

*На правах рукописи*

УЛЫБИНА

Елизавета Владимировна

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У  
БОЛЬНЫХ ПРЕДИАБЕТОМ: ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук А.С. Благодорова).

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой внутренних  
болезней и кардиологии ФГБОУ ВО  
«Пермский государственный медицинский  
университет им. академика Е.А.Вагнера»  
Минздрава России

**Козиолова Наталья Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий  
научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и  
сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии  
имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России  
(г. Москва)

**Жиров Игорь Витальевич**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор  
РАН, заведующий отделом клинической кардиологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем сердечно-сосудистых  
заболеваний» Министерства науки и высшего  
образования Российской Федерации (г. Кемерово)

**Кашталап Василий Васильевич**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <https://psmu.ru/> и в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С авторефератом – на сайтах <https://psmu.ru/> и <https://vak.gisnauka.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Карпунина Наталья Сергеевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Хорошо известно, что острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) определяет не только тяжесть и стадийность течения недостаточности кровообращения, но и значительно ухудшает качество жизни пациентов, их прогноз, увеличивая риск фатальных исходов и потребность в госпитализациях [Окунев, И.М. и соавт., 2022; Pelaez-Martinez, J.D. et al., 2025]. Так, по данным российского наблюдательного исследования ЭПОХА-ХСН, смертность больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса достигает 80% в течение 5 лет, и связана с повторными госпитализациями из-за ОДСН [Фомин, И. В. и соавт., 2024].

На современном этапе широкая распространенность предиабета и значительное ее увеличение в популяции во всем мире вносит предиабет в разряд заболеваний, представляющих неинфекционную пандемию [Sandforth, L. et al., 2025]. Предиабет характеризуется значительным фенотипическим многообразием, что обусловлено наличием в современной практике пяти альтернативных определений предиабета, каждое из которых основано на различных уровнях гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови натощак и результатах перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [Echouffo-Tcheugui, J.V. et al., 2023]. 541 миллион взрослого населения планеты имеет предиабет, подтвержденный по результатам ПГТТ, тогда как у 319 миллионов взрослых данное состояние диагностировано на основании концентрации глюкозы плазмы крови натощак [Dagogo-Jack, S. et al., 2025].

Предиабет повышает риск развития не только сахарного диабета (СД) 2 типа, метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП), но и ХСН [Monika et al., 2025]. Согласно результатам исследования Sinha A. et al. (2021), у пациентов с предиабетом расчетный показатель пожизненного риска развития ХСН превышал аналогичный показатель у лиц с нормальным углеводным обменом более чем в два раза [Sinha, A. et al., 2021]. Мета-анализ 12 наблюдательных исследований показал, что предиабет в когорте пациентов с ХСН за период наблюдения, составивший 2,3 года, ассоциирован с увеличением общей смертности на 29%, сердечно-сосудистой смерти – на 59%, госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, – на 33% [Mai, L. et al., 2021].

Известно, что диагностика ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), развитие ОДСН, представляют определенные трудности, для преодоления которых необходимо использовать дополнительные диагностические лабораторно-инструментальные критерии с целью более точной верификации [Галявич, А.С. и соавт., 2024].

Таким образом, высокая распространенность ХСН и ОДСН, нарушений углеводного обмена на уровне неинфекционной пандемии, их крайне негативный вклад в прогноз больных, многообразие фенотипических форм развития, что создает определенные трудности в диагностике и подходах к терапии, требует создания системы алгоритмов принятия решений для врача, обеспечивающей дифференцированный и персонализированный выбор диагностических критериев и программного лечения в зависимости от закономерностей формирования ОДСН в условиях измененного гликемического статуса.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Несмотря на высокую распространенность ХСН, в том числе ОДСН, и предиабета, неблагоприятный прогноз при их сочетании, наличие доказательств оптимального выбора

диагностики и лечения каждого заболевания в отдельности, остается ряд важных нерешенных проблем в изучении их совместной распространенности, взаимосвязанных патогенетических механизмах и клинического фенотипирования, вопросов в тактике ведения пациентов и мер предупреждения смертельных событий и потребности повторных госпитализаций.

Тем не менее, роль предиабета в контексте ХСН и ОДСН все еще не определена [Cai, X. et al., 2021; Mai, L. et al., 2021]. Крайне ограничены данные о распространенности предиабета при ОДСН, хотя по данным реальной клинической практики, у 17% до 62% больных, госпитализированных с признаками прогрессирующего застоя, определяется нарушение толерантности к глюкозе, но не СД 2 типа [Fazio, S. et al., 2024; Khoo, K. et al., 2018]. В научной литературе подчеркнуто, что повышенные уровни циркулирующего инсулина, связанные с состояниями инсулинорезистентности, ответственны за прогрессирующие сердечно-сосудистые изменения в течение многих лет, которые могут стимулировать развитие и/или ухудшение течения ХСН.

Имеются сведения о высокой вариабельности риска развития ХСН при наличии предиабета: от 9% до 58% [Cai, X. et al., 2021; Son, T.K. et al., 2022]. Эти пробелы связаны не только с трудностями верификации предиабета, но и с широкой фенотипической гетерогенностью пациентов с ХСН и ОДСН, а также с концепцией, что не все пациенты с предиабетом одинаковы, особый вклад вносит коморбидная патология [Ghannam, N. et al., 2023].

У больных с предиабетом имеются ограниченные сведения о предикторах развития ОДСН, ее фенотипах при оценке нарушений систолической или диастолической функций сердца, структуре коморбидной патологии и ее вкладе в развитие данного острого состояния, особенностях терапии на госпитальном этапе [Hakansson, E. et al., 2022].

Прогрессирующий застой, трудности достижения эуволемии и ее оценки, потребность в комбинированной диуретической терапии, не улучшающей прогноз больных после эпизода ОДСН, барьеры в достижении целевых доз базисной терапии ХСН, увеличивающей продолжительность жизни, – типичная характеристика современного течения быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения [Arun, A.J. et al., 2025; Wilson, B.J. et al., 2024]. При этом закономерности формирования ОДСН в литературе практически не представлены.

Прогностическое значение предиабета для результатов госпитализации пациентов с ОДСН остается неубедительным [Castillo Costa, Y. et al., 2023; Iwasaki, K. et al., 2024; Wang, Y. et al., 2025].

Реальная клиническая практика показывает, что у больных с ОДСН могут регистрироваться низкие значения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), не соответствующие диагностическим, для ОДСН. В литературе в единичных работах освещена эта проблема, причины ее развития размыты, пути решения не предложены [Chen, Y.Y. et al., 2023; Meijers, W.C. et al., 2016]. У больных с предиабетом и ОДСН статистические данные о низкой информативности Nt-proBNP отсутствуют.

Для решения этой проблемы ведется поиск новых биомаркеров, представляющих диагностическую ценность для верификации застоя. Имеются сведения, что раковый антиген 125 (CA-125), как дополнительный сывороточный биомаркер, может помочь в диагностике ОДСН, когда BNP или NT-proBNP находятся в «серой зоне» или определяются факторы, снижающие их концентрации [Brann, A. et al., 2024]. Важной особенностью биомаркера CA-125, в отличие от натрийуретических пептидов, является отсутствие

зависимости от фильтрационной функции почек, нарушение которой часто встречается у больных с предиабетом. В литературе не найдено сведений о диагностической значимости СА-125 у больных ОДСН с предиабетом.

Другой биомаркер, адреномедуллин – полифункциональный пептид кальцитонинового суперсемейства, концентрация которого в крови коррелирует с нарастанием застойных явлений и средним давлением в легочной артерии [Beer, B.N. et al., 2024; Voordes, G. et al., 2024].

Проблема более широкого применения представленных биомаркеров для диагностики ОДСН заключается в значительной вариабельности их диагностических значений [Feng, R. et al., 2023; Llacer, P. et al., 2021].

