. *Circulation.* 1999; 100:280–286



Глава V.

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У БОЛЬНЫХ  
С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:  
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

СД достаточно часто приводит к развитию ХСН, как сопряженно с АГ и ИБС, так и в результате непосредственного влияния на функцию и морфологию сердца [1]. Согласно данным ОССН, среди этиологических факторов ХСН СД 2 типа делит 3–4-е место наряду с хронической обструктивной болезнью легких [2]. В ряде исследований СД выделяется в качестве основного независимого фактора риска развития ХСН. Во Фремингемском исследовании относительный риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (в возрасте 45–74 года) оказался в 2 раза выше у мужчин, и в 6 — у женщин по сравнению с лицами без диабета [3]. По результатам другого крупного популяционного исследования, показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз — у мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляет от 10 % до 22 %, что в 4 раза превышает встречаемость первой в общей популяции [4]. При этом данный показатель имеет тенденцию к увеличению с возрастом [5]. Высокая частота встречаемости ХСН у больных с СД была также подтверждена в известном эпидемиологическом исследовании NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) [6]. Было показано, что СД является независимым предиктором развития ХСН (ОР 1,85 (95 % ДИ 1,51–2,28)) сравнительно респондентов без диабета. Результаты

исследования, проведенного в Дании Winter B и соавторами (2012) с включением 581 пациента с СД (старше 60 лет) показали, что у 28 % из них уже имела место не диагностированная ранее ХСН (ДИ 24–31 %); у 5 % — со сниженной, и 23 % — с сохранной ФВ ЛЖ [7]. При этом распространенность ХСН значимо увеличивалась с возрастом, а диастолическая ХСН оказалась более характерна для лиц женского пола, что подчеркивает важность поиска симптомов и признаков дисфункции миокарда у пациентов с СД, заключают авторы. Мета-анализ 21 исследования, проведенных по 2014 год с общим количеством больных более 1,1 млн человек, показал, что сочетание СД 2 типа с ИБС, АГ и заболеваниями периферических сосудов служил достоверным фактором риска развития в последующем ХСН [8]. В результатах опубликованного в 2012 году исследования, в которое было включено 210 больных ИМ, показано, что гипергликемия, возникающая в первые 24 часа заболевания, ассоциируется с развитием дисфункции левого желудочка, что является мощным предиктором худшего длительного прогноза за счет развития тяжелой сердечной недостаточности. Многофакторный анализ показал, что гипергликемия в первые 24 часа заболевания является независимым фактором риска развития дисфункции левого желудочка и, соответственно, сердечной недостаточности и неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ [9]. Интересными представляются результаты исследования, где также показано влияние гипергликемии на развитие ХСН. Анализировались данные 20 810 пациентов без установленного СД, у которых определяли тощачковые значения гликемии. Так, в последующем у 916 из них развивалась СН. С помощью модели пропорциональных рисков Кокса и анализа выживаемости Каплан-Мейера было выявлено достоверное увеличение риска развития СН у лиц с повышенными значениями утренней гликемии даже в отсутствие СД [10]. Помимо непосредственно гипергликемии выделены и другие независимые факторы риска развития ХСН у больных СД. К ним относятся: повышенный индекс массы тела, возраст, сопутствующая ИБС, ретинопатии, нефропатии и использование инсулина. В качестве других предикторов развития и прогрессирования ХСН у пациентов с СД

рассматриваются: нефропатия, протеинурия и альбуминурия, а также длительность течения диабета [11]. Bertoni AJ и соавторы (2012) оценивали глобальную сократимость ЛЖ с помощью МРТ у 4998 больных 45–84 лет без клинических признаков ИБС. 13 % пациентов имели нарушенную толерантность к глюкозе, 12 % — СД. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием СД и снижением фракции укорочения ЛЖ, в последующем в 96 случаях развивалась ХСН, на основании чего авторы предлагают в качестве предиктора развития диабетической кардиомиопатии рассматривать именно фракцию укорочения, нежели фракцию выброса и массу миокарда ЛЖ [5].

Впечатляющие результаты получены в крупном исследовании, где изучалась взаимосвязь контроля гипергликемии и развития ХСН у больных СД. Регистр стартовал в 1994 году с включением 48 858 больных СД (преимущественно 2 типа) обоих полов старше 19 лет без известного анамнеза ХСН. Первичными конечными точками исследования явились случаи госпитализации по причине СН, а также смерти по всем и ХСН причинам. После проведения анализа с поправкой на ряд факторов, в том числе возраст, пол, гипертонию, ожирение, прием алкоголя, иАПФ и бета-адреноблокаторов (БАБ), а также случаи интрамурального ИМ, выявлено, что прирост концентрации HbA1c на каждые 1 % способствовал увеличению риска ХСН на 8 %. А уровни HbA1c $\geq$ 10 относительно значений HbA1c $<$ 7 характеризовались увеличением риска развития ХСН в 1,56 раз [12]. В рамках исследования RELAX изучалась клиничко-функциональная характеристика больных ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ (СН-ССФ). Соотношение больных с и без СД составило 93 и 123 % соответственно. Показано, что больные СД характеризовались сравнительно низким индексом пикового потребления кислорода и дистанцией теста 6-минутной ходьбы, сопровождавшихся превалированием количеством госпитализаций по сердечно-сосудистым и ренальным причинам. Выявлены межгрупповые различия также в гуморальных показателях. Так, у больных с СН-ССФ и СД концентрация цистатина С, С-реактивного протеина и галектина-3, являющихся маркерами оксидативного стресса, оказалась достоверно выше сравнительно больных без диабета.

Полученные результаты демонстрируют вклад СД в развитие и течение хронической СН-ССФ [13].

С патогенетической точки зрения, в качестве основных причин развития ХСН у больных СД можно рассматривать 2 механизма. Первый — потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда. Влияние гиперлипидемии на атерогенез связано с модификацией ЛПНП конечными продуктами гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, повышением агрегации тромбоцитов, синтезом ЛПНП. Поражение непосредственно миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [5, 14]. В качестве второго механизма развития ХСН у больных с СД рассматривается непосредственное поражение мышцы сердца в результате длительной гипергликемии (развитие т.н. диабетической кардиомиопатии). На начальных стадиях данное состояние характеризуется снижением эластичности миокарда ЛЖ, что приводит к нарушению диастолы [15]. Диабетическая кардиомиопатия может рассматриваться как совокупность нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехоламинемии [16]. Однако необходимо помнить, что диастолическая дисфункция ЛЖ также характерна для АГ, часто сопутствующей СД 2 типа. Патогенетические механизмы включают накопление продуктов гликозилирования, синтез коллагена и развитие интерстициального фиброза, что приводит к нарушению гомеостаза кальция и рецепции инсулина [17, 18]. Эти процессы провоцируют миокардиальную контрактуру с нарушением расслабления ЛЖ и возникновением ригидности сердечной мышцы. В последующем она может привести к ишемии и некрозу. Нарушение обмена кальция также способствует обкрадыванию пула АТФ, который мог быть использован в процессе сердечного сокращения, а также — в активации фосфолипаз, разрушающих клеточные мембраны [19]. В последующем прогрессивное увеличение конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции в систолическую

недостаточность ЛЖ с развитием классической картины ХСН. На экспериментальных моделях диабетической кардиоимопатии у животных показано, что изменения транспорта кальция и контрактильных белков кардиомиоцитов способствовали субклиническому нарушению как систолической, так и диастолических функций ЛЖ. Согласно результатам исследования From A и соавторов (2010) распространенность диабетической кардиоимопатии среди лиц с СД составила 1,1 %. Смертность данной категории больных, составляя 20 % в течение  $9,5 \pm 1,5$  лет наблюдения, оказалась сопоставимой с группой больных СД и сопутствующей АГ/ИБС [20]. Ввиду частого сочетания СД, АГ и ИБС остается спорным, в каких случаях диастолическая дисфункция напрямую обусловлена гликометаболическим расстройством, а в каких — совместным действием всех этих заболеваний. С клинической точки зрения, данный факт обосновывает необходимость профилактики развития ХСН у больных СД путем терапии, в том числе коморбидных состояний.

