

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

*На правах рукописи*

Улыбина Елизавета Владимировна

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

специальность 3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Пермь 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	11
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	26
1.1. Эпидемиология острой декомпенсации сердечной недостаточности и предиабета.....	26
1.2. Патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности при предиабете .....	30
1.3. Структурно-функциональные изменения сердца при ОДСН на фоне предиабета.....	34
1.4. Поражение артериальной стенки у больных с ОДСН и предиабетом	36
1.5. Особенности поражения почек у пациентов с ОДСН при предиабете .....	38
1.6. Вклад анемии в развитие и прогрессирование ОДСН при предиабете .....	40
1.7. Проблемы диагностики предиабета в условиях ОДСН. Отсутствие единых диагностических критериев .....	42
1.8. Роль новых биомаркеров в диагностике ОДСН .....	43
1.8.1. Адреномедуллин .....	44
1.8.2. СА-125 .....	48
ГЛАВА 2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ .....	55
2.1. Дизайн исследования .....	55
2.2. Методы диагностики и методики применяемых лабораторных и инструментальных исследований.....	60
2.2.1. Диагностика ХСН в анамнезе .....	60
2.2.2. Диагностика ОДСН.....	63
2.2.3. Определение новых биомаркеров в диагностике ОДСН .....	70
2.2.4. Верификация предиабета .....	71
2.2.5. Методика верификации хронической болезни почек.....	72
2.2.6. Методика верификации анемии и латентного железодефицита при ОДСН.....	74
2.2.7. Методы оценки функционального состояния артерий .....	75

2.3. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование .....	75
2.4. Статистическая обработка материала .....	78
<b>ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ.....</b>	<b>81</b>
3.1. Характеристика клинико-anamnestических показателей больных с ОДСН и предиабетом в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена.....	81
3.2. Сравнительная оценка базисной терапии ХСН до госпитализации, связанной с ОДСН.....	84
3.3. Сравнительная оценка клинических признаков застоя/гипоперфузии у пациентов с ОДСН в зависимости от наличия предиабета .....	87
3.4. Характеристика инструментальных и лабораторных диагностических критериев ОДСН по группам обследуемых .....	93
3.5. Характеристика основных лабораторных показателей у пациентов с ОДСН на фоне предиабета .....	96
3.6. Особенности функционального состояния почек у больных с ОДСН и предиабетом .....	100
3.7. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных с ОДСН и предиабетом .....	102
3.8. Характеристика госпитальной фармакотерапии у пациентов с ОДСН и предиабетом .....	103
3.9. Определение предикторов развития ОДСН у больных предиабетом	104
3.10. Диагностическая значимость биомаркеров РАМР и СА-125 у пациентов с ОДСН и предиабетом .....	105
<b>ГЛАВА 4 ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИЗОД ОДСН.....</b>	<b>110</b>
4.1. Сравнительная частота, структура и время наступления неблагоприятных событий у больных, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от гликемического статуса.....	110
4.2. Характеристика анамнестических показателей больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза.....	116

4.3. Сравнительная характеристика клинического статуса при индексной госпитализации с ОДСН у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза .....	118
4.4. Характеристика инструментальных и лабораторных критериев диагностики ОДСН при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза .....	124
4.5. Характеристика основных лабораторных показателей при индексной госпитализации с ОДСН у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза .....	127
4.6. Особенности функционального состояния почек у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза .....	131
4.7. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза .....	132
4.8. Характеристика госпитальной фармакотерапии у пациентов с ОДСН и предиабетом в зависимости от прогноза .....	134
4.9. Определение предикторов развития неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН.....	135
4.10. Прогностическая ценность новых биомаркеров СА-125 и РАРР у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН.....	136
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ .....	141
ВЫВОДЫ .....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	155

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давления

АДМ – адреномедуллин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БА – бронхиальная астма

БАБ –  $\beta$ -адреноблокатор

БКК – блокатор кальциевых каналов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГБ – гипертоническая болезнь

ГК – гипертонический криз

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа
- ИОЛП – индексированный объем левого предсердия
- ИР – инсулинорезистентность
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- КФК МВ – креатинфосфокиназа, фракция МВ
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛЖД – латентный железodefицит
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НГН – нарушенная гликемия натощак