У больных ОДСН и предиабетом диагностические точки отсечения для значений концентрации в крови СА-125 и адреномедуллина по данным сведений из научных баз не определялись. Данные биомаркеры по результатам ряда исследований демонстрируют и прогностическую значимость у больных с ОДСН [Appiani, F. et al., 2025; Nguyen Ngoc Dang, H. et al., 2025], которую принципиально важно оценить для больных предиабетом, заболеванием, представляющим дополнительный предиктор неблагоприятного прогноза.

Таким образом, диссертационное исследование направлено на изучение эпидемиологической и патофизиологической взаимосвязи между развитием застойных явлений и предиабетом, на определение закономерностей, предикторов формирования ОДСН и барьеров в ее ранней диагностике в условиях нарушений толерантности к глюкозе, а также фактических и будущих терапевтических, прогностических последствий этого взаимодействия.

### **Цель исследования**

Определить закономерности формирования ОДСН и предикторы неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом.

Для реализации цели работы поставлены следующие задачи:

1. Определить распространенность предиабета у больных с ОДСН по обращаемости в первичное сосудистое отделение кардиологии в течение 36 месяцев.
2. Продемонстрировать отличительные особенности формирования и течения ОДСН у больных с предиабетом в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена.
3. Найти предикторы развития ОДСН у больных с ОДСН и предиабетом в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена.
4. Оценить диагностическую значимость новых биомаркеров застоя (СА-125, РАМР) при ОДСН у больных предиабетом, в том числе при низких значениях Nt-proBNP.
5. Рассчитать относительный риск и предикторы неблагоприятного прогноза у больных предиабетом, перенесших ОДСН, в течение года.

### **Гипотеза исследования**

Наличие предиабета, в большинстве случаев не верифицированного до госпитализации, связанной с ОДСН, в комбинации с метаболическими факторами риска и коморбидной патологией, взаимосвязано с развитием быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения с формированием более выраженного застоя, гипертрофического фенотипа ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с дилатацией левого предсердия (ЛП) и нарушением демпфирующей, проводящей функции аорты, снижением фильтрационной функции почек, что предопределяет высокую частоту неблагоприятного прогноза уже в течение года

наблюдения. Многообразие патогенетических механизмов развития ОДСН при предиабете требует внедрения в клиническую практику новых биомаркеров застоя для ранней диагностики прогрессирования недостаточности кровообращения, мониторинга эффективности лечения и оценки риска неблагоприятного прогноза.

### **Научная новизна исследования**

Впервые представлены закономерности формирования ОДСН у больных с предиабетом: от доказательств высокой распространенности впервые выявленного предиабета (23,5%) при госпитализации до аргументации более выраженного застоя, низкой частоты достижения эулемии при большей потребности во внутривенной диуретической терапии, представительства гипертрофического фенотипа ремоделирования миокарда ЛЖ и увеличения жесткости аорты в сочетании с ренальной дисфункцией, а также высокой частоты неблагоприятного прогноза, преимущественно за счет повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Инновационным разделом работы стала важная информация о том, что использование только одного биомаркера – Nt-proBNP для диагностики ОДСН, как рекомендуется в действующем стандарте МЗ РФ по ХСН, у 21,1% больных с ОДСН недостаточно из-за регистрации низких значений Nt-proBNP < 300 пг/мл, не соответствующих диагностическим значениям для ОДСН. Были предложены новые биомаркеры для верификации застоя при ОДСН, такие как СА-125 при значениях > 12,037 КЕд/мл, и РАМР при значениях > 31,6 пг/мл, диагностическая ценность которых была выше, чем у Nt-proBNP при его известном диагностическом значении > 300 пг/мл, независимо от гликемического статуса. Новые биомаркеры увеличивают относительный риск (ОР) верификации ОДСН, в том числе при низких значениях Nt-proBNP, в 2,2 и 3,3 раза соответственно.

Наряду с известными причинами неблагоприятного прогноза у больных предиабетом, перенесших ОДСН, уже в течение года наблюдения, такими как метаболические факторы риска нарушений углеводного обмена (триглицерид/глюкозный индекс > 9), острый коронарный синдром в анамнезе, выявлены новые предикторы, как связанные с наличием коморбидной патологии, такой как наличие железодефицита, снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, рассчитанной по концентрации креатинина и цистатина С в крови, так и связанные с клинико-патогенетическими детерминантами, такими как количественное увеличение более выраженного застоя (В-линий по УЗИ легких > 30, градация VExUS >1) и особый паттерн перестройки сердечно-сосудистой системы, демонстрирующий гипертрофию ЛЖ, дилатацию ЛП и увеличение жесткости аорты. Впервые было обнаружено, что концентрация биомаркера СА-125 > 27,313 КЕд/мл в крови у больных предиабетом во время госпитализации, связанной с ОДСН, имеет прогностическую значимость, увеличивая ОР повторной госпитализации по поводу быстро прогрессирующей СН в 1,6 раза в течение года.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В диссертационной работе показана высокая распространенность впервые выявленного предиабета у госпитализированных больных с ОДСН, что указывает на необходимость ранней верификации данного диагноза при наличии любой гипергликемии после стабилизации состояния пациентов на этапе госпитализации, как предиктора, увеличивающего ОР развития ОДСН в 3,6 раза, так и предиктора неблагоприятного

прогноза, увеличивающего ОР смертельных исходов в комбинации с повторными госпитализациями, связанными с ОДСН, в 2,1 раза.

Выполнение углубленной динамической оценки состояния больных ОДСН и предиабетом позволило найти новые предикторы развития быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения, выявление которых требует определения особых лабораторно-инструментальных индексов и биомаркеров. Так, определение ТГ/глюкозного индекса, а не глюкозы плазмы крови натощак или гликированного гемоглобина, более 9 увеличивает ОР развития ОДСН у больных с предиабетом в 2,6 раза, наличия В-линий более 5 по данным УЗИ легких указывает на увеличение развития выраженного застоя и увеличивает ОР развития ОДСН в 1,6 раза, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), измеренный по эхокардиографии (ЭхоКГ) в соотношении масса миокарда ЛЖ к росту<sup>2,7</sup>, более 50 у мужчин и более 47 у женщин, увеличивает ОР – в 1,8 раза, индексированный объем ЛП, оцененный при синусном ритме, как более 34 мл/м<sup>2</sup>, а при фибрилляции предсердий – более 40 мл/м<sup>2</sup>, увеличивает ОР – в 1,4 раза, СКФ, рассчитанная не по креатинину, а по цистатину С или в комбинации с креатинином, увеличивает ОР – в 1,4 и 1,8 раза соответственно, увеличение скорости пульсовой волны в аорте, а не в артериях каротидно-фemorального бассейна, более 6, увеличивает ОР – в 1,5 раза.

В работе доказана необходимость поиска новых диагностических критериев ОДСН, особенно у больных с предиабетом, вследствие высокой частоты выявления низких значений Nt-proBNP < 300 пг/мл, как одного из рекомендуемых биомаркеров, достигающей 21,1%. Предпринятая попытка поиска определила, что при использовании биомаркеров СА-125 > 12,037 КЕд/мл и PAMP > 31,6 пг/мл, как диагностических критериев застоя, в сравнении с Nt-proBNP > 300 пг/мл, увеличивается ОР выявления ОДСН – в 2,2 и 3,3 раза соответственно.

Результаты работы, касающиеся частоты, структуры и времени наступления неблагоприятных событий у больных с предиабетом, перенесших ОДСН, в определенной степени заполнили этот пробел, практически отсутствующий по данным литературы. С учетом многообразия фенотипических черт больных с предиабетом и коморбидной патологии, наличие предиабета у пациентов, перенесших эпизод ОДСН, не связано со смертельными исходами, но ассоциируется с увеличением ОР всех госпитализаций, повторных госпитализаций, связанных с развитием ОДСН, и укорочением среднего времени до их возникновения. Были предложены новые предикторы неблагоприятного прогноза у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, такие как ТГ/глюкозный индекс > 9, выраженный застой при индексной госпитализации (количество В-линий по УЗИ легких > 30, градация VExUS >1), ремоделирование сердца, характеризующееся диастолической дисфункцией ЛЖ в сочетании с дилатацией ЛП, цистатинзависимая ренальная дисфункция, снижение эластичности аорты. При увеличении СА-125 > 27,3 КЕд/мл у больных предиабетом во время госпитализации, связанной с ОДСН, ОР повторной госпитализации увеличивается в 1,6 раза в течение года.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У госпитализированных пациентов с ОДСН регистрируется высокая распространенность предиабета, составляющая 25,6% по обращаемости. Наличие предиабета значительно увеличивает ОР развития ОДСН. Течение ОДСН у больных с предиабетом в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена характеризуется более выраженными признаками застоя, преимущественно с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ДД ЛЖ, что приводит к необходимости использования более высоких доз

парентеральных петлевых диуретиков, увеличению потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке и ультрафильтрации.