СД ввиду развития микро- и макрососудистых осложнений в значительной степени влияет на прогноз ХСН, что подтверждается результатами ряда исследований. Сравнительно недавно были опубликованы результаты крупного шведского регистра госпитальных выписок и случаев смерти. Приведены данные по 404 480 пациентам, госпитализированным по причине ХСН с 1987 по 2004 гг., 73 153 (18 %) из которых страдали СД. Показатель 3-летней смертности у больных ХСН и СД оказался на 28 % выше. При этом данный параметр для мужчин с СД и младше 65 лет оказался практически вдвое меньше сравнительно больных старше 65 лет [4]. В исследовании DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril study) сочетание ХСН и СД 2 типа характеризовалось 12-кратным увеличением смертности в течение года по сравнению с больными СД, но без признаков ХСН (36 % против 3 %) [21]. При этом декомпенсация ХСН явилась основной причиной повторных госпитализаций больных с СД. Вместе с тем 3-летнее когортное исследование, проведенное в США с включением 50 532 больных, не выявило достоверной взаимосвязи между значениями гликемии при

поступлении и прогнозом больных ХСН [22]. В исследовании BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) наличие СД независимо коррелировало с увеличением смертности больных ишемической кардиомиопатией (ОР 1,33,  $p < 0.001$ ) [23]. Однако у больных с неишемическим генезом ХСН данная взаимосвязь отмечена не была (ОР 0,98,  $p = 0,89$ ). Аналогичные результаты получены по результатам субанализа исследования по изучению эффективности эналаприла при ХСН SOLVD, где СД также выделен в качестве независимого предиктора смертности больных ХСН ишемического генеза с ФВ ЛЖ 35 % и менее [24].

Из настоящего обзора очевидно, что частота сопряженного течения ХСН и СД достаточно велика. При этом сама ХСН может рассматриваться как причина, так и осложнение СД. Но в любом случае клиническое течение и прогноз данных состояний, имея свои особенности, требует более серьезного комплексного подхода в лечении.

### Список литературы

1. *Литяева Т.Ю.* Лечение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в клинической практике. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 4:119–122
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность, 2010; 11 (1): 3–62
3. *Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S.* The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 53:45–51
4. *Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G et al.* Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation.* 2012; 125:AP208
5. *Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al.* Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:699–703
6. *He J, Ogden LG, Bazzano LA et al.* Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANESI epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001; 161:996–1002



7. *Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ et al.* High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55:2154–2162

8. *Ying Wang, Tomoko Negishi, Kazuaki Negishi et al.* Clinical Prediction of Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus in 507,637 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Circulation*. 2014; 130: A17157

9. *Perkiomaki Juha, Olli-Pekka Piira, Samuli Lepojarvi et al.* Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Circulation*. 2012; 126:A11036.

10. *Nielson C, Lange T.* Blood Glucose and Heart Failure in Nondiabetic Patients. *Diabetes Care* March. 2005; 28:3607–611

11. *Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al.* Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*. 2003; 26:855–860

12. *Iribarren C, Karter AJ, Go AS. et al.* Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation*. 2001; 103:2668–2673.

13. *Lindman BR, McNulty S, Fuentes L et al.* Clinical, Physiologic, and Functional Characterization of Patients With Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Data From the Heart Failure Network RELAX Study. *Circulation*. 2013; 128:A11961.

14. *Boudina S, Abel ED.* Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11 (1): 31–39.

15. *Jarnert C, Melcher A, Caidahl K et al.* Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10:1080–1087

16. *Bell DS.* Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995; 18:708–714

17. *JE, Palmieri V, Roman MJ et al.* The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1943–1949.

18. *Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiog*. 2009; 10:165–193

19. *Сенаторова А.С. и соавт.* Сахарный диабет:

20. От ребенка до взрослого. Харьков: Изд-во ХНМУ, 2009. 259 с.

21. Aaron M From, Joshua Slusser, Douglas W Mahoney et al. The Prevalence and Outcome of DiabeticCardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 122:A17935

22. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*. 2003; 26:855–860

23. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation*. 2009;119: 1899–1907

24. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:914–922

25. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003; 107:1291–1296

Глава VI.  
**ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**  
(клинический осмотр, инструментальная  
и лабораторная диагностика)

Как правило диагностика ХСН не представляет особых затруднений в случаях, когда пациенты обращаются в состоянии декомпенсации. На начальных же стадиях заболевания диагностика сердечной недостаточности несколько затруднительна — в связи с полиморфностью клинической картины и часто встречающимися сопутствующими заболеваниями. Основные клинические симптомы ХСН обусловлены застоем по малому и/или большому кругам кровообращения, а в более поздних стадиях присоединяются и признаки вторичных поражений органов и их систем. Стоит отметить, что эти симптомы обладают довольно низкой специфичностью, и только их анализ в совокупности с данными анамнеза (обязательно наличие факта заболевания сердца) и инструментальных исследований позволить верифицировать наличие СН.

Типичными симптомами при ХСН являются: одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плохая переносимость физической нагрузки, утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки, отек лодыжек [1].

## Одышка

Несмотря на то, что одышка относится к наиболее частым симптомам СН, этот симптом встречается и при других заболеваниях — особенно часто у больных с заболеваниями легких, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, из-за чего данный симптом обладает умеренной чувствительностью и низкой специфичностью (табл. 11) [2].

Таблица 11

### Чувствительность и специфичность одышки для установления диагноза СН

| Клинические проявления        | Чувствительность (%) | Специфичность (%) |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|
| Одышка                        | 66                   | 52                |
| Ортопноэ                      | 21                   | 81                |
| Пароксизмальная ночная одышка | 33                   | 76                |

**Ортопноэ** — считается более специфичным симптомом СН, но имеет низкую чувствительность. Появление пароксизмальной ночной одышки объясняют повышенное давление наполнения ЛЖ (вследствие перераспределения жидкости в организме в ночное время, а также увеличение реабсорбции в почках), что повышает специфичность и прогностическую ценность этого симптома [3]. Результаты международного многоцентрового исследования Breathing Not Properly Study, включавшего 1586 человек, обратившихся по поводу внезапно развившейся одышки, свидетельствовали о том, что выявление концентрации МНУП выше 100 нг/мл и ФВ ЛЖ менее 50 % имели достаточно высокую чувствительность и специфичность для выявления СН (специфичность методов достигла 89 и 70 %, а чувствительность 73 и 77 % соответственно) [4]. При сочетанном использовании двух этих методов с клиническими и рентгенологическими данными число таких больных увеличивалось до 97,3 % случаев. Результаты этого исследования свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к установлению диагноза

СН у больных, обратившихся с впервые возникшей или внезапно усилившейся одышкой.

### **Повышенная утомляемость**

Наряду с одышкой часто предъявляемой жалобой является утомление или повышенная утомляемость. По данным исследования IMPROVEMENT (2000), частота встречаемости этого симптома у больных ХСН составляет 94,3 % [5]. Основной причиной данного симптома рассматривается наличие при ХСН широкого диапазона вторичных структурных и периферических изменений. Были описаны нарушения в периферическом кровотоке, эндотелиальной функции (легочной функции и скелетных мышцах), и эти изменения тесно связаны со снижением толерантности к нагрузке [6]. Большое значение придавалось влиянию сердечной кахексии, появляющейся на поздних стадиях заболевания. Было показано, что изменения мышц начинаются гораздо раньше, с начальных стадий и усугубляются с дальнейшим течением ХСН [7]. Полагают, что атрофия скелетных мышц вследствие длительного ограничения нагрузок и сниженного кровотока является главным и универсальным компонентом, ведущим к снижению толерантности и повышению утомляемости. В мышечной ткани уменьшается плотность капилляров, увеличивается количество интерстициальной ткани, а также толщина слоя коллагена между мышечным волокном и капиллезом [8]. В связи с этим начинает меняться метаболизм мышц, включая раннее переключение на анаэробный путь окисления, быстрое истощение высоких энергетических фосфатов и ранний внутримышечный ацидоз вследствие уменьшения размера митохондрий и количества митохондриальных ферментов, а также дефектов в них. Наряду с этим происходит и морфологическая перестройка мышечной ткани. Доказано увеличение количества мышечных волокон 2 типа, которые производят больше лактата при более низких рабочих нагрузках и таким образом устают быстрее, чем волокна 1 типа.

### Синдром сердечной кахексии

Сердечной кахексией называется прогрессирующее уменьшение массы тела, обусловленное потерей как жировой, так и мышечной массы. Верификация состояния основывается на следующих критериях: документированной непреднамеренной потери массы тела на 5 и более килограммов или более чем на 7,5 % от исходной (вес без отеков, т. е. вес пациента в компенсированном состоянии) массы тела за 6 месяцев при исходном индексе массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м<sup>2</sup> [9]. Развитие кахексии как правило свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (в первую очередь РААС), задействованных в прогрессировании декомпенсации и неадекватном росте активности цитокинов (прежде всего ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и др.). По результатам исследования Абдуллаева Т.А. и соавторов (2009), частота развития данного синдрома, соответствующего вышесказанным критериям, среди больных с умеренной и тяжелой ХСН достигала 18,2 % [10]. В многоцентровых рандомизированных исследованиях было доказано, что снижение веса при ХСН приводит к достоверному увеличению количества госпитализаций, смертельных исходов (смертность пациентов с СК составляет 50 % за 8 месяцев). Так, по данным исследования SOLVD, снижение массы тела на 6 % у пациентов с ХСН является мощным предиктором, отрицательно влияющим на выживаемость наряду с такими факторами, как возраст, пол, ФВЛЖ, ФК по NYHA [11].