НПВ – нижняя полая вена

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПОАК – пероральный антикоагулянт

ПП – правое предсердие

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов

РКО – Российское кардиологическое общество

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

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

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СР – синусовый ритм

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСН<sub>нФВ</sub> – сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ

ХСН<sub>сФВ</sub> – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ

ХСНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

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

ЭхоКГ – эхокардиография

ЯВ – яремная вена

ADA – Американская диабетическая ассоциация

AIХао – индекс аугментации в аорте

AUC – Area Under Curve

Bio-АДМ - биологически активный адреномедуллин

BNP – мозговой натрийуретический пептид

СА-125 – раковый антиген 125 (Cancer Antigen 125)

CAVI – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс

CCS – Composite congestion score

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

E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

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

e' – ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца

HbA1c – гликированный гемоглобин

HFA – ассоциация специалистов по сердечной недостаточности

IDF – Международная федерация диабета

K – калий

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

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

MR-proADM – среднерегионарный проадреномедуллин

Na – натрий

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, липокалин,

NICE – Национальный институт Великобритании

NO – оксид азота

Nt-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

PAMP – N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин  
(ProAdrenomedullin N-terminal 20 peptide)

PWV<sub>ao</sub> – скорость пульсовой волны в аорте

SBP<sub>ao</sub> – центральное артериальное давление

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

SGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

VExUS – Venous Excess Ultrasound

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [34, 154]. Так, по данным российского наблюдательного исследования ЭПОХА-ХСН, смертность больных ХСН III-IV функционального класса достигает 80% в течение 5 лет и связана с повторными госпитализациями из-за ОДСН [40].

Проблема развития ОДСН у больных с известной недостаточностью кровообращения или *de novo* вызывает особую обеспокоенность у всего мирового медицинского сообщества, являясь одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности населения с нарастающим трендом большей распространенности и частоты повторных событий, высокочувствительным потенциалом для органов здравоохранения всех стран [29, 98, 118, 125].

На современном этапе широкая распространенность предиабета и значительное ее увеличение в популяции во всем мире вносит предиабет в разряд заболеваний, представляющих неинфекционную пандемию [162].

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 [70]. Согласно эпидемиологическим данным, 541 миллион взрослого населения планеты имеет предиабет, подтвержденный по результатам перорального глюкозотолерантного теста, тогда как у 319 миллионов взрослых данное состояние диагностировано на основании концентрации глюкозы плазмы крови натощак [64].

Предиабет повышает риск развития не только сахарного диабета (СД) 2 типа, метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП), но и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [140]. Наличие сильной двунаправленной связи между нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и ХСН известно. НТГ, без ИБС и развития инфаркта миокарда, отвечает за активацию различных молекулярных и патофизиологических механизмов, которые в долгосрочной перспективе могут привести к диабетической кардиомиопатии и недостаточности кровообращения [82]. ХСН через нейрогуморальные и адипокиновые пути способствует развитию предиабета и СД 2 типа, что закономерно влечет за собой значительное ухудшение прогноза у данной категории пациентов [194]. 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 [168]. В связи с этим, Американская диабетическая ассоциация совместно с Американским колледжем кардиологов в 2022 году выпустила консенсусный документ, в котором указана необходимость в предоставлении четких рекомендаций практикующим врачам по наилучшим подходам для скрининга и диагностики ХСН у лиц с предиабетом с целью обеспечения доступа к оптимальному, основанному на фактических данных, управлению этими заболеваниями для снижения рисков серьезных осложнений [157].

Нарушения углеводного обмена: от стрессовой гипергликемии до СД 2 типа, вносят крайне негативный вклад как в развитие ОДСН у больных с симптомами недостаточности кровообращения, так и значительно ухудшают прогноз [61, 162, 195, 197].

Так, по данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) и регистров, было найдено, что СД 2 типа не только является предиктором развития недостаточности кровообращения, но и увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности у больных с острой сердечной недостаточностью на 32%, повторных госпитализаций – на 16% [25,

162]. 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% [126]. Стрессовая гипергликемия, по данным мета-анализа 9 наблюдательных исследований, у больных ХСН связана с 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и риска повторных госпитализаций, связанных с ХСН, на 83% [117].