2. Риск развития ОДСН у больных с предиабетом не зависит от гликемического статуса, фенотипа и тяжести ХСН до индексной госпитализации, а взаимосвязан с метаболическими факторами риска, наличием прогрессирующего застоя и определенным паттерном ремоделирования левых отделов сердца, почек и аорты при госпитализации.

3. Высокая частота встречаемости низких значений Nt-proBNP < 300 пг/мл, не соответствующих диагностическим для быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения, не связана с наличием предиабета, что определяет его предикторную значимость для развития ОДСН. Использование биомаркеров СА-125 > 12,037 КЕд/мл и РАМР > 31,6 пг/мл, как диагностических критериев ОДСН, в сравнении с Nt-proBNP > 300 пг/мл, увеличивает ОР верификации ОДСН независимо от гликемического статуса, в том числе при низких значениях Nt-proBNP.

4. У больных предиабетом, перенесших ОДСН, в течение года наблюдения регистрируется более высокая частота смертельных исходов в комбинации с потребностью в госпитализациях в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Предикторную значимость для неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом, перенесших ОДСН, продемонстрировали метаболические факторы риска, коморбидная патология, выраженный застой при индексной госпитализации, особый паттерн ремоделирования сердечно-сосудистой системы и почек. Биомаркер СА-125 продемонстрировал не только высокую диагностическую значимость для риска развития ОДСН, но и прогностическую – для риска формирования неблагоприятного прогноза у больных предиабетом.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационном исследовании, аргументируется грамотно спланированным дизайном исследования, который включает 2 этапа: стационарный и амбулаторный, и рациональными критериями включения и невключения пациентов для каждого этапа. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Достоверность результатов определяется также большим объемом больных, скринированных в исследование (426 человек), и широким спектром проведенных исследований, включающим ультразвуковое исследование (УЗИ) легких, эхокардиографию (ЭхоКГ), неинвазивную ангиографию, а также оценку концентрации в крови Nt-proBNP, СА-125, адренормедуллина, цистатина С с расчетом СКФ по комбинации креатинина и цистатина С, обеспеченным надежным арсеналом возможностей статистического анализа, адекватным поставленным задачам.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (3. Медицинские науки, 3.1. Клиническая медицина) пунктам 4 – Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда, 10 – фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки, 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией, 14 - медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 15 - исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология, 18 - патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями.

## **Апробация материалов диссертации и публикации**

Результаты диссертационной работы представлены на Российском конгрессе кардиологов (Москва, 2023), Российском конгрессе по сердечной недостаточности (Москва, 2024), Международных конференциях Евразийской ассоциации терапевтов (Москва, 2024; 2025). По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus.

Диссертационная работа апробирована на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России 27 марта 2026 г (протокол №3).

## **Личный вклад автора**

Идея и гипотеза исследования были разработаны совместно с научным руководителем. Разработка дизайна, критериев включения и невключения больных на этапы исследования, электронные карты наблюдения больного, динамическое наблюдение за пациентами были выполнены автором самостоятельно. Выбор и применение статистических приемов обработки материала автор проводила сама. Диссертант самостоятельно интерпретировал результаты лабораторных и инструментальных исследований, таких как ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенологического обследования. УЗИ легких и неинвазивную артериографию диссертант проводил и интерпретировал самостоятельно.

Публикации по теме исследования, диссертация и автореферат диссертантом написаны самостоятельно с незначительными правками научного руководителя.

## **Связь работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена на совете педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 26 октября 2023 г (протокол №8). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования – 121040500254-8.

## **Структура и объем работы**

Диссертация представлена на 178 страницах машинописного текста на русском языке. Структура диссертации включает следующие разделы: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав (обзор литературы, объем наблюдений и методы исследования, две главы собственных результатов исследований, глава, посвященная обсуждению полученных результатов, выводы, практические рекомендации). Список литературы представлен 198 источниками, из них 156 иностранные авторы, 42 – российские источники. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 13 рисунками.

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ**

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Перед началом работы над диссертационным исследованием было получено одобрение локального этического комитета. Перед включением в исследование каждый пациент подписал добровольное информированное согласие, предшествующее проведению полного клинического обследования. Конфликт интересов отсутствует.

Проведено клиническое исследование, включавшее два этапа: госпитальный этап с ретроспективной оценкой данных больных и амбулаторный. Первый этап представлял собой одномоментное скрининговое клиническое исследование с последовательным включением пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ОДСН. Целью данного этапа являлось выявление закономерностей формирования ОДСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, оценка взаимного влияния коморбидных состояний и определение предикторов развития ОДСН у больных с предиабетом.

Дизайн 1 этапа исследования представлен на рис.1.



Рис. 1. Дизайн 1 этапа исследования.

На втором этапе осуществлялось проспективное наблюдение за больными, включенными в исследование, с помощью телефонных контактов каждые 3 месяца в течение года, направленное на оценку прогноза у пациентов, перенесших ОДСН, в зависимости от наличия предиабета.

Дизайн 2 этапа исследования представлен на рис.2.