Для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни неоднократно делались попытки создания шкал балльной оценки тяжести СН. С этой целью была предложена российская шкала оценки клинического состояния — ШОКС, подтвердившая свою эффективность в ряде российских многоцентровых исследований [12]. В модификации В.Ю. Мареева она выглядит следующим образом (табл. 12).

Во время осмотра больного врач задает вопросы и проводит физикальное обследование соответственно пунктам 1–10. В карте отмечается число баллов соответственно ответу или результату исследования, которые в итоге суммируются. Всего

максимально больной может набрать 20 баллов (критическая ХСН), при этом 0 баллов — полное отсутствие ХСН. Результат может быть представлен как в баллах, так и в процентах от максимума. Результат легко подвергается математической обработке. Преимуществом данной шкалы является то, что она основана лишь на данных анамнеза и клинического осмотра и не требует обязательного инструментального обследования.

Таблица 12

### Шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС)

| Симптомы                                  | Баллы  |
|---|--|
| 1. Одышка                                 | Нет — 0; При нагрузке — 1; В покое — 2   |
| 2. Вес                                    | Не увеличился — 0; Увеличился — 1  |
| 3. Перебои в работе сердца                | Нет — 0; Есть — 1  |
| 4. Положение в постели                    | Горизонтально — 0;<br>С приподнятым головным концом (2+ подушки) — 1;<br>Плюс просыпается от удушья — 2;<br>Сидя — 3 |
| 5. Набухшие шейные вены                   | Нет — 0; Лежа — 1; Стоя — 2  |
| 6. Хрипы в легких                         | Нет — 0;<br>Нижние отделы (до 1/3) — 1;<br>До лопаток — 2<br>Над всей поверхностью — 3                               |
| 7. Ритм галопа                            | Нет — 0; Есть — 1  |
| 8. Печень                                 | Не увеличена — 0; До 5 см — 1; > 5 см — 2  |
| 9. Отеки                                  | Нет-0; пастозность-1; отеки-2; анасарка-3  |
| 10. Артериальное давление (систолическое) | >120 мм рт. ст. — 0;<br>100-120 мм. рт. ст. — 1;<br><100 мм рт. ст. — 2  |
| Общая сумма баллов (максимальная)         | 20   |

### Электрокардиография

ЭКГ у больных ХСН характеризуется полиморфностью изменений, которые, не являясь специфичными, тем не менее могут отражать причину СН. Изменения эти могут

проявляться различными нарушениями ритма сердца, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, изменений полярности и появление патологических зубцов, а также морфологии конечной части желудочкового комплекса. По мнению исследователей, прогрессирующая дилатация ЛЖ приводит к перерастяжению прежде всего субэндокардиальных участков миокарда и развитию «микронекрозов», а в дальнейшем к суммации этих «микронекрозов» и развитию уже крупноочаговых повреждений миокарда, что в свою очередь приводит к нарушениям возбудимости и проводимости. Так, патологические зубцы Q могут развиваться даже в отсутствие ИМ — как результат выраженной дилатации ЛЖ и фиброза миокарда (рис. 1).



**Рис. 5.** Патологические зубцы Q у больного ХСН.

Нарушение проводимости сердца являются частыми осложнениями заболевания, регистрируемые на ЭКГ. По результатам исследования Шумакова В.И. с соавторами [13],



блокады ножек пучка Гиса регистрировались у 47,7 % больных тяжелой ХСН. По мнению D. Kass [14], измененная геометрия и дилатация сердца способствует хаотичному разобщению рано и поздноактивируемых участков миокарда, что в свою очередь усугубляет нарушение проводимости, которое уже существует в результате имеющегося фиброза, ослабляя сократимость и замедляя скорость проведения импульса.

Эти морфологические изменения могут быть причиной электрофизиологических отклонений и формирования внутрижелудочковой проводимости. БЛНПГ имеет немаловажное значение у больных ХСН как со сниженной, так и с сохранной ФВ ЛЖ. Доказана также статистически значимая взаимосвязь между ФВ ЛЖ и длительностью комплекса QRS [15]. Необходимо отметить, что величина QRS, равная или более 120 мс, используется как маркер сердечной диссинхронии, и хотя такой подход нередко подвергается критике, но именно этот параметр использовался для отбора больных в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [16].

**Эхокардиография** (ЭхоКГ) — основной метод подтверждения диагноза СН и/или дисфункции сердца. ЭхоКГ отличаются широкая доступность, быстрота выполнения исследования, неинвазивный характер и безопасность. Но самое главное — возможность получить исчерпывающую информацию об анатомии сердца (определение объемов камер сердца, их геометрии и массы), сократимости миокарда, о состоянии клапанного аппарата. Данный метод имеет большое значение при уточнении этиологии СН, современная диагностика которой немислима без ЭхоКГ. С практической точки зрения для дифференциации больных с систолической дисфункцией и с сохранной систолической функцией ЛЖ наиболее значимым ЭхоКГ показателем является ФВ ЛЖ. Обычно в качестве «точки разделения» используют следующие значения ФВ ЛЖ: <40 % — очевидно сниженная; 40–50 % — «сумеречная зона»; >50 % — очевидно сохраненная сократительная функция ЛЖ [17]. Однако необходимо отметить, что ФВ ЛЖ не является показателем сократимости ЛЖ, поскольку зависит от величины объемов полости ЛЖ, преднагрузки, постнагрузки, ритма сердца и функционирования клапанов. ФВ ЛЖ нельзя

отождествлять с величиной ударного объема. Ударный объем может поддерживаться у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ за счет дилатации ЛЖ. В то же время он может быть уменьшен у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и концентрической гипертрофией ЛЖ. ФВ также может быть сохранена (а ударный объем снижен) у пациентов со значительной митральной регургитацией. Таким образом, ФВ всегда должна интерпретироваться в клиническом контексте [18].

Как было указано выше, различают также СН с сохранной систолической функцией ЛЖ. То есть в отдельных случаях, несмотря на явные клинические признаки ХСН, систолической дисфункции по ЭхоКГ нет. Эхокардиографическими критериями отсутствия систолической дисфункции ЛЖ являются:

- ФВ ЛЖ более 45–50 %;
- Индекс КДО ЛЖ меньше 102 мл/м<sup>2</sup>;
- Систолический индекс больше 2,2 л/мин/м<sup>2</sup>.

Нередко при диастолической дисфункции ФВ остается нормальной и даже может быть повышена (более 60 %). У 70 % больных с диастолической ХСН обнаруживают эхокардиографические признаки выраженной гипертрофии ЛЖ. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяют: максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения ( $V_{\max}$  Peak E), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия ( $V_{\max}$  Peak A), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT). Следует отметить, что нормальные значения эхокардиографических показателей диастолической дисфункции ЛЖ зависят также от возраста пациента, сердечного ритма и площади тела [19].

### **Натрийуретические пептиды**

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению натрийуретических пептидов как возможных неинвазивных маркеров выявления доклинической стадии ХСН,

поскольку именно они играют ключевую роль в водно-солевом гомеостазе и регуляции АД в организме за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действий [20]. Семейство натрийуретических пептидов у человека представлено предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП), мозговым натрийуретическим пептидом (МНП), основным источником которого является миокард желудочков. В настоящее время МНП называют также натриуретическим пептидом В-типа. Наиболее информативным и прогностически ценным признан МНП и его концевой фрагмент NT-pro- BNP (brain natriuretic peptide) [21].

Основные механизмы повышения уровня МНП в плазме до конца не изучены, однако считается, что повышение уровня конечно-диастолического давления в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уровень BNP в плазме коррелирует с давлением наполнения ЛЖ, давлением в правом предсердии, средним давлением в легочной артерии, а также ЧСС и уровнем норадреналина и эндотелина [22]. Убедительные доказательства прогностической роли BNP были отмечены при анализе результатов исследования Val-HeFT. Авторы установили, что среди 4300 пациентов смертность в группе с BNP более 238 нг/мл по сравнению с теми, у кого значения BNP были ниже 41 нг/мл, была достоверно выше (32,4 и 9,7 % соответственно). Однако наиболее важные данные были получены при повторном определении уровня BNP через 4 месяца. Среди пациентов с повышением его уровня в плазме крови, составившем более 30 % от исходной, смертность составила 19,1 %, а при снижении уровня более чем на 45 %, смертность составила 13,6 % ( $p < 0,001$ ) [23].