Хотя СД 2 типа и предиабет увеличивают риск ХСН, оценка различных маркеров дисгликемии показала, что при данной патологии может формироваться любой фенотип ХСН, как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [71].

Известно, что диагностика ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, развитие ОДСН, представляют определенные трудности, для преодоления которых необходимо использовать дополнительные диагностические лабораторно-инструментальные критерии с целью более точной верификации [9].

Доказательная база эффективности и безопасности лекарственных препаратов при ХСН и нарушениях углеводного обмена продемонстрировала необходимость особого выбора терапии, как для лечения СД 2 типа и предиабета, так и для лечения ХСН, в том числе при формировании ОДСН, в условиях верификации обоих состояний у больных [68, 130, 179]. Так, среди сахароснижающих препаратов доказана необходимость с высоким уровнем значимости применения ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГЛТ2) у больных ХСН независимо от ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа [175]. У больных с предиабетом ИНГЛТ2 проявляют не только положительные эффекты в отношении ХСН, но и способны обеспечить профилактику СД 2 типа [167]. Карведилол, как бета-адреноблокатор, имеет самый высокий уровень доказательности в снижении риска смертельных исходов при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, но не может быть использован у больных с СД 2 типа и предиабетом из-за увеличения риска гипергликемии

при отсутствии у него избирательности действия в отношении бета-адренорецепторов [150, 151].

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 [56, 126]. 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 [75, 109]. В научной литературе подчеркнута, 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% [56, 170]. 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 [80].

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 [88]. Есть данные, что более высокие уровни глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина связаны с более высокими рисками обоих фенотипов ХСН [71].

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 [49, 187]. При этом закономерности формирования ОДСН в литературе практически не представлены.

Прогностическое значение предиабета для результатов госпитализации пациентов с ОДСН остается неубедительным [58, 99, 184].

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 [59, 135].

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 (СА-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 [54]. Важной особенностью биомаркера СА-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, адrenomедуллин – полифункциональный пептид кальцитонинового суперсемейства, концентрация которого в крови коррелирует с нарастанием застойных явлений и средним давлением в легочной артерии [52, 180].

Проблема более широкого применения представленных биомаркеров для диагностики ОДСН заключается в значительной вариабельности их диагностических значений [76, 120].

У больных ОДСН и предиабетом диагностические точки отсечения для значений концентрации в крови СА-125 и адrenomедулина по данным сведений из научных баз не определялись. Данные биомаркеры по результатам ряда исследований демонстрируют и прогностическую значимость у больных с ОДСН [48, 144], 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 нарушенной 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, РАРР) 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 распространённости впервые выявленного предиабета (23,5%) при госпитализации до аргументации более выраженного застоя, низкой частоты достижения эуволемии 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, преимущественного 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 клинко-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, наличии 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 РАМР > 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 ангиографию 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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Эпидемиология острой декомпенсации сердечной недостаточности и предиабета

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения, что обусловлено высокими показателями заболеваемости и смертности, а также существенными экономическими затратами, ассоциированными с данным патологическим состоянием.

Анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации (РФ) за период 1990-2017 гг. демонстрирует устойчивую тенденцию к росту распространенности числа пациентов с ХСН. Согласно имеющимся данным, общая численность таких пациентов увеличилась на 2,1%, и по предварительным оценкам может достигать 12 миллионов человек, в то время как стандартизированная по возрасту распространенность возросла на 1,7%, составив 694,3 случая на 100 тысяч населения [27].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) по-прежнему остается ведущей причиной госпитализации среди лиц старше 65 лет, а также имеет самый высокий показатель 30-дневной повторной госпитализации в сравнении с другими нозологиями [60, 124]. Несмотря на прогресс в лечении, прогноз для пациентов с ОДСН остается неблагоприятным, о чем свидетельствуют высокие показатели летальности и повторной госпитализации. В РФ в течение года после эпизода ОДСН умирает 25% пациентов, а в течение двух лет повторно госпитализируется примерно 80%. Данные американского долгосрочного регистра АСН ЕОК показывают, что госпитальная смертность является наиболее высокой в группе ХСНнФВ (3,4%) по сравнению с группами с умеренно сниженной (ХСНснФВ - 2,1%) и сохраненной ФВ (ХСНсФВ - 2,2%) [27].