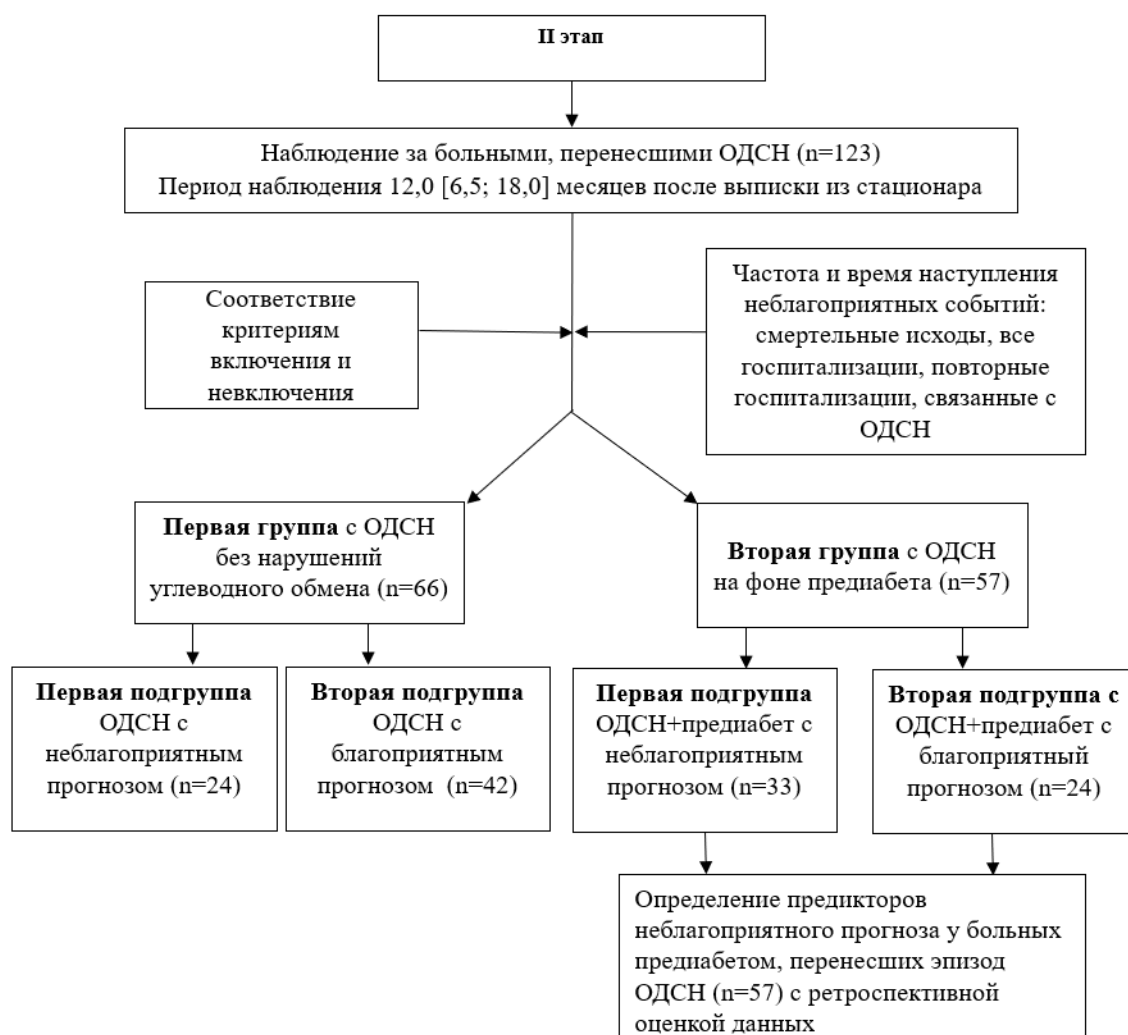


Рис. 2. Дизайн 2 этапа исследования

Обследование включенных больных на 1 этап исследования проводилось в течение 24 - 48 часов с момента поступления в стационар.

На первый этап в соответствии с критериями включения и исключения последовательно было включено 123 пациента с ОДСН. В зависимости от наличия нарушений углеводного обмена все пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 66 (53,7%) пациентов с ОДСН без нарушений углеводного обмена; во вторую группу вошли 57 (46,3%) пациентов с верифицированным предиабетом.

Критерии включения на первый этап исследования были следующие: ОДСН, подтвержденная в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020), с последующей реклассификацией в соответствии с Рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2024). Для второй группы: предиабет, подтвержденный в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2011, 2019), рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2023, 2025), по данным анамнеза и медицинской документации, результатам ПГТТ, в том числе в комбинации с уровнем глюкозы плазмы крови натощак после стабилизации состояния во время индексной госпитализации с ОДСН. Подписание добровольного информированного согласия.

Критерии исключения в исследование: острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отек легких, острая изолированная правожелудочковая

недостаточность); острые тромбозомболические осложнения; расслаивающая аневризма или диссекция аорты; острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.); острый коронарный синдром, давностью менее 1 месяца; инсульт/транзиторная ишемическая атака, давностью менее 1 месяца; большое хирургическое вмешательство давностью менее 1 месяца; сахарный диабет 1 и 2 типа, другие специфические формы диабета; травмы сердца; инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда; острый перикардит; острые гепатиты и декомпенсация цирроза печени; терминальная ХБП: СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; терминальная печеночная недостаточность (Чайлд-Пью категории С) на момент поступления; нарушения функции щитовидной железы, онкологические заболевания давностью менее 5 лет; отечный синдром экстракардиальной патологии; злоупотребление алкоголем; у женщин гинекологические заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

За время госпитализации, связанной с ОДСН, среди включенных в исследование больных, смертельных исходов и критериев исключения не было зарегистрировано. Все больные 1 этапа были включены на 2 этап – амбулаторный (этап наблюдения с активным контролем), на котором оценивались частота и время наступления неблагоприятных событий в группах и у каждого больного (смертельные исходы, все госпитализации, повторные госпитализации с ОДСН и объединенный показатель смертельных исходов и госпитализаций). Период наблюдения составил 12,0 [6,5; 18,0] месяцев после выписки из стационара. Для оценки приверженности больных базисной терапии ХСН после выписки из стационара проводились телефонные контакты каждые 3 месяца. Исследователь задавал прямые вопросы о количестве пропущенных доз за последние 3-7 дней [Peh, K.Q.E. et al., 2021].

Для определения предикторов неблагоприятного прогноза у больных предиабетом, перенесших индексную госпитализацию, связанную с ОДСН, после завершения амбулаторного этапа пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от частоты смертельных исходов и госпитализаций: в первую подгруппу было включено 33 (57,9%) пациента с неблагоприятным, во вторую группу – 24 (42,1%) обследуемых с благоприятным прогнозом.

Верификация ХСН и ОДСН в анамнезе осуществлялась в соответствии с Рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020, 2024). Всем включенным в исследование пациентам в течение первых 24-48 часов от момента поступления в стационар выполнялись УЗИ легких с подсчетом В-линий и ультразвуковая оценка венозного застоя по методике VExUS (Venous Excess Ultrasound). Оценка клинических проявлений застойных явлений проводилась в первые сутки поступления пациента в стационар с применением специализированных шкал: шкала клинической оценки застоя консенсусного документа Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ЕОК (HFA) [Gheorghide, M. et al., 2010], шкала застоя Composite congestion score (CCS) [Rubio-Gracia, J. et al., 2018], шкала Orthodema [Lala, A. et al., 2015].

Концентрацию N-концевого пептида проадреномедулина (20 аминокислот) (РАМР, ProAdrenomedullin N-terminal 20 peptide) определяли в плазме крови методом ИФА с использованием набора реактивов SEA 220Hu компании «Cloud-Clone Corp.» (США-Китай) на фотометре (ридере) «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США).

Концентрацию ракового антигена 125 (Cancer antigen 125, CA-125) определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием набора реактивов CA-125-ИФА-Бест компании «Вектор-Бест» (Россия) на фотометре (ридере) «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США).

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли на анализаторе «Expert Plus Microplate Reader» (Biochrom, Великобритания) с использованием набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Верификация предиабета проводилась на основании критериев ВОЗ (2011, 2019), рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов (2023, 2025), с учетом развития острого состояния на основании данных медицинской документации, полученной до госпитализации (уровень глюкозы плазмы натощак, гликированный гемоглобин и результаты ПГТТ), или во время госпитализации по данным ПГТТ или в комбинации с двукратно зафиксированным после стабилизации состояния во время госпитализации с интервалом не менее 3 дней уровень глюкозы плазмы натощак (после 8-14 часов голодания) в диапазоне 6,1 – 7,0 ммоль/л. ПГТТ и повторный анализ глюкозы плазмы крови натощак проводили после стабилизации состояния больного перед выпиской из стационара без приема неселективных бета-адреноблокаторов. Перед проведением ПГТТ производилась двухдневная отмена ИНГЛТ2 у больных, получающих данную группу сахароснижающих препаратов для лечения ХСН.

Верификация ХБП в анамнезе проводилась в соответствии с рекомендациями KDIGO и клиническими рекомендациями Российской ассоциации нефрологов, с определением цистатина С в сыворотке крови и расчетом СКФ по уровню цистатина С или его комбинации с креатинином.

Диагностика анемии и ЛЖД осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ и рекомендациями Европейского общества кардиологов.

Оценку функционального состояния артериальной стенки проводили методом неинвазивной артериографии с использованием прибора «Arteriograph 24 Tensiomed».