Помимо указанных, существует целый ряд лабораторных и инструментальных методов диагностики (общеклинические и биохимические анализы крови, показатели тиреоидного статуса, гликемический профиль, рентгенография грудной клетки, стресс-ЭхоКГ, мониторирование ЭКГ по Холтеру, МРТ, коронароангиография и др.), которые, впрочем, имеют ценность для дифференциальной диагностики и уточнения генеза собственно ХСН. Российским обществом специалистов

по сердечной недостаточности предложены следующие рекомендации по диагностике ХСН, в том числе амбулаторных условиях (табл. 13) [1].

Таблица 13

**Рекомендации по диагностическим исследованиям у амбулаторных больных с подозрением на СН**

| Рекомендации  | Класс    | Уровень доказанности |
|---|----------|----------------------|
| <b>Исследования показанные всем больным</b>   |          |                      |
| Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции и ФВ ЛЖ; помогает диагностировать СН, определить дальнейший план лечения, контролировать его эффективность, оценивать прогноз  | <b>I</b> | <b>C</b>             |
| ЭКГ в 12-ти отведениях рекомендована для определения ритма сердца, ЧСС, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления иных важных нарушений. ЭКГ помогает определить дальнейший план лечения и оценить прогноз. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие систолической СН   | <b>I</b> | <b>C</b>             |
| <p>Определение биохимических показателей крови (натрия, калия, кальция, соотношения содержания мочевины в моче и крови, печеночных ферментов и билирубина, ферритина и расчет общей железосвязывающей емкости крови, расчет СКФ по содержанию креатинина в крови) и оценка функции щитовидной железы показаны в следующих случаях:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перед началом приема диуретиков, средств, подавляющих РААС, и антикоагулянтов, для контроля их безопасности</li> <li>2. Выявление устранимых причин СН (например, гипокальциемии и дисфункции щитовидной железы) и сопутствующих заболеваний (например, дефицита железа)</li> <li>3. Для определения прогноза</li> </ol> | <b>I</b> | <b>C</b>             |
| <p>Развернутый общий анализ крови рекомендован:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Для выявления анемии, которая может давать сходные с СН симптомы и клинические признаки; кроме того, анемия может провоцировать усугубление СН</li> <li>2. Для определения прогноза</li> </ol>  | <b>I</b> | <b>C</b>             |

*Окончание таблицы 13*

|   |            |          |
|---|------------|----------|
| Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано:<br>1. Для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН — ее наличие крайне маловероятно)<br>2. Для определения прогноза                        | <b>IIA</b> | <b>C</b> |
| Рентгенография грудной клетки должна быть рассмотрена для того, чтобы выявить / исключить некоторые виды заболеваний легких, например, рак (не исключает астму / ХОБЛ / альвеолит). Она также может выявить застой / отек легких и более полезна у больных с предполагаемой острой СН | <b>IIA</b> | <b>C</b> |

**Список литературы**

1. Национальные и клинические рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7): 379–472
2. Абдуллаев Т.А., Курбанов Р.Д. Дилатационная кардиомиопатия (диагностика, лечение, прогноз жизни. Ташкент, 2013; 136 с.
3. Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure: clinical features and complications. BMJ. 2000; 320 (7223): 236–239
4. Alan SM, Padma K, Richard M et al for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. N Engl J Med. 2002; 347:161–167
5. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 1999; 1 (2): 139–144
6. Кон Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при гипертонической болезни сердца и ХСН. Российский кардиологический журнал. 2005; 3:16–19
7. Kenchaiah S, Pockock SJ, Wang D et al. Body Mass Index and Prognosis in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation 2007; 116:627–636
8. Coats AJ. What causes the symptoms of heart failure? Heart. 2001, 86 (11): 574–578
9. Anker SD, Coats AJ. Cachexia in heart failure in bad for you. Eur Heart J. 1998; 19 (2): 191–193

10. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Марданов Б.У. Особенности течения дилатационной кардиомиопатии с очаговоподобными изменениями миокарда. Вестник аритмологии. 2009; 56:31–35

11. *Al Khadra AS, Salem DN, Raud WM et al.* Antiplatelet agent and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:419–425

12. *Мареев В.Ю.* Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных сердечной недостаточностью (ФАСОН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2002; 3 (1): 38–39

13. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М.* Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. 448 с.

14. *Kass D.* Ventricular remodelling: chamber dyssynchrony and effect of cardiac resynchronisation. *Eur. Heart J Suppl.* 2003; 51:154–163.

15. *Khan K, Good K, Cleland J et al.* Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur. J Heart Failure.* 2007; 9:491–501

16. *Резишвили А.Ш.* Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность. 2009; 10 (6): 349–357

17. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2010; 11 (1): 3–62

18. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2012 (перевод Российского кардиологического общества). Российский кардиологический журнал. 2012; 4 (102), приложение 3

19. *Иванов А.П., Эльгардт И.Л., Леонтьев В.А.* Клинико-инструментальная оценка миокардиального резерва у больных, перенесших инфаркт миокарда. Анализ вклада систолической, диастолической дисфункции и характера ремоделирования левого желудочка. Кардиология. 2004; 12:24–27

20. *Air J, Hammerer-Lercher A, Dusekeudorf B.* The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *ClinChemLabMed.* 2001; 39 (7): 571–588

21. *Berman A, Gibbons HJ, Rodeheffer RJ.* Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet.* 1993; 341:1105–1109

22. *Maeda K, Tsutamoto T, Wade A et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998; 135:825–83

23. *Anand I, Fisher L, Chiang Y-T et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-Heft)//*Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 1276–1281





## Глава VII.

# **ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Терапия ХСН остается наиболее изучаемой и обсуждаемой сферой современной кардиологии, так как, несмотря на достижения исследователей и фармацевтических компаний прогноз больных остается неблагоприятным, а стойкой ремиссии удается достичь лишь у относительно небольшого количества пациентов.

Весь комплекс осуществляемых лечебных мероприятий при ХСН направлен на достижение двух основных целей — продления жизни больных и улучшения качества их жизни. Для достижения данных целей применяются медикаментозные и хирургические методы лечения. К последним прибегают при неэффективности терапевтического лечения и критическом обострении ситуации. Несмотря на их большое разнообразие, уровень доказательности, эффективности и безопасности их применения как правило весьма низок и ограничивается отдельными наблюдениями и небольшими исследованиями. К тому же количество больных, нуждающихся в хирургических способах лечения, намного превышает возможности, предоставляемые современной кардиохирургией. А если учесть еще и такие немаловажные факторы, как дороговизна процедуры, ее техническая сложность, необходимость подготовленных специалистов, то на сегодняшний день медикаментозное лечение ХСН остается одним из основных

и широко применяемых методов. Современные принципы медикаментозной терапии ХСН строятся на основе «медицины доказательств». Определен ряд препаратов базисной терапии ХСН, характеризующиеся мощной доказательной базой — в том числе в отношении прогноза больных. Согласно Национальным Рекомендациям по диагностике и лечению ХСН последнего пересмотра, все лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности (табл. 14) [1].

Таблица 14

### Препараты для лечения ХСН

| Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН  |  | Улучшающие симптоматику ХСН, но не доказавшие влияния на прогноз при ХСН  |
|--|--|---|
| препараты, применяемые у всех больных  | препараты, применяемые в особых клинических ситуациях  |   |
| 1. иАПФ<br>2. Антагонисты рецепторов к Ангиотензину II (АРА II)<br>3. Бета-адреноблокаторы (БАБ)<br>4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)<br>5. Ивабрадин (при непереносимости/противопоказаниях к БАБ) | 1. Диуретики<br>2. Сердечные гликозиды<br>3. Ивабрадин (при ЧСС > 70/мин)<br>4. Омега-3 ПНЖК<br>5. Гепарин или НМГ<br>6. Оральные антикоагулянты (при фибрилляции и внутрисердечных тромбозах) | 1. Антиаритмики (III класс)<br>2. Статины<br>3. в/в железо<br>4. Аспирин<br>5. Периферические вазодилататоры<br>6. Цитопротекторы<br>7. Инотропные средства |

Четыре класса препаратов, относящихся к так называемым нейрогуморальным модуляторам (иАПФ, АРА II, БАБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов) составляют основу патогенетической терапии систолической СН, в том числе с СД. В зависимости от клинической ситуации данный набор препаратов дополняется диуретиками, сердечными гликозидами и ивабрадином (в случае непереносимости БАБ) либо ограничениях в титровании их доз [2].