Предиабет - промежуточное метаболическое состояние между нормогликемией и сахарным диабетом, которое характеризуется

показателями гликемии, превышающими норму, но не достигающими диагностических критериев СД, включающее нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и/или нарушенную гликемию натощак (НГН) [17, 95]. Предиабет, как правило, характеризуется бессимптомным течением. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), лишь 11% лиц с этим состоянием знают о его наличии [32].

Данные масштабного мета-анализа 62 исследований из 49 стран, представленные в Диабетическом атласе IDF (2019г.), демонстрируют значительную распространенность НТГ, которая составляет 373,9 млн. человек (7,5%) в возрасте 20-79 лет. Примечательно, что почти половина (48,1%) этих случаев приходится на лиц моложе 50 лет, а почти треть (28,3%) на молодых людей в возрасте 20-39 лет [14].

Согласно данным исследования NATION, распространенность предиабета в российской популяции в возрасте 20-79 лет, диагностированного по критерию Американской диабетической ассоциации (ADA) (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4%), составляет 19,3%. При этом результаты международного проекта NAPEE указывают на еще более высокие показатели, достигающие 28,1% и 54,8% при диагностике по уровню глюкозы плазмы натощак ( $\geq 6,1$  ммоль/л, согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов, и  $\geq 5,6$  ммоль/л по критериям ADA, соответственно) [3].

Согласно прогнозам, основанных на текущих высоких показателях заболеваемости, ожидается, что к 2030 году число лиц с предиабетом в возрасте 20-79 лет достигнет 470 млн человек, а к 2045 году увеличится до 587 млн. (8,3% взрослого населения мира) или даже превысит отметку в 600 млн. [13, 17, 95].

Предиабет является распространенным коморбидным состоянием среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, и ассоциируется с независимо повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности в данной популяции [39]. Справедлива и обратная зависимость: предиабет

значимо увеличивает риск манифестации ХСН, формируя порочный круг [42, 94].

Результаты исследования PARAGON-HF, включившего 4796 пациентов с ХСНсФВ, продемонстрировали чрезвычайно высокую распространенность нарушений углеводного обмена при данном фенотипе. СД 2 типа был диагностирован у 49,8% участников (причем у 6,8% он был выявлен впервые), а предиабет - у 18,2%. Таким образом, совокупная доля пациентов с дисгликемией (СД 2 типа или предиабет) составила 68%, в то время как нормальный уровень глюкозы был зафиксирован лишь у 32% исследуемой когорты [39, 177].

Результаты исследования PARADIGM-HF выявили существенную недооценку распространенности нарушений углеводного обмена среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ). Несмотря на то, что на момент включения в исследование лишь у 35% из 8274 участников был документально подтверждён СД 2 типа в анамнезе, стандартизированное скрининговое обследование обнаружило ранее не диагностированный СД 2 типа ( $HbA1c > 6,5\%$ ) дополнительно у 13% пациентов и предиабет ( $HbA1c$  6,0–6,4%) ещё у 25%. Таким образом, общая доля пациентов с клинически значимыми нарушениями углеводного обмена (СД 2 типа или предиабет) составила 73%, при этом у 38% из них эти состояния не были своевременно диагностированы до включения в исследование, что свидетельствует о низкой клинической настороженности в отношении данной коморбидности [3, 177].

В рамках программы CHARM, включившей 7599 пациентов с ХСН различной ФВ, анализ выявил высокую совокупную распространённость впервые выявленных нарушений углеводного обмена. Из 2650 участников СД был диагностирован у 24,7%, а предиабет у 21,4% пациентов. Вместе с ранее известным СД 2 типа (37,2%) общая доля дисгликемии достигла крайне высоких показателей, сопоставимых между фенотипами ХСН: 62,0% при ХСНсФВ и 61,8% при ХСНнФВ. При ХСНнФВ достоверно чаще встречались

впервые выявленный СД 2 типа (26,4% vs. 22,0%) и предиабет (22,1% vs. 20,0%), в то время как при ХСНсФВ была выше распространённость ранее установленного СД 2 типа (40,0% vs. 35,4%) [113, 177].