### **Статистическая обработка материала**

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 и MedCalc 11.5.0. Расчет необходимого размера выборки проводился с использованием специализированного онлайн-калькулятора расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки [<https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki>]. Проверка закона нормальности распределения показателей осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Критический уровень статистической значимости для проверки нулевых гипотез при сравнении двух групп принимался равным  $p < 0,05$ . Количественные данные представлены как  $M \pm SD$  (при нормальном распределении) или Med [25; 75] (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения количественных показателей, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков рассчитывали абсолютную и относительную (%) частоту проявления признака. Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками при нормальном распределении показателей применяли корреляционный анализ Пирсона, между количественными и порядковыми показателями – ранговый корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками - использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова. Оценку предикторной значимости количественных показателей, идентифицированных по данным корреляционного анализа в качестве предикторов развития ОДСН у больных с предиабетом проводили с использованием логистического регрессионного анализа. Качество

логистической регрессии оценивали с помощью ROC (Receiver Operating Characteristic) - анализа с расчетом площади под кривой (AUC — Area Under Curve), ее чувствительности и специфичности с оценкой индекса Юдена. Значимым считали  $AUC > 0,5$  при  $p < 0,05$ . Для определения предикторной значимости качественных показателей были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан  $\chi^2$  с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность, рассчитаны отношения шансов (ОШ), ОР и их 95%ДИ. Для оценки прогноза были построены кривые Каплана-Мейера для больных ОДСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты первого этапа

В условиях кардиологического стационара в период 2023-2025 гг. было скринировано 426 пациентов с ОДСН, среди них у 132 (31,0%) был известный СД 2 типа по данным анамнеза и медицинской документации и впервые выявленный СД 2 типа во время индексной госпитализации, у 109 (25,6%) больных – предиабет. Лишь у 9 (8,3%) обследуемых с предиабетом, данный диагноз был верифицирован до госпитализации: у 8 (7,3%) – нарушенная гликемия натощак, у 1 (1,0%) – нарушенная толерантность к глюкозе. У 100 (23,5%) пациентов диагноз предиабета был выявлен впервые после стабилизации состояния во время госпитализации с ОДСН. У 61 (61,0%) больного предиабет во время госпитализации был верифицирован по данным ПГТТ (нарушенная толерантность к глюкозе), у 39 (39,0%) пациентов – по результатам глюкозы плазмы крови натощак в сочетании с ПГТТ. У 28 (28,0%) больных с предиабетом был зарегистрирован гликированный гемоглобин в диапазоне от 6,0% до 6,4%.

Из 186 параметров, оцениваемых по группам обследуемых, 37 показателей отличались статистически значимо между группами ОДСН. В ходе корреляционного анализа у пациентов с ОДСН и предиабетом из 37 параметров, имевших статистически значимые межгрупповые различия, 10 показателей продемонстрировали достоверную взаимосвязь с количеством В-линий  $> 2$  в одном межреберье по УЗИ легких у пациентов с ОДСН и предиабетом. ОШ и ОР для 10 параметров, продемонстрировавших корреляционную связь с количеством В-линий  $> 2$  в одном межреберье по УЗИ легких, представлены в таблице 1.

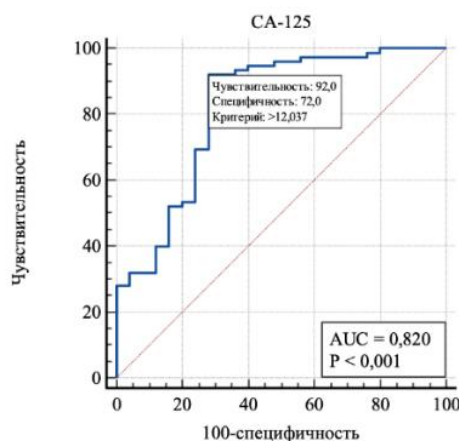
Таблица 1

ОШ и ОР развития ОДСН у больных с предиабетом (n=123)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup> , абс./%	6,677 (2,650-17,198)	2,385(1,623-3,253)
Количество В-линий по УЗИ легких $> 5$	3,270(1,442-7,488)	1,638(1,170-2,238)
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	2,571 (1,165-5,712)	1,662 (1,087-2,535)
Е/е' $> 9$ , абс./%	2,327(1,058-5,147)	1,489(1,028-2,131)
ИММЛЖ $> 50$ г/м <sup>2,7</sup> у муж, $> 47$ г/м <sup>2,7</sup> у жен, абс./%	2,749 (1,225-6,212)	1,828 (1,130-2,984)
Объем ЛП/ППТ $> 34$ мл/м <sup>2</sup> при СР, $> 40$ мл/м <sup>2</sup> при ФП, абс./%	2,412 (1,066-5,503)	1,397 (1,026-1,856)
ТГ/глюкозный индекс $> 9$ ,	3,290(1,140-9,779)	2,647(1,112-6,755)
СКФсус (СКД-ЕPI) $< 60$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	2,480(1,085-5,722)	1,390(1,031-1,822)

СКФcre+cys (СКД-EPI), < 60 мл/мин1,73м <sup>2</sup> , абс./%	3,620(1,601-8,268)	1,782(1,241-2,510)
PWVao > 6 м/с, абс./%	3,322(1,396-8,017)	1,489(1,123-1,899)

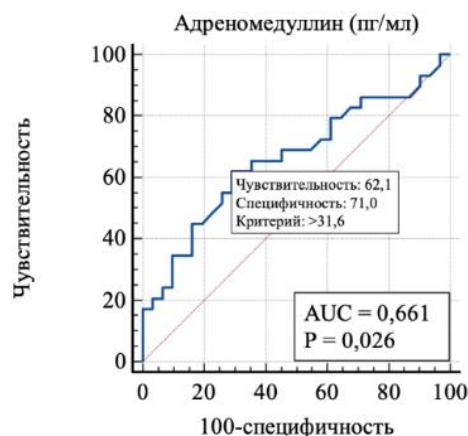
С целью установления пороговых значений, чувствительности и специфичности биомаркеров СА-125 и РАМР, как диагностических критериев ОДСН у пациентов с предиабетом выполнено построение ROC-кривых, представленных на рисунках 3 и 4.



Площадь под кривой ROC (AUC)	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,820
Среднеквадратическая ошибка	0,0545
Интервал доверия 95%	от 0,731 до 0,890
z-статистика	5,871
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	<0,0001
Индекс Юдена	
Индекс Юдена J	0,6400
Связанный критерий	>12,037
Чувствительность	92,00
Специфичность	72,00

Рис. 3.

Рис. 3. ROC-кривая для СА-125 > 12,037 КЕд/мл у больных с предиабетом, как диагностического критерия ОДСН.



Площадь под кривой ROC (AUC)	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,661
Среднеквадратическая ошибка	0,0723
Интервал доверия 95%	от 0,527 до 0,778
z-статистика	2,224
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	0,0262
Индекс Юдена	
Индекс Юдена J	0,3304
Связанный критерий	>31,6
Чувствительность	62,07
Специфичность	70,97

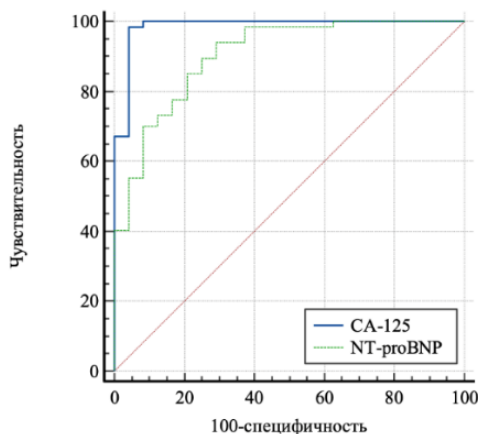
Рис. 4.

Рис. 4. ROC-кривая для РАМР > 31,6 пг/мл, как диагностического критерия ОДСН у больных с предиабетом.

По данным ROC-анализа, диагностическими критериями ОДСН у пациентов с предиабетом являются СА-125 > 12,037 КЕд/мл (AUC=0,820; p<0,001; чувствительность=92%; специфичность=72%) и РАМР > 31,6 пг/мл (AUC=0,661; p=0,026; чувствительность=62,1%; специфичность=71,0%).

У 21,1% пациентов с верифицированным диагнозом ОДСН зарегистрирован низкий уровень NT-proBNP < 300 пг/мл, что не соответствует диагностическому порогу при ОДСН. Выявлены статистически значимые межгрупповые различия: в группе без нарушений углеводного обмена — 21 пациент, в группе с предиабетом — 5 пациентов (p=0,005). Было установлено, что наличие предиабета при уровне NT-proBNP < 300 пг/мл увеличивает ОШ верификации ОДСН в 4,854 (95%ДИ 1,558-16,102) раза, ОР - в 3,628 (95%ДИ 1,421-10,601) раза.