## **Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II**

Ингибиторы АПФ показаны при СД 2 типа и СН, поскольку доказано их положительное влияние на течение и прогноз заболевания. В исследовании SOLVD, являющегося одним из первых исследований по изучению эффективности эналаприла при ХСН, было показано существенное снижение смертности при СД в сочетании с СН [3]. В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) изучалась эффективность и безопасность малых и высоких доз гидрофильного иАПФ — лизиноприла у больных с ХСН. Было выявлено снижение риска смерти до 14 % у больных с СД и ХСН, и на 6 % — у пациентов без СД [4]. Эффективность лизиноприла у больных с постинфарктной СН и СД также была показана в другом исследовании — GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca). Результаты показали, что ранее назначение препарата больным с СД и ИМ достоверно снижал 6-недельную смертность [5].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) было изучено влияние лизиноприла на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 2-го типа без АГ [6]. Через 2 года уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла оказался на 18,8 %, а прогрессирование диабетической ретинопатии — на 50 % ниже по сравнению с группой плацебо. Известно, что лизиноприл не метаболизируется в печени и выводится на 100 % почками в неизменном виде. Это обуславливает ограничение в его применении у больных с тяжелой ХСН и ухудшением функции почек. В этих случаях целесообразно использовать фозиноприл и спираприл, имеющие два пути выведения из организма. В исследованиях FAMIS и ФАСОН была доказана способность фозиноприла предотвращать развитие ХСН, а также уменьшать ее симптомы [1, 2].

В одном из фрагментов исследования HOPE (MICRO-HOPE) изучалась эффективность тканевого иАПФ рамиприла

при диабетической нефропатии. Среди 3577 больных, принимавших рамиприл или плацебо в течение четырех лет, наблюдалось достоверное снижение риска микрососудистых расстройств — в частности, нефропатии — на 22 %. Необходимость в проведении диализа в группе рамиприла была на 15 % ниже, чем в группе плацебо. Достоверно снизилась микроальбуминурия и протеинурия [7]. С другой стороны, применение рамиприла у больных ХСН приводил к снижению частоты развития СД на 34 % по сравнению с плацебо [8]. Целесообразность применения иАПФ у больных с инсулинорезистентностью объясняется активацией РААС на фоне гиперинсулинемии и гипергликемии, а также общими молекулярными путями передачи сигналов, используемыми инсулиновой и ренин-ангиотензиновой системами (РААС) [9].

В последних рекомендациях по диагностике и лечению ХСН ЕОК от 2012 года и отечественных — 2013 года указано, что АРА II должны применяться в качестве альтернативы иАПФ (при их непереносимости), а также в отдельных случаях совместно. Тем не менее, в определенной степени уникальные органопротективные свойства данной группы препаратов и минимальная метаболическая активность позволили Международному обществу по изучению АГ рекомендовать АРА II, наряду с иАПФ, в качестве препаратов выбора при диабетической нефропатии и ХСН, при СД 1 и СД 2 типа, цереброваскулярных заболеваниях, а также недиабетической нефропатии [10].

Препараты класса АРА II обладают рядом преимуществ по сравнению с иАПФ, важнейшими из которых являются:

- более полная блокада действия АТ II;
- одновременная стимуляция АТ II-рецепторов на фоне блокады АТ1-рецепторов, приводящая к дополнительному сосудорасширяющему эффекту;
- отсутствие стимуляции брадикинина, что позволяет избежать таких побочных реакций, свойственных иАПФ, как кашель, крапивница, аллергические отеки;
- отсутствие эффекта ускользания (т.е. ослабление их активности) при длительном (практически постоянном) приеме этих препаратов.

Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность АРА II у пациентов с СД. В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывало снижение протеинурии на 35 %, риска развития гиперкреатинемии и терминальной почечной недостаточности соответственно на 25 и 28 %, а СН — на 32 %. По данным исследования LIFE, применение лозартана позволяет на 25 % снизить частоту возникновения новых случаев диабета, а у больных с СД 2 типа — на 39 % снизить показатель общей смертности. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования IDNT и IRMA2 с ирбесартаном. В мета-анализе Kunz R и соавторов (2008) продемонстрировано, что антипротеинурический эффект АРА II и иАПФ у больных СД 2 типа сопоставим и достоверно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция [11]. Как свидетельствуют результаты исследования CHARM (Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), включение кандесартана в схему лечения пациентов с ХСН приводит к снижению частоты госпитализации и уменьшению количества случаев внезапной сердечной смерти, а также смертности вследствие прогрессирования заболевания.

С практической точки зрения необходимо помнить, что сочетание АРА II и иАПФ следует избегать при ФВ ЛЖ ниже 40 % — даже если у больных сохраняются симптомы несмотря на оптимальную терапию иАПФ в комбинации с БАБ. При терапии пациентов с СД иАПФ или АРА II необходим постоянный контроль уровня калия и почечной функции для предотвращения развития нефропатии.

### **Бета-адреноблокаторы**

Для лечения больных с систолической СН, в том числе с СД, в дополнение к иАПФ либо АРА II должны быть назначены БАБ. Основу доказательной базы применения БАБ при ХСН составляют 3 ключевых исследования — CIBISII (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized

Cumulative Survival) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), включавшие около 9000 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной СН, рандомизированных по приему плацебо или БАБ (бисопролола, карведилола или метопролола сукцината CR/XL) [12, 13, 14], а также SENIORS — по изучению эффективности небиволола у пациентов старше 70 лет [15]. Каждое из 3-х исследований показало, что лечение БАБ уменьшило смертность (снижение ОР ~ 34 % в каждом исследовании) и госпитализацию по поводу СН (снижение ОР 28–36 %) в течение 1 года от начала лечения. Субанализ протокола MERIT-HF показал, что БАБ снижают смертность и частоту госпитализаций и улучшают симптомы вне зависимости от наличия СД 2 типа [16]. Мета-анализ 12 крупных исследований по ХСН показал, совместное применение БАБ и иАПФ способствовало достоверному снижению смертности по всем причинам [17]. В ряде исследований также отмечено, что БАБ снижали частоту госпитализаций по причине ХСН у больных СД [18].

В Рекомендациях специалистов ОССН от 2013 года указано, что при сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются — несмотря на отдельные мнения врачей и экспертов. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который в отличие от всех других БАБ даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (класс рекомендаций IIА, степень доказанности А). Имеются данные и о позитивном влиянии небиволола на инсулинорезистентность [1].

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)**

К данной группе нейрогуморальных модуляторов относятся известный с 60-х годов прошлого столетия спиронолактон, а также эплеренон — новый высокоселективный АМР. Эплеренон в отличие от спиронолактона не оказывает влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывает гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже

провоцирует ухудшение функции почек и гиперкалиемию. Поддерживающие дозы АМР показаны всем пациентам с сохраняющимися симптомами СН (класс II–IV NYHA) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , несмотря на лечение иАПФ или АРА II и БАБ [1]. По результатам исследований, спиронолактон и эплеренон не выявили значимых различий в уменьшении смертности больных с СД 2 типа и без него [19]. Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию и ухудшение почечной функции, особенно у пожилых и больных с нефропатией и почечной недостаточностью, ввиду чего рекомендуется применять их только у пациентов с адекватной почечной функцией и нормальной плазменной концентрацией калия. В иных случаях обязателен регулярный мониторинг плазменных электролитов и функции почек. В таблице 15 приведены рекомендации по ведению больных с ХСН и СД Рабочей группы по диабету, предиабету и ССЗ ЕОК (2013) [20].

*Таблица 15*

**Препараты, рекомендованные для лечения больных ХСН с СД**

| Рекомендации   | Класс рекомендаций | Уровень доказательств |
|--|--------------------|-----------------------|
| 1  | 2                  | 3                     |
| иАПФ рекомендуются в дополнение к БАБ у пациентов с систолической СН и СД 2 типа для снижения смертности и частоты госпитализаций.   | I                  | A                     |
| У пациентов с систолической СН и СД 2 типа с явной непереносимостью иАПФ ввиду побочных эффектов, можно использовать в качестве альтернативы АРА.  | I                  | A                     |
| БАБ рекомендуются в дополнение к иАПФ (или АРА II) у всех пациентов с систолической СН и СД 2 типа для снижения смертности и частоты госпитализаций.   | I                  | A                     |
| АМР рекомендуются всем пациентам с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , несмотря на лечение иАПФ (или АРА) и БАБ, для снижения риска госпитализации по СН и преждевременной смерти. | I                  | A                     |

*Окончание таблицы 15*

| 1   | 2   | 3 |
|---|-----|---|
| Добавление ивабрадина к иАПФ, БАБ и АМР следует рассматривать у пациентов с синусовым ритмом с СД 2 типа при ФВ ЛЖ <40 % с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ЧСС >70 в минуту, несмотря на максимальную переносимую дозу БАБ. | IIb | B |
| Тиазолидиндионы не должны использоваться у пациентов с СН и СД 2 типа, так как задержка жидкости может ухудшать или провоцировать СН.   | III | B |

**Диуретики**

Влияние диуретиков на смертность больных с ХСН не доказана. При этом они даже в определенной степени являются антагонистами нейрогуморальных модуляторов. Тем не менее, мочегонные средства рекомендованы к применению у всех больных ХСН, так как отечный синдром является типичным и наиболее известным проявлением заболевания. А успешная дегидратационная терапия немыслима без использования диуретиков. Однако необходимо помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости. Диуретики применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть даже негативным [1]. У больных с СД рекомендуется использование петлевых диуретиков, в то время как тиазидные могут влиять на гликемический профиль.