Несмотря на признанную роль нарушений углеводного обмена в патогенезе и прогрессировании ХСН, сведения о распространённости и прогностической значимости предиабета у пациентов с ОДСН в РФ носят фрагментарный характер.

Согласно исследованию Толкачевой В.В. и соавт., распространённость нарушений углеводного обмена у пациентов с ОДСН достигла 57,5%, при этом на долю предиабета пришлось 17,1% от общего числа обследованных [38, 39].

Результаты исследования Вайсберг А.Р. и соавт. демонстрируют, что у пациентов с ОДСН нарушения углеводного обмена встречаются в 75,9%. Почти половина из них (44,6%) приходится на впервые диагностированную дисгликемию [7].

В исследовании Норузбаевой Б.Т. и соавт., проведенного с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) у госпитализированных пациентов с ХСН II–IV ФК (NYHA) различной этиологии, не имевших НТГ, СД 2 типа и не принимавших сахароснижающие препараты, была выявлена высокая распространённость латентных нарушений углеводного обмена, составившая 52,3%. Среди этих нарушений наиболее часто встречались НТГ (33,9%) и впервые выявленный СД 2 типа (16,7%), тогда как НГН наблюдалась значительно реже (1,7%) [32].

Помимо риска сердечно-сосудистых заболеваний, предиабет является важнейшим предшественником СД 2 типа. У пациентов с ХСН и предиабетом вероятность развития СД 2 типа особенно высока [177]. Мета-анализ 16 когортных исследований, включивших 44 203 пациента, продемонстрировал прямую корреляцию между уровнем HbA<sub>1c</sub> и риском развития СД 2 типа. У лиц с уровнем HbA<sub>1c</sub> в интервале 5,5–6,0% в течение среднего периода наблюдения 5,6 лет (диапазон: 2,8-12 лет) пятилетняя заболеваемость СД 2 типа прогрессивно увеличивалась с 9% до 25%. При этом у пациентов с

уровнем HbA1c 6,0-6,5% риск прогрессирования в манифестный СД 2 типа в течение 5 лет составил 26-50%. Согласно оценкам ADA, кумулятивный риск развития СД 2 типа у лиц с предиабетом может достигать 70%, при этом ежегодная вероятность перехода из состояния предиабета в СД 2 типа оценивается в 5–10% [14, 47].

## **1.2. Патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности при предиабете**

Развитие ХСН на фоне нарушений метаболизма глюкозы является результатом каскада взаимосвязанных процессов: инсулинорезистентности, дисфункции  $\beta$ -клеток, хронического воспаления, окислительного стресса и гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Совокупное действие этих факторов вызывает повреждение сосудов, эндотелиальную дисфункцию и развитие макро- и микрососудистых осложнений [3, 4, 14, 191, 192].

### **Инсулинорезистентность**

Инсулинорезистентность (ИР) — это патофизиологическое состояние, определяемое как снижение чувствительности к инсулину в ключевых тканях (печень, мышцы, жировая ткань) и ведущее к нарушению утилизации глюкозы. Будучи одним из ранних проявлений кардиметаболических нарушений, ИР рассматривается как одна из ключевых причин развития предиабета, сердечно-сосудистых заболеваний и обусловленной ими смертностью [174, 193].

Причины возникновения ИР у пациентов с ХСН остаются не до конца изученными [177]. С одной стороны, ИР потенциально влияет на сердце и сосуды через такие механизмы, как нарушение метаболизма, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и избыточная активация РААС. С другой стороны, при уже существующей ХСН создаются условия для формирования и прогрессирования ИР, что происходит из-за

комплекса факторов, включая симпатическую гиперактивацию, потерю мышечной массы, вынужденную малоподвижность, вызванную низкой толерантностью к нагрузке, и воздействие циркулирующих цитокинов [170, 193].

Активация симпатической нервной системы происходит на фоне усиления нервных и гуморальной влияний, что одинаково свойственно как ХСНсФВ, так и ХСНнФВ. Повышение концентрации катехоламинов, обусловленное данной активацией, приводит к нарушению инсулиновой сигнализации и утилизации глюкозы скелетной мускулатурой, подавляет секрецию инсулина, стимулирует в печени процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также повышает концентрацию свободных жирных кислот в крови из-за усиленного липолиза в адипоцитах. Совокупность этих факторов закономерно приводит к развитию ИР [165, 170].