С целью определения диагностической ценности СА-125 и РАМР у пациентов с ОДСН, в особенности при наличии низких значений NT-proBNP < 300 пг/мл, выполнено построение ROC-кривых с их последующим сравнительным анализом (рис. 5, 6).

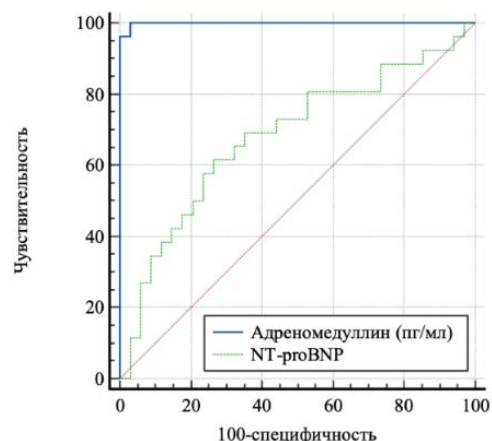


Переменная	AUC	SE	95% CI
NT_proBNP	0,904	0,0362	от 0,824 до 0,956
CA_125	0,986	0,0139	от 0,935 до 0,999

**Парное сравнение кривых ROC**

NT_proBNP ~ CA_125	
Разность площадей	0,0815
Среднеквадратическая ошибка <sup>a</sup>	0,0328
Интервал доверия 95%	от 0,0171 до 0,146
z-статистика	2,482
Уровень значимости	P = 0,0131

Рис. 5.



Переменная	AUC	SE	95% CI
Адреномедуллин_пг_мл_	0,999	0,00160	от 0,938 до 1,000
NT_proBNP	0,681	0,0727	от 0,548 до 0,795

**Парное сравнение кривых ROC**

Адреномедуллин_пг_мл_ ~ NT_proBNP	
Разность площадей	0,318
Среднеквадратическая ошибка <sup>a</sup>	0,0729
Интервал доверия 95%	от 0,175 до 0,461
z-статистика	4,363
Уровень значимости	P < 0,0001

Рис. 6.

Рис. 5. ROC-кривые для CA-125 > 12,037 КЕд/мл и для Nt-proBNP > 300 пг/мл, как диагностических критериев ОДСН.

Рис. 6. ROC-кривые для PAMP > 31,6 пг/мл и для Nt-proBNP > 300 пг/мл, как диагностических критериев ОДСН.

Площадь AUC для CA-125 > 12,037 КЕд/мл оказалась статистически значимо больше, чем для Nt-proBNP > 300 пг/мл у больных с ОДСН:  $0,986 \pm 0,014$  против  $0,904 \pm 0,036$  ( $p=0,013$ ). Полученные результаты позволяют предположить, что определение биомаркера CA-125 в крови у больных с подозрением на ОДСН обладает большей диагностической ценностью, чем Nt-proBNP.

Площадь AUC для PAMP > 31,6 пг/мл оказалась статистически значимо больше, чем для Nt-proBNP > 300 пг/мл у больных с ОДСН:  $0,999 \pm 0,002$  против  $0,681 \pm 0,073$  ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты позволяют предположить, что определение биомаркера PAMP в крови у больных с подозрением на ОДСН обладает большей диагностической ценностью, чем Nt-proBNP.

Частота встречаемости значений ниже диагностического порога для CA-125 (>12,037 КЕд/мл) и PAMP (>31,6 пг/мл) составила 9,8% ( $p=0,022$ ) и 6,5% ( $p=0,003$ ) соответственно, что значимо ниже, чем для NT-proBNP < 300 пг/мл - 21,1%.

Анализ таблиц сопряженности показал, что при использовании биомаркера CA-125 > 12,037 КЕд/мл, как диагностического критерия ОДСН, в сравнении с Nt-proBNP > 300 пг/мл, ОШ верифицировать среди всех больных ОДСН увеличивается в 2,480 (95%ДИ 1,126-5,532) раза, ОР – в 2,167 (95%ДИ 1,106-4,392) раза; при использовании биомаркера PAMP > 31,6 пг/мл, как диагностического критерия ОДСН, ОШ увеличивается в 3,854 (95%ДИ 1,574-9,732) раза, ОР – в 3,251 (95%ДИ 1,479-7,599) раза.

### Результаты второго этапа

Частота неблагоприятных событий в течение года составила 36,3% (24 больных) среди пациентов, перенесших ОДСН, без нарушений углеводного обмена, среди больных с предиабетом – 57,9% (33 пациента) ( $p=0,028$ ). Следовательно, наличие предиабета

увеличивает ОШ неблагоприятного прогноза в 2,407 раза (95%ДИ 1,094-5,324), ОР – в 1,593 (95%ДИ 1,050-2,406).

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте, структуре причин и срокам наступления летальных исходов в течение периода активного наблюдения не выявлено. Результаты сравнения кривых выживаемости Каплана-Майера по времени наступления смертельного исхода по группам обследуемых приведены на рис. 7.

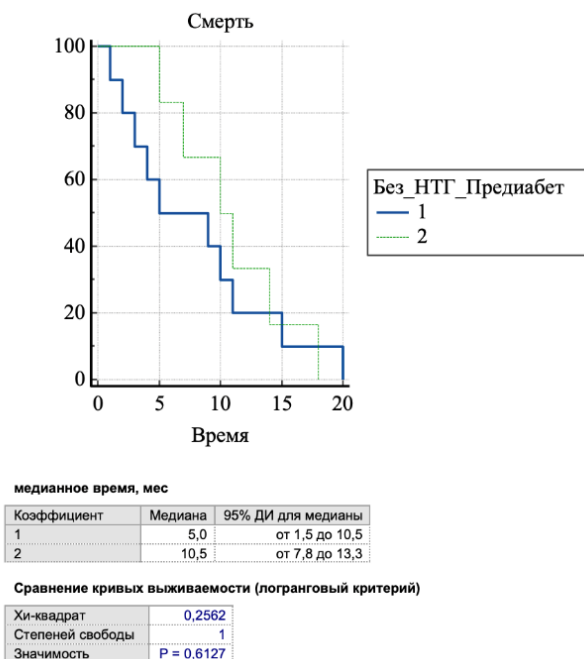


Рис. 7. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления смертельных исходов по группам обследуемых в период наблюдения (n=123).

Данные о количестве госпитализаций пациентов в группах сравнения на амбулаторном этапе исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Общее количество госпитализаций по группам обследуемых в течение амбулаторного этапа исследования (n=123)

Показатель	Первая группа абс./% (ОДСН, n=66)	Вторая группа, абс./% (ОДСН+предиабет, n=57)	P
<b>Все госпитализации</b>	<b>33/50,0</b>	<b>46/80,7</b>	<b>0,002</b>
Количество больных, госпитализированных за период наблюдения	30/45,5	30/52,6	0,540
Среднее время до наступления любой госпитализации, дни	96 [73; 179]	64 [38; 117]	0,438
<b>Смертельные исходы + все госпитализации</b>	<b>43/65,2</b>	<b>52/91,2</b>	<b>0,001</b>
<b>Повторные госпитализации, связанные с ОДСН</b>	<b>14/21,2</b>	<b>38/66,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Количество больных с повторными госпитализациями в период наблюдения</b>	<b>11/16,7</b>	<b>23/40,4</b>	<b>0,007</b>

<b>Среднее время до наступления повторной госпитализации по поводу ОДСН, дни</b>	<b>46 [27; 66]</b>	<b>83 [44; 101]</b>	<b>0,023</b>
<b>Смертельные исходы + повторные госпитализации, связанные с ОДСН</b>	<b>24/36,4</b>	<b>44/77,2</b>	<b>&lt;0,001</b>

ОШ и ОР развития смертельных исходов и потребности в госпитализациях, в том числе повторных, связанных с ОДСН, у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН представлены в таблице 3.