Таким образом, основные группы препаратов базисной терапии ХСН могут уверенно применяться и в случае сопутствующего СД. Различия касаются лишь вопросов преимущества того



или иного представителя, особенностей подбора доз, а также лабораторного контроля. В данной главе не приведены остальные препараты терапии ХСН, которые рекомендованы в отдельных клинических ситуациях (сердечные гликозиды, ивабрадин, омега-3, полиненасыщенные жирные кислоты, антикоагулянты и др.), исчерпывающая информация по применению которых имеется в соответствующих рекомендациях и пособиях.

### Список литературы

1. Национальные и клинические рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7): 379–472
2. *McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012; 33:1787–1847
3. *Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG et al.* Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003; 107:1291–1296
4. *Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG et al.* Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J.* 2000; 21:1967–1978
5. *Zuanetti G, Latini R, Maggioni A et al.* Effect of the ACE Inhibitor Lisinopril on Mortality in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction: Data From the GISSI-3 Study. *Circulation.* 1997; 96:4239–4245
6. EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351:28–31
7. *Gerstein HC.* Diabetes and the HOPE study: implication for macrovascular and microvascular disease. *Int S Clin Pract.* 2001; 117 (suppl.): 8–12
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342:145–153

9. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал, 2008; 5:68–72

10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2007; 25:1105–1187.

11. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann J. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. Ann Intern Med. 2008; 148:30–48

12. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9–13.

13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999; 353:2001–2007

14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002; 106:2194–2199

15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26:215–225

16. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J. 2005; 149:159–167

17. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:1529–1538

18. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J. 2003; 146:848–853

19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364:11–21

20. European Heart Journal (2013); 34,3035–3087, doi:10.1093/eurheartj/eh108, Online publish-ahead-of-print 30 August 2013

## Глава VIII.

# **ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

СД является значимой медико-социальной и экономической проблемой современного здравоохранения. А в случае сопряженного с СН течения данная проблема приобретает еще большую остроту. ХСН рассматривается в качестве одной из наиболее распространенных коморбидных состояний при СД и его осложнением. С другой стороны, ХСН сама служит предиктором развития СД. Так, 3-летнее наблюдение за больными ХСН без диабета показало, что в последующем у 29 % из них развивался СД против 18 % в контрольной группе. Эти два состояния, характеризующиеся взаимоотягчающим течением, способствуют сохранению высоких показателей летальности больных. Согласно различным источникам, клинические симптомы СН могут встречаться до 1/3 больных СД — при этом достаточно высока доля больных с недиагностированной недостаточностью кровообращения. В перекрестном итальянском исследовании распространенность ХСН у пожилых пациентов с СД составила 30 % [1]. Bell DS и соавторы (2001) сообщают, что среди госпитализированных по причине СД больных частота встречаемости ХСН достигала 38 % [2].

Несмотря на то, что ряд эпидемиологических исследований последних десятилетий показывает явную взаимосвязь СД и ХСН, патофизиологические основы подобного сочетания

остаются малоизученными. Помимо развития ХСН как результата макрососудистых осложнений СД (атеросклероз, ИМ) и АГ также рассматриваются теории кардиотоксического действия гипергликемии и нарушения процесса экспрессии генов кардиомиоцитов [3, 4]. Последнее может определять нарушение функций бета-адренергических рецепторов, соотношения медленных и быстрых изоформ тяжелых цепей миозина и реэкспрессию фетальной генной программы, когда превалирует клеточная гиперплазия [5, 6]. В свою очередь диабетическая нейропатия, являясь причиной нарушения автономной регуляции, через активацию аутокринных и паракринных процессов приводит к прогрессивной потере кардиомиоцитов вследствие некроза или апоптоза, фиброзной гиперплазии и в последующем — к ремоделированию и дисфункции миокарда [7]. И наконец, распространенное микрососудистое осложнение СД — нефропатия, даже в стадии микроальбуминурии, путем активации РААС вносит вклад в развитие и прогрессирование СН у больных СД [8].

Исходя из вышесказанного, становится ясно, что основными мишенями в профилактике СН у больных СД являются фармакологическая коррекция ремоделирования, терапия коморбидных состояний (в первую очередь ИБС), своевременное лечение микрососудистых осложнений и эффективный контроль гликемии. К тому же существуют достаточно исследований, где был показан регресс процесса ремоделирования, улучшение функции миокарда и снижение смертности на фоне применения препаратов, блокирующих негативное воздействие гиперактивации нейрогуморальных систем.

### **Контроль гликемии**

Нормализация гликемического профиля у больных СД способствует улучшению метаболизма миокарда путем повышения утилизации глюкозы и снижения окисления свободных жирных кислот. А увеличение концентрации последних, что доказано, приводит к подавлению сократительной способности миокарда [9]. Значимость контроля

гликемии у больных СД и ИМ было показано в исследовании DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction). В группе пациентов с СД, получавших в течение первых суток ИМ внутривенные инфузии инсулина и после — его подкожные инъекции, регистрировалось достоверное уменьшение риска смерти [10]. Более жесткий контроль гликемии помимо уменьшения концентрации свободных жирных кислот (СЖК) способствует снижению уровня триглицеридов. На моделях диабетических крыс Цукера доказано, что повышенные значения триглицеридов в тканевой жидкости служат причиной дилатации полостей сердца, систолической дисфункции и фиброза миокарда [11]. Помимо сказанного, повышенные концентрации СЖК посредством нарушения функции мембран кардиомиоцитов приводят к увеличению содержания внутриклеточного кальция (что тоже усугубляет дисфункцию миокарда), а также способны повышать симпатическую активность сердца [12, 13]. В исследовании Irribaren C и соавторов (2001) наблюдение за 49 тыс. пациентов с СД и без признаков ХСН показало, что недостаточный контроль уровня гликемии способствует достоверному повышению риска развития СН у больных с диабетом. При этом увеличение уровня HbA1c на каждые 1 % ассоциировался приростом показателя смертности на 8 % [14].

Таким образом, несмотря на отсутствие крупных исследований по изучению профилактической в отношении ХСН эффективности жесткого контроля гликемии у больных СД, становится ясным, что мероприятия по эффективному контролю гликемии могут рассматриваться в качестве метода профилактики кардиальной дисфункции при диабете.

### **Дозированные физические нагрузки**

Гиподинамия является доказанным фактором риска развития ССЗ, и как следствие — ХСН. Физические тренировки также рекомендованы в комплексе мероприятий по профилактике осложнений СД. Установлено, что даже 1 неделя физических упражнений повышает чувствительность тканей

к инсулину и предотвращает развитие СД 2 типа [15]. При этом позитивное влияние умеренных физических нагрузок на инсулиночувствительность может сохраняться от нескольких часов до нескольких дней [16]. Аэробные физические упражнения как малой, так и средней интенсивности стимулируют распад жиров и повышают активность гликогенсинтазы, тем самым понижая уровень глюкозы крови [17]. По результатам рандомизированного исследования показано, что интенсивные физические нагрузки продолжительностью до 2-х недель больных со вновь выявленным СД 2 типа способствовали увеличению чувствительности к инсулину на 46,3 % и снижению уровня глюкозы натощак — на 7,1 %. При этом указанные изменения сопровождались уменьшением объема висцерального жира достоверного характера [18]. Систематизированные обзоры исследований показали, что дозированные аэробные упражнения или силовые тренировки снижали уровень HbA1c примерно на 0,6 % у больных СД 2 типа [19]. Также и по результатам мета-анализа 23 исследований показано, что систематические физические тренировки ассоциировались со снижением концентрации HbA1c на 0,7 % по сравнению с контролем [20]. Поскольку доказано, что снижение уровня HbA1c ассоциировано с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий и выраженности микрососудистых осложнений, долгосрочные режимы тренировки, ведущие к улучшению контроля гликемии, могут способствовать сокращению сосудистых осложнений [21]. В то же время необходимо отметить, что модификация физической активности оказывалась успешной для снижения уровня HbA1c только в сочетании с диетическими рекомендациями [22].

### **Бигуаниды — как препарат выбора сахароснижающей терапии для профилактики ХСН**

Метформин является широко применяемым сахароснижающим препаратом с инсулин-сенситизирующим эффектом. Основной механизм действия препарата — активация АМФ-активируемой протеинкиназы (клеточной киназы,

контролирующей энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические энзимы). К преимуществам метформина относятся низкий риск гипогликемий при выраженном антидиабетическом действии, наличие ряда плейотропных эффектов, а также препарат не индуцирует прибавку массы тела. К числу последних относятся: умеренное снижение уровней триглицеридов и ЛНПН, кардиопротективный, остеогенный эффекты и уменьшение риска развития отдельных форм рака поджелудочной железы у больных СД [23, 24, 25]. В таблице 16 приведены предположительные механизмы кардиопротективного действия метформина [26].