Прогрессирование ХСН при ИР осуществляется через несколько механизмов. Во-первых, на уровне миокарда ИР индуцирует метаболический сдвиг в сторону окисления свободных жирных кислот и снижает утилизацию глюкозы, что повышает чувствительность сердца к ишемическому повреждению и гемодинамическим нарушениям [170, 177]. Во-вторых, ИР нарушает периферическую вазодилатацию, приводя к росту постнагрузки на ЛЖ и, усугубляя его дисфункцию. В-третьих, компенсаторная гиперинсулинемия вызывает задержку натрия и жидкости, усиливает активность симпатической нервной системы [176] и способствует ремоделированию миокарда [170, 172, 177, 188]

### **Окислительный стресс и воспаление**

В норме инсулин выполняет две важные функции: регулирует концентрацию глюкозы в крови посредством усиления ее утилизации тканями, и регулирует кровоток путем стимуляции синтеза оксида азота (NO) в сосудистой стенке, что приводит к физиологическому расширению сосудов. Развитие гипергликемии и ИР нарушает NO-зависимые механизмы, следствием чего становятся окислительный стресс и уменьшение

биодоступности NO [4]. Гликированные белки и углеводы, активируя свои рецепторы, запускают каскад реакций: усиливается продукция активных форм кислорода, что вызывает воспалительный ответ в миокарде и системе микроциркуляции. Данный процесс лежит в основе развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции [42].

Еще одним следствием гипергликемии является дисфункция коронарных микрососудов, которая опосредована активацией провоспалительных цитокинов [142]. Прогрессирование нарушений углеводного обмена от нормального уровня глюкозы до предиабета сопровождается динамическими изменениями в воспалительном ответе и спектре иммунных биомаркеров [14]. Предиабет характеризуется повышением концентрации провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Активируя в эндотелиальных клетках ядерный фактор каппа-B (NF- $\kappa$ B), они увеличивают экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. В конечном итоге это приводит к миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство [4].

Образуя порочный круг, процессы окислительного стресса и воспаления взаимно поддерживают друг друга, что приводит, во-первых, к энергетическому дефициту (снижению синтеза АТФ) и, во-вторых, к нарушению кальциевого гомеостаза (снижению поглощения кальция саркоплазматическим ретикуломом). В совокупности это ослабляет силу сердечных сокращений, формируя отрицательный инотропный эффект. Конечные продукты гликирования в высоких концентрациях вызывают структурные изменения в миокарде, а именно развитие интерстициального фиброза [42].

### **Гиперактивность РААС**

Активация симпатической нервной системы и РААС в качестве компенсаторного механизма при ХСН является важным фактором, способствующим возникновению ИР [42,177,196]. В результате этой активации возрастает уровень свободных жирных кислот, высвобождаемых из

жировой ткани, а также повышается концентрация глюкозы в плазме крови. Оба этих процесса связаны с повреждением поджелудочной железы, которое опосредовано действием цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и интерлейкины [177].

Ангиотензин II, центральное звено РААС, вызывает системную и сосудистую ИР, подавляя инсулиновый сигнальный путь PI3K/Akt. Это подавление, в свою очередь, нарушает два важнейших процесса: выработку NO и транспорт глюкозы через переносчик Glut-4. Параллельно как ангиотензин II, так и альдостерон усугубляют ситуацию, стимулируя выработку активных форм кислорода, что нарушает инсулиновую сигнализацию и функции эндотелия [196].

### **Патогенетическая роль ожирения в формировании ИР и предиабета**

Ожирение служит значимым фактором риска развития ХСН и обусловлено сопутствующими метаболическими нарушениями - ИР и нарушением углеводного обмена. Ключевым звеном в этом процессе, определяющим системную чувствительность к инсулину, является жировая ткань, дисфункция которой напрямую связана с возникновением метаболических нарушений [177]. Чрезмерное накопление жировой ткани не просто усугубляет ИР при предиабете, но и служит её ключевым патогенетическим фактором [94].