Таблица 3

ОШ и ОР развития смертельных исходов и потребности в госпитализациях у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН (n=123)

Показатель	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Все госпитализации	4,182 (1,078-10,302)	1,615 (1,212-2,056)
Повторные госпитализации, связанные с ОДСН	7,429 (3,089-18,181)	3,143 (1,904-5,312)
Количество больных с повторными госпитализациями, связанными с ОДСН	3,383 (1,363-8,521)	2,422 (1,251-4,893)
Смертельные исходы + все госпитализации	3,310(1,624-6,796)	1,619 (1,225-2,077)
Смертельные исходы + повторные госпитализации, связанные с ОДСН	5,924 (2,495-14,284)	2,123 (1,492-2,928)

Группы статистически значимо не различались по времени наступления любой госпитализации, как показано при сравнении кривых Каплана-Майера на рис. 8. Группы статистически значимо различались по времени наступления повторной госпитализации, связанной с ОДСН, как показано при сравнении кривых Каплана-Майера на рис. 9.

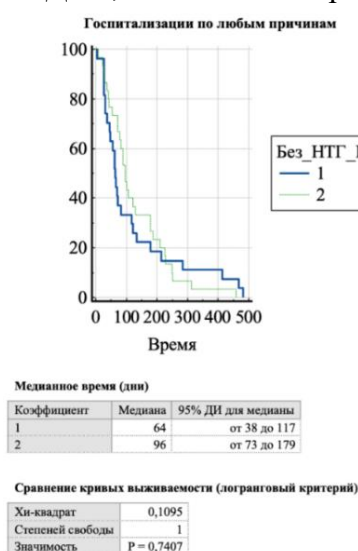


Рис. 8.

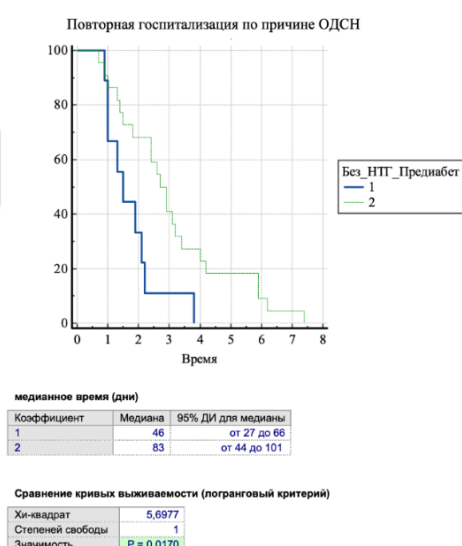


Рис. 9.

Рис. 8. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления любой госпитализации по группам обследуемых в период наблюдения (n=123).

Рис. 9. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления повторной госпитализации, связанной с ОДСН, по группам обследуемых в период наблюдения (n=123).

В подгруппе пациентов с предиабетом и неблагоприятным прогнозом было статистически значимо больше больных с повторными госпитализациями, связанными с ОДСН, количество повторных госпитализаций, и отмечено статистически значимое расхождение кривых Каплана-Майера до наступления этих госпитализаций в сравнении с пациентами с предиабетом и благоприятным прогнозом.

С целью определения предикторов развития более частого неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом в сравнении с группой больных без нарушений углеводного обмена, группа больных с предиабетом была разделена на 2 подгруппы: с неблагоприятным и благоприятным прогнозом. В группу благоприятного прогноза вошли 24 пациента (42,1%), в группу неблагоприятного прогноза - 33 больных (57,9%).

Из 166 параметров, оцениваемых по подгруппам больных с предиабетом в зависимости от прогноза, перенесших эпизод ОДСН, 28 показателей отличались статистически значимо между подгруппами. В ходе корреляционного анализа было установлено, что 11 из 28 параметров, продемонстрировавших статистически значимые межгрупповые различия, статистически значимо ассоциированы с риском неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН.

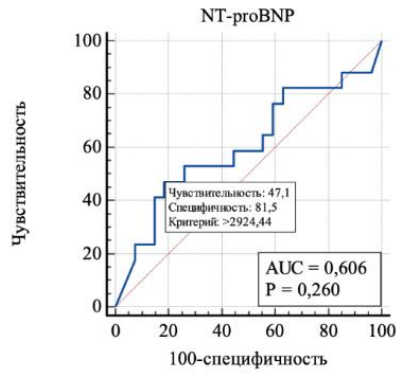
ОШ и ОР развития ОДСН у больных с предиабетом в зависимости от 11 показателей, взаимосвязанных с неблагоприятным прогнозом у больных, перенесших эпизод ОДСН, представлены в таблице 4.

Таблица 4

ОШ и ОР развития ОДСН у больных с предиабетом (n=123)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
ОКС в анамнезе, абс./%	2,327 (1,058-5,147)	1,489 (1,028-2,131)
Ферритин < 100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл и КНТЖ < 20%, абс./%	4,600 (1,305-16,835)	2,091 (1,131-4,170)
ТГ/глюкозный индекс при поступлении > 9, абс./%	8,106 (1,448-59,441)	5,091 (1,308-31,741)
ЧСС > 90 при поступлении, уд/мин, абс./%	6,135 (1,417-28,656)	1,623 (1,098-2,201)
Количество В-линий по УЗИ легких > 30, абс./%	8,462 (1,742-46,569)	1,679 (1,150-2,159)
Градации VExUS > 1, абс./%	5,600 (1,399-23,711)	1,697 (1,108-2,462)
E/e' среднее > 9, абс./%	5,445 (1,330-23,698)	1,743 (1,097-2,623)
Объем ЛП/ППТ > 34 мл/м <sup>2</sup> при СР, > 40 мл/м <sup>2</sup> при ФП, абс./%	21,700 (3,648-168,459)	2,255 (1,455-2,839)
СКФс <sub>с</sub> (СКД-ЕП) < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	6,135 (1,417-28,656)	1,623 (1,098-2,201)
СКФс <sub>с</sub> +с <sub>с</sub> (СКД-ЕП), < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	5,600 (1,399-23,711)	1,697 (1,108-2,462)
PWV <sub>ао</sub> > 6 м/с, абс./%	6,001(1,214-33,341)	1,455(1,043-1,822)

С целью определения прогностических значений для NT-proBNP, СА-125 и РАМР, как предикторов неблагоприятного прогноза у больных предиабетом, перенесших ОДСН, было выполнено построение ROC кривых (рис. 10-12).

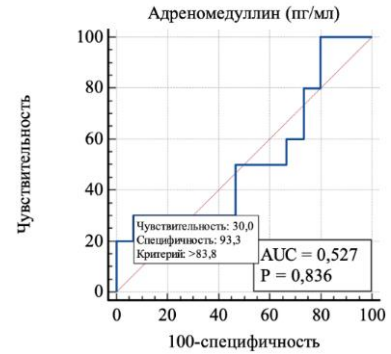


Площадь под кривой ROC (AUC)	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,606
Среднеквадратическая ошибка	0,0939
Интервал доверия 95%	от 0,447 до 0,750
z-статистика	1,125
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	0,2605

Индекс Юдена	
Индекс Юдена J	0,2854
Связанный критерий	>2924,44
Чувствительность	47,06
Специфичность	81,48

Рис. 10.



Площадь под кривой ROC (AUC)	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,527
Среднеквадратическая ошибка	0,129
Интервал доверия 95%	от 0,319 до 0,728
z-статистика	0,207
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	0,8364

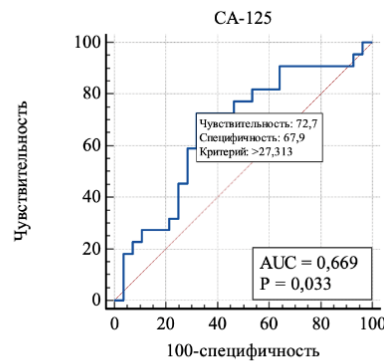
Индекс Юдена	
Индекс Юдена J	0,2333
Связанный критерий	>83,8
Чувствительность	30,00
Специфичность	93,33

Рис. 11.