Таблица 16

### Плейотропные эффекты метформина

| Действия   | Предположительные следствия   |
|--|---|
| Повышение чувствительности к инсулину                  | ↓ сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с метаболическим синдромом  |
| Улучшение липидного профиля                            | ↓ атерогенеза   |
| Снижение массы тела и центрального ожирения            | ↓ висцерального жира, ассоциированное повышением чувствительности к инсулину      |
| Улучшение фибринолиза                                  | ↓ риска внесосудистых тромбозов   |
| Антиоксидантный эффект                                 | ↓ апоптоза эндотелиоцитов<br>↓ оксидативного повреждения внутриклеточных структур |
| Нейтрализация конечных продуктов                       | ↓ оксидативного стресса/апоптоза  |
| Подавление экспрессии молекул адгезии                  | ↓ атерогенеза<br>↓ адгезии клеток воспаления к эндотелию                          |
| Снижение дифференцировки клеток воспаления в макрофаги | ↓ атерогенеза   |

В экспериментальном исследовании Hasaki S и соавторов (2009) на моделях собак было показано, что активация АМФ-активируемой протеинкиназы посредством подавления оксидативного стресса способствует уменьшению апоптоза кардиомиоцитов и как следствие — предупреждает развитие СН [27]. Также доказано, что метаболическое и протективное

в отношении миокарда действие метформина, являясь АМФК-независимым, реализуется с участием семейства протеинкиназы С и семейства р38 митоген-активируемых протеинкиназ [28]. Так, в крупном исследовании UKPDS метформин способствовал достоверному уменьшению случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам, а также частоты развития ИМ у больных СД [29]. В когортном проспективном 2-летнем исследовании с включением более 6 тысяч пациентов с СД и СН также было показано, что метформин ассоциирован с более низким уровнем смертности у данной категории больных (15,8 % против 25,5 %,  $p < 0,001$ ) [30]. Результаты настоящих и других исследований дают основание рекомендовать метформин в качестве препарата выбора лечения больных СД 2 типа и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Положительные результаты лечения больных с сочетанием ХСН и СД метформином были получены также в российском проспективном исследовании РЭМБО (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия по Борьбе с СД у больных ХСН) [31]. Вместе с тем бытует мнение о том, что метформин не может быть рекомендован у больных с ХСН ввиду развития лактат-ацидоза [32]. Тем не менее обзор исследований по применению метформина у больных СД и признаками сердечной недостаточности показал снижение смертности и частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также лучший профиль безопасности без значимого развития лактат-ацидоза [30, 33]. Подтверждением сказанному являются также результаты, полученные Masoudi F и соавторами (2005). В сравнительном исследовании было выявлено, что частота встречаемости лактат-ацидоза у больных СД 2 типа и ХСН, принимавших метформин, оказалась сопоставимой с группой больных без данного препарата (2,3 % и 2,6 % соответственно) [34]. В результатах анализа, проведенного Food and Drug Administration (США), отмечено, что риска лактат-ацидоза при применении метформина в отсутствие противопоказаний практически нет. Метформин связан с лактат-ацидозом лишь у пациентов, имеющих причины для его развития (гипоксия, сепсис, почечная недостаточность) и в случае передозировки [35]. В когортном исследовании, в которое включались пациенты



с впервые выявленными СН и СД старше 35 лет, использование метформина в виде монотерапии (ОР-0,65; ДИ 0,48–0,97) или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (ОР-0,72; ДИ 0,59–0,90) было ассоциировано с уменьшением смертности. В то же время другие пероральные сахароснижающие средства или инсулин не оказали достоверного влияния на прогноз больных [36].

Следует помнить о ситуациях, требующих временного прекращения приема препарата как у пациентов с СН, так и без нее:

- при планировании радиологического исследования с применением внутривенных йодсодержащих контрастных средств (в/в урография, холангиография, ангиография, КТ с внутривенным контрастированием) из-за возможного острого нарушения функции почек и, соответственно, повышения риска лактат-ацидоза, метформин должен быть временно отменен за 48 ч. до процедуры и в течение последующих 48 ч. после нее с возобновлением приема после подтверждения сохранения нормальной функции почек;
- при планировании любых хирургических вмешательств метформин должен быть временно отменен (за исключением малых вмешательств без прекращения приема пищи и воды). Прием препарата возобновляется с возобновлением приема пищи при условии сохранения нормальной функции почек [26];

Не рекомендуется применение метформина у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA), а также в остром периоде инфаркта миокарда.

### **Ингибиторы АПФ/Антагонисты рецепторов Ангиотензина II**

Непосредственным механизмом положительного влияния иАПФ является уменьшение плазменной и тканевой концентраций ангиотензина II. Последний является потенциальным вазоконстриктором, а также стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и продукцию коллагена,

приводящие к фиброзу миокарда. Также иАПФ препятствуют развитию фиброза и гипертрофии посредством повышения уровней простагландинов и брадикинина. Доказано также опосредованное влияние иАПФ на синтез оксида азота, являющегося мощным вазодилататором [37]. Помимо сказанного иАПФ оказывают влияние на углеводный обмен посредством снижения инсулинорезистентности. В качестве основного медиатора данного эффекта блокады РААС выступает брадикинин, разрушение которого подавляется под действием иАПФ. В экспериментальных исследованиях доказано, что брадикинин (Бк) путем стимулирования бета-2 рецепторов адипоцитов улучшал усвоение последними глюкозы [38]. Снижение инсулинорезистентности уже на пострецепторном уровне осуществляется благодаря увеличению плотности и чувствительности специфических мембранных транспортеров глюкозы (в частности GLUT4) также под действием Бк [39].

На сегодняшний день иАПФ показаны всем пациентам с СД и клиническими признаками ХСН, поскольку они позволяют улучшать прогноз заболевания и уменьшать смертность. Так, в исследовании SOLVD применение эналаприла способствовало существенному снижению смертности при СД в сочетании с СН [40]. В известном исследовании ATLAS также было отмечено снижение смертности у больных СД и СН до 14 % и 6 % соответственно на «больших» и «малых» дозах лизиноприла [41]. Обобщенный мета-анализ исследований по применению тканевых иАПФ у больных СД и сохранной функцией ЛЖ показал значимое снижение смертности и случаев госпитализаций по причине ХСН. При этом, заключают авторы, применение иАПФ у больных СД предотвращает 1 случай смерти по сердечно-сосудистым причинам на 80 больных за 4 года [42]. Согласно Национальным рекомендациям по лечению ХСН, АРА II или сартаны показаны в случае непереносимости иАПФ. Тем не менее, стоит отметить главные особенности данной группы препаратов — высокий профиль безопасности и отличную переносимость [43]. Наряду с органопротективными свойствами сартаны обладают регуляторным влиянием на углеводный и жировой обмен. У пациентов с СД 2 типа на фоне приема

сартанов отмечается уменьшение инсулинорезистентности за счет стимуляции ядерных PPAR-рецепторов клеток жировой и мышечной тканей, а также гепатоцитов. Более того, позитивный метаболический и гипогликемический эффект сартанов в отдельных случаях сопоставим с действием пероральных сахароснижающих препаратов. Доказано, что у пациентов, получающих сартаны в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии ХСН, уменьшается частота развития новых случаев СД [44]. Профилактическая эффективность АРА II в отношении ХСН приведена в результатах мета-анализа с общим количеством больных более 108 тысяч человек. Проведен обзор рандомизированных исследований с использованием данных крупнейших библиографических баз Medline, Cochrane и Scopus. Отмечены достоверные различия в достижении конечных точек (общая смертность, фатальные ИМ и инсульт, а также случаи вновь развившейся ХСН) у больных, принимавших иАПФ либо АРА II и в группе плацебо. При этом в отношении уменьшения показателя общей смертности, ИМ и вновь выявленной ХСН, эффективность иАПФ и АРА оказалась сопоставимой [46]. Представители группы АРА II, рекомендованные для лечения ХСН и их дозировки приведены в таблице 17 [45].