Накопление жирных кислот в печени нарушает её функцию, что приводит к комплексу метаболических расстройств: усилению синтеза липопротеинов, повышенной выработке глюкозы, снижению распада инсулина, результатом чего является развитие системной гиперинсулинемии [90]. Адипокины, выделяемые гипертрофированными адипоцитами, индуцируют инфильтрацию моноцитов и макрофагов в висцеральную жировую ткань, способствуя развитию локального и системного воспалительного ответа [44].

Следствием накопления токсичных жирных кислот является стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция и усиленное

образование активных форм кислорода. Данные нарушения, в свою очередь, приводят к воспалению, ИР, апоптозу эндотелиальных клеток и, в конечном итоге, атеросклерозу [169].

Избыточное накопление висцерального жира и ослабление антилиполитического действия инсулина лежит в основе ИР, снижения утилизации свободных жирных кислот, активации воспаления и окислительного стресса. Кроме того, висцеральное ожирение вызывает нейрогуморальные нарушения, которые напрямую повреждают сердечно-сосудистую систему, приводя к эндотелиальной дисфункции, кардиометаболическим заболеваниям [94] и повышая риск ХСН, в том числе ХСНсФВ [42].

### **1.3. Структурно-функциональные изменения сердца при ОДСН на фоне предиабета**

Понятие диабетической кардиомиопатии, как самостоятельного заболевания было впервые описано Rubler S. et al. в 1972 году на основании наблюдений за четырьмя пациентами с диабетом, у которых имелись признаки сердечной недостаточности [101, 189], при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и патологии клапанов сердца [47].

Развитие диабетической кардиомиопатии связано с тремя независимыми факторами риска: ИР, гиперинсулинемией и гипергликемией. К патофизиологическим механизмам заболевания относятся системные метаболические нарушения, избыточная активация РААС, повреждение субклеточных структур, а также такие процессы, как окислительный стресс, хроническое воспаление и нарушение иммунной регуляции [101, 102].

Поскольку при предиабете ремоделирование сердца обусловлено схожими патофизиологическими механизмами, логично предположить, что изменения, характерные для диабетической кардиомиопатии, наблюдаются и у пациентов с предиабетом [129, 192]. У пациентов с ИР, включая ожирение и

предиабет, риск ХСН возрастает на 20-70%. При этом у большинства таких пациентов выявляется ХСНсФВ [129].

Гипергликемия, ИР и гиперинсулинемия лежат в основе метаболической дисфункции сердца. В результате запускается каскад патологических процессов, включая митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, воспаление и образование конечных продуктов гликирования. Данные изменения, наряду с активацией РААС, вегетативной нейропатией, стрессом эндоплазматического ретикулума, гибелью кардиомиоцитов и микрососудистой дисфункцией, в конечном итоге приводят к структурным изменениям сердца – ригидности миокарда, гипертрофии и фиброзу. Вышеуказанные патологические изменения служат ключевым фактором возникновения как диастолической, так и систолической дисфункции, прогрессирующей в ХСН [102].

На первой, клинически бессимптомной стадии диабетической кардиомиопатии развиваются фиброз и повышение ригидности миокарда. Указанные структурные изменения проявляются нарушением диастолической функции: снижением раннего наполнения желудочков, дилатацией предсердий и повышением конечного диастолического давления в ЛЖ [102, 186].

Гипергликемия способствует фиброзу миокарда и нарушению его пассивной релаксации главным образом за счёт накопления конечных продуктов гликирования, которые запускают структурную перестройку сердца. Кроме того, они стимулируют выработку коллагена и фибронектина, а также вызывают перекрёстное связывание компонентов соединительной ткани, что в конечном итоге и приводит к фиброзу [102, 103].

Важным механизмом развития диастолической дисфункции сердца является истощение энергетических запасов в кардиомиоцитах, которое усугубляется двумя факторами: нарушением митохондриального кальциевого обмена из-за сбоев в работе саркоплазматического ретикулума и повышенным образованием в митохондриях активных форм кислорода [97, 129].

Значимая роль в развитии структурно-функциональных изменений миокарда в последнее время отводится системному провоспалительному ответу, вызванному такими сопутствующими патологиями, как ожирение и предиабет. При ХСНсФВ сопутствующая патология запускает системное воспаление, что вызывает окислительный стресс в эндотелии коронарных микрососудов и приводит к снижению биодоступности NO в миокарде, подавляя активность протеинкиназы G в кардиомиоцитах. Итогом становится повышение жёсткости и гипертрофия кардиомиоцитов, что провоцирует концентрическое ремоделирование ЛЖ и развитие его диастолической дисфункции (ДД) [152].