Рис. 10. ROC-кривая для NT-proBNP > 2924,44 пг/мл у больных с предиабетом, как прогностического биомаркера риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Рис. 11. ROC-кривая для PAMP > 83,8 пг/мл у больных с предиабетом, как прогностического биомаркера риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Для NT-proBNP > 2924,44 и PAMP > 83,8 пг/мл статистически значимой прогностической способности в отношении повторных госпитализаций по поводу ОДСН у пациентов с предиабетом не выявлено ( $p > 0,05$  для обеих ROC-кривых).



Площадь под кривой ROC (AUC)	
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,669
Среднеквадратическая ошибка	0,0794
Интервал доверия 95%	от 0,521 до 0,795
z-статистика	2,127
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	0,0335

Индекс Юдена	
Индекс Юдена J	0,4058
Связанный критерий	>27,313
Чувствительность	72,73
Специфичность	67,86

Рис. 12.

Рис. 12. ROC-кривая для CA-125 > 27,313 КЕд/мл у больных с предиабетом, как прогностического биомаркера риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Среди всех значений СА-125 была получена наиболее оптимальная точка отсечения  $> 27,313$  КЕд/мл, что позволяет рассматривать данное значение биомаркера, как прогностический критерий риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, у больных с предиабетом с чувствительностью 72,73% и специфичностью 67,86% (AUC=0,669,  $p=0,034$ ).

У больных с предиабетом и неблагоприятным прогнозом у 28 (84,9%) больных СА-125 был больше 27,313 КЕд/мл, в подгруппе больных с благоприятным прогнозом – лишь у 14 (58,3%) пациентов ( $p=0,013$ ). Следовательно, при СА-125  $> 27,313$  КЕд/мл при индексной госпитализации, связанной с ОДСН, у больных с предиабетом ОШ развития повторной госпитализации увеличивается в 5,201 (95%ДИ 1,348-21,177) раза, ОР – в 1,637 (95%ДИ 1,095-2,280).

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность предиабета, определяемая по данным анамнеза или после стабилизации состояния больных по результатам ПГТТ и у ряда больных в сочетании с определением глюкозы плазмы крови натощак, среди 426 госпитализированных пациентов с ОДСН составила 25,6%, впервые выявленного предиабета - 23,5%. Наличие предиабета увеличивало ОР развития ОДСН в 3,6 раза.

2. ОДСН у больных с предиабетом в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена характеризовалась более выраженными признаками застоя, оцененными по УЗИ легких и VExUS протоколу по ЭхоКГ, преимущественно с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ДД ЛЖ, что приводило к необходимости использования более высоких доз парентеральных петлевых диуретиков, у 12,5% больных к увеличению потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке и ультрафильтрации.

3. Фенотип, функциональный класс ХСН, определяемые до индексной госпитализации, связанной с ОДСН, показатели глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, ПГТТ не продемонстрировали предикторную значимость для быстро прогрессирующего застоя у больных с предиабетом. Метаболические факторы риска (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, ТГ/глюкозный индекс  $> 9$ ), выраженность интерстициального отека, оцененного по количеству В-линий по УЗИ легких, ремоделирование сердца, характеризующееся гипертрофией и ДД ЛЖ в сочетании с дилатацией ЛП, цистатинзависимая ренальная дисфункция и увеличение жесткости аорты были взаимосвязаны с развитием ОДСН у больных с предиабетом.

4. У 21,1% больных с ОДСН зарегистрированы низкие значения Nt-proBNP  $< 300$  пг/мл при госпитализации, не соответствующие диагностическим для быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения. Биомаркеры крови СА-125  $> 12,037$  КЕд/мл и РАМР  $> 31,6$  пг/мл, в сравнении с «золотым стандартом» с Nt-proBNP, продемонстрировали диагностическую ценность независимо от концентрации натрийуретического пептида и гликемического статуса, увеличивая возможность верификации ОДСН в 2,2 и 3,3 раза соответственно.

5. Предиабет взаимосвязан с неблагоприятным прогнозом больных, перенесших эпизод ОДСН, уже в течение года наблюдения. Смертельные исходы и/или потребность в госпитализациях регистрировались у 57,9% больных предиабетом. Наличие предиабета у больных, перенесших ОДСН, увеличивает ОР неблагоприятного прогноза в 1,5 раза, всех госпитализаций в 1,6 раза, госпитализаций, связанных с ОДСН, – в 3,1 раза, комбинированный показатель смертельных исходов и повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, – в 2,1 раза без увеличения ОР общей смертности.

6. Предикторную значимость для неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом, перенесших ОДСН, продемонстрировали метаболические факторы риска нарушений углеводного обмена (ТГ/глюкозный индекс > 9), избирательная коморбидная патология (ОКС в анамнезе, наличие железодефицита), выраженный застой при индексной госпитализации (тахикардия покоя, количество В-линий по УЗИ легких > 30, градация VExUS > 1), ремоделирование сердца, характеризующееся ДД ЛЖ в сочетании с дилатацией ЛП, цистатинзависимая ренальная дисфункция и увеличение жесткости аорты. При СА-125 > 27,313 КЕд/мл у больных предиабетом ОР повторной госпитализации, связанной с ОДСН, увеличивается в 1,6 раза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У всех больных ОДСН при любых изменениях гликемического статуса рекомендуется после стабилизации состояния проводить ПГТТ с целью раннего выявления предиабета, как предиктора тяжелого течения недостаточности кровообращения и неблагоприятного прогноза.

2. Для оценки выраженности застоя, как предиктора тяжелого течения ОДСН и риска смертельных исходов и повторных госпитализаций в течение года, рекомендуется у больных предиабетом использовать комбинированные тесты, такие как УЗИ легких с подсчетом В-линий и VExUS протокол при выполнении ЭхоКГ.

3. У больных предиабетом и явными признаками ОДСН рекомендуется при низких значениях Nt-proBNP < 300 пг/мл определять в крови концентрацию СА-125 и РАМР. Значения СА-125 > 12,037 КЕд/мл и РАМР > 31,6 пг/мл следует рассматривать, как диагностические критерии ОДСН.

4. С целью предотвращения фатальных событий и потребности в повторных госпитализациях, связанных с наличием предиабета и тяжелого течения ОДСН, рекомендуется разрабатывать персонализированные программы лечебных мероприятий, направленных на высокую приверженность к базисной терапии ХСН и предиабета.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Список работ, опубликованных по материалам диссертации в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ*

1. Улыбина, Е.В. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией / Е.В. Улыбина, Н.А. Козиолова, С.В. Миронова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 7-16.

2. Улыбина, Е.В. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований / Е.В. Улыбина, Н.А. Козиолова, С.В. Миронова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 56-62.

3. Улыбина, Е.В. Предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме / Е.В. Улыбина, О.В. Масалкина, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 8. – С. 42-52.

4. Улыбина, Е.В. Предикторы развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: диагностическая ценность аденомедуллина и ракового антигена 125 / Е.В. Улыбина, С.В. Миронова, Н.А. Козиолова // Терапия. – 2026. – Т. 94, № 2. – С. 46-56.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДД – диастолическая дисфункция  
ДИ – доверительный интервал  
ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
ИНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛЖД – латентный железодефицит  
ЛП – левое предсердие  
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест  
ППТ – площадь поверхности тела  
РКО – Российское кардиологическое общество  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СКФ<sub>cre+cys</sub> – скорость клубочковой фильтрации, определяемая по креатинину и цистатину С  
СКФ<sub>cys</sub> – скорость клубочковой фильтрации, определяемая по цистатину С  
СР – синусовый ритм  
ТГ – триглицериды  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиография  
AUC – Area Under Curve  
CA-125 – раковый антиген 125 (Cancer Antigen 125)  
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine based  
E/e' – соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца  
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
PAMP – N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (ProAdrenomedullin N-terminal 20 peptide)  
PWV<sub>ao</sub> – скорость пульсовой волны в аорте  
ROC – Receiver Operating Characteristic  
VExUS – Venous Excess Ultrasound