Таблица 17

**Представители и дозировки АРА II, рекомендуемые  
для лечения больных ХСН**

| Препарат           | Старт 10-я доза | Терапевтическая доза | Максимальная доза |
|--------------------|-----------------|----------------------|-------------------|
| <b>Кандесартан</b> | 4 мг x 1 р/д    | 16 мг x 1 р/д        | 32 мг x 1 р/д     |
| <b>Валсартан</b>   | 40 мг x 2 р/д   | 80 мг x 2 р/д        | 160 мг x 2 р/д    |
| <b>Лозартан</b>    | 50 мг x 1 р/д   | 100 мг x 1 р/д       | 150 мг x 1 р/д    |

Таким образом, ряд экспериментальных и клинических исследований, показывая значение РААС в патогенезе СД, подчеркивают необходимость применения иАПФ и АРА II у больных диабетом. Вместе с тем необходимо помнить, что пациенты с СД на фоне лечения данными группами препаратов

ввиду высокого риска гиперкалиемии нуждаются в мониторинге функции почек и электролитного баланса. Также следует избегать сочетанного применения иАПФ и сартанов у больных с СД и ХСН — даже если у них сохраняются симптомы несмотря на оптимальную терапию иАПФ в комбинации с БАБ и диуретиками.

## БАБ

Помимо РААС в патогенезе ХСН особая роль отводится гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Гиперинсулинемия, развивающаяся у больных СД повышает тонус СНС и как следствие — частоту сердечных сокращений. А повышенные концентрации катехоламинов, и в первую очередь норэпинефрина, обладают токсическим эффектом на кардиомиоциты [46]. Приведенные последствия нарушения функции симпатoadренальной системы в сочетании с активацией РААС приводят к развитию дисфункции миокарда и ремоделированию сердца и сосудов. Поэтому назначение БАБ наряду с иАПФ и АРА II с целью лечения и профилактики СН у больных СД патогенетически обоснованно. Одним из первых исследований по изучению эффективности длительной терапии селективным БАБ атенололом больных СД 2 типа явилось британское UKPDS [47]. Исследование проводилось в 20 клинических центрах Великобритании и Северной Ирландии с включением 11 148 больных СД 2 типа, страдавших артериальной гипертонией. 9-летнее наблюдение за больными показало, что длительное применение селективных БАБ у больных СД оказывает выраженное протективное влияние и предупреждает развитие ряда осложнений — в том числе ХСН — при относительной безопасности терапии. Субанализ другого крупного исследования MERIT-HF показал, что селективный БАБ метопролол с медленным высвобождением снижает смертность и частоту госпитализаций, а также уменьшает симптомы заболевания у больных с СД 2 типа [48].

Вместе с тем необходимо отметить, что современная концепция лечения больных СД и ХСН предусматривает преимущество назначения все-таки неселективных БАБ. Это суждение строится на следующих фактах. Во-первых, оказалась ошибочной теория, что активация исключительно  $\beta_1$  рецепторов имеет патогенетическое

значение в развитии дисфункции миокарда. Во-вторых, неселективные БАБ, особенно третьего поколения, обладают рядом дополнительных свойств — вазодилатирующего (для лабетолола) и антиоксидантного (для карведилола). Последний, в отличие от других БАБ, также повышает чувствительность тканей к инсулину [49]. Так, по результатам основных исследований по изучению эффективности карведилола при ХСН, где количество больных СД достигали 30 %, показано значимое улучшение течения заболевания и прогноза. В исследованиях US Carvedilol Program и COPERNICUS показатели смертности и заболеваемости больных СД на фоне лечения карведилолом оказались аналогичными с пациентами без диабета [50].

Стоит отметить, что среди практических врачей сохраняется стереотипная настороженность в назначении БАБ больным СД ввиду их нежелательных эффектов. Наиболее распространенными являются риск гипогликемии, негативные метаболические эффекты и периферическая вазоконстрикция. Однако доказано, что приведенные побочные действия наиболее характерны для селективных и неселективных БАБ, особенно 1-го поколения. Например, случаи гипогликемии оказались более характерны для неселективных БАБ 1 поколения у больных СД 1 типа и совместном применении с препаратами сульфонилмочевины [51]. Использование же карведилола — БАБ 3-го поколения со свойствами  $\alpha$ -адреноблокатора, который улучшает чувствительность к инсулину, утилизацию глюкозы при одновременном снижении уровня триглицеридов и обладает периферической вазодилатирующей активностью, позволит избежать большинства указанных проблем [52].

На основании сказанного, эксперты ВНОК/ОССН в случаях сочетанного течения СД 2 типа и ХСН в качестве препарата выбора также рекомендуют карведилол (класс рекомендаций IIА, степень доказанности А). К тому же карведилол имеет достоверное преимущество перед метопрололом в контроле уровня сахара, а также снижении риска прогрессирования диабета и появления новых его случаев у больных с уже развившейся ХСН (класс рекомендаций IIА, степень доказанности В) [44, 53].

### Список литературы

1. *Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al.* Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly: the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab.* 1997; 23:213–218
2. *Bell DS, Ovalle F.* Frequency of diabetes in patients admitted to hospital because of congestive heart failure (Abstract). *Diabetes* 2001; 50:A456
3. *Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS et al.* Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol.* 1983; 244:E528-E535
4. *Bell DS.* Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:82433–2441
5. *Rupp H, Elimban V, Dhalla NS.* Modification of myosin isozymes and SR Ca (2+) — pump ATPase of the diabetic rat heart by lipid-lowering interventions. *Mol Cell Biochem.* 1994; 132:69–80
6. *Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT et al.* Beta-blocker-related improvement in ventricular function is associated with increased gene expression of SR Ca<sup>2+</sup> ATPase. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33 (Suppl. A): 216A
7. *Bristow MR.* Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet.* 1998. 352 (Suppl.1): SI8-SI14
8. *Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1364–1372
9. *Solang L, Malmberg K, Ryden L.* Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed. *Eur Heart J.* 1999; 20:789–795
10. *Malmberg K.* Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997; 314:1512–1515
11. *Zhou YT, Grayburn P, Karim A et al.* Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:1784–1789
12. *Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR et al.* Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:723–730

13. *Oliver MF, Opie LH.* Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet.* 1994; 343:155–158

14. *Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al.* Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668–2673

15. *Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL et al.* Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:771–778

16. *O’Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S et al.* Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49:2983–92

17. *Pruchnic R, Katsiaras A, He J et al.* Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287:E857–E862

18. *Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I et al.* Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28:662–667

19. *Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al.* Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305:1790–1709

20. *Snowling NJ, Hopkins WG.* Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006; 29:2518–2527

21. *Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405–412

22. *Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG et al.* Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147:357–369

23. *Bolen S, Feldman L, Vassy J et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medication for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (6): 386–399

24. *Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P et al.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006; 29: 254–258

25. *Molinuevo S, Schurman L, McCarthy AD et al.* Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25:211–221
26. *Друк И.В.* Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца. *Лечащий врач.* 2011; 5:79–84
27. *Sasaki H, Asanuma H, Fujita M et al.* Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs. *Circulation.* 2009; 119:2568–2577
28. *Saeedi R, Parsons HL, Wambolt RB et al.* Metabolic actions of metformin in the heart can occur by AMPK-independent mechanisms. *Am J Physiol.* 2008; 294 (6): H2497–506
29. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352:854–865
30. *Aguiar D, Chan W, Bozkurt B et al.* Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; 4 (1): 53–8
31. *Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю и др.* Рациональная и эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН (РЭМБО-СД ХСН). Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2007; 8 (4): 164–170
32. Summary of Product Characteristics (SPC) — Glucophage (metformin), Merck Pharmaceuticals, electronic Medicines Compendium. Updated 3rd November
33. *Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al.* Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007; 335:497
34. *Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al.* Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005; 111:583–590
35. *Misbin RI.* The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7): 1791–1793
36. *MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR et al.* Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care.* 2010; 33:1213–1218



37. *Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al.* Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25:1454–1470

38. *Beard K, Lu H, Ho K et al.* Bradykinin Augments Insulin-Stimulated Glucose Transport in Rat Adipocytes via Endothelial Nitric Oxide Synthase-Mediated Inhibition of Jun NH2-Terminal Kinase. *Diabetes.* 2006; 55:2678–2687

39. *Saltiel A, Kahn C.* Insulin signaling and regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001; 414:799–806

40. *Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, et al.* Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003; 107:1291–1296

41. *Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG et al.* Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J.* 2000; 21:1967–1978

42. *Saha S, Molnar J, Arora RR.* Tissue-Specific Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus and Preserved Left Ventricular Function: A Pooled Meta-Analysis. *Circulation.* 2007; 114:II844

43. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2010; 11 (1): 3–62

44. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных. *Лечащий врач.* 2013; 2:109–110

45. *Savarese G, Costanzo P, Cleland J et al.* Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Mortality and Cardiovascular Events in Patients Without Heart Failure. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials in 108,233 patients. *Circulation.* 2012; 126:A9641

46. *Freccero C, Svensson H, Bornmyr S et al.* Sympathetic and Parasympathetic Neuropathy Are Frequent in Both Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2004; 27:2936–2941

47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837–53

48. *Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al.* Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005; 149:159–167

49. *Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al.* Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005; 46 (6): 1309–1315

50. *Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229–234

51. *MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ.* Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep*. 2009; 6:126–132

52. *Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al.* Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126:955–959

53. *Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A et al.* Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007; 93 (8): 968–973