На второй стадии диабетическая кардиомиопатия характеризуется гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и структурным ремоделированием сердца, которые обуславливают нарастающую ДД и манифестацию ХСНсФВ. При дальнейшем прогрессировании заболевания к диастолическим нарушениям и снижению податливости миокарда может присоединиться систолическая дисфункция [102, 103].

Таким образом, ремоделирование миокарда в условиях (пре)диабета — это сложный, многофакторный процесс. В основе лежит целый ряд механизмов, действующих как системно, так и непосредственно на миокард. К числу ключевых из них относятся гипергликемия, окислительный стресс, воспаление, изменения гомеостаза кальция и метаболизма субстратов, вегетативная дисфункция, а также гиперактивация РААС и эндотелиновой системы [119, 129].

#### **1.4. Поражение артериальной стенки у больных с ОДСН и предиабетом**

Механизмы, с помощью которых ИР способствует атерогенезу и прогрессированию бляшек, включают два основных компонента. Первый — это системные факторы, такие как дислипидемия, гипертензия и провоспалительное состояние. Второй - локальное нарушение инсулиновой

сигнализации в клетках интимы, вовлеченных в атеросклероз, а именно в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, а также макрофагах [53].

В физиологических условиях инсулин играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, поддерживая баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией. С одной стороны, инсулин подавляет продукцию NO, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, тормозит рост и миграцию гладкомышечных клеток. С другой стороны, инсулин способствует высвобождению мощного вазоконстриктора – эндотелина - 1. При ИР этот баланс нарушается: активируется путь митоген-активируемой протеинкиназы/киназы, что приводит к воспалению, вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток [100,132]. Хроническая вазоконстрикция артериального и венозного русел приводит к компенсаторной гипертрофии мышечной оболочки сосудов, следствием которой являются утолщение сосудистой стенки и изменение её геометрии [36]. Несмотря на то, что утолщение стенок сосудов в норме прогрессирует с возрастом, ИР выступает мощным фактором, ускоряющим этот процесс. Клинически данное состояние проявляется повышением скорости пульсовой волны и ДД, обусловленной фиброзом миокарда [92].

При ожирении и предиабете происходит активация симпатической нервной системы и РААС, в том числе из-за повышенного уровня лептина, что приводит к повышению уровня альдостерона, который увеличивает объем плазмы. Параллельно лептин-опосредованное высвобождение неприлизина вызывает дефицит натрийуретических пептидов, что усугубляет задержку натрия. В результате эти взаимосвязанные процессы вызывают увеличение объема плазмы, артериальную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию и развитие атеросклероза [53]. Через активацию рецепторов на воспалительных клетках гипергликемия усиливает захват липопротеинов, что в дальнейшем ускоряет прогрессирование атеросклероза, воспаления и дисфункции эндотелия [142, 178].

Артериальная жесткость представляет собой хорошо изученный интегральный маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Для неинвазивной оценки артериальной жесткости используются скорость пульсовой волны (PWV<sub>ao</sub>) и индекс аугментации (AI<sub>cao</sub>), который характеризует величину отраженной систолической волны [15, 104]. Согласно данным исследований, увеличение PWV<sub>ao</sub> на 1 м/с ассоциировано с ростом риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая повторную госпитализацию по поводу ОДСН, более чем на 10% [104]. В то же время, повышение AI<sub>cao</sub> на 1% увеличивает данный риск на 3% [148]. Повышенная артериальная жесткость ускоряет распространение пульсовой волны, в результате чего происходит более раннее возвращение отраженной волны в систолу, что в конечном итоге нарушает перфузию миокарда, повышает постнагрузку на ЛЖ, создавая предпосылки для развития ХСНсФВ [46, 148].

Исследование Park et al. (2012), в котором артериальная жесткость оценивалась с помощью индекса CAVI, а коронарный атеросклероз по шкале CACS (coronary artery calcium score), продемонстрировало, что в группе предиабета значения обоих индексов, а также степень коронарного стенозирования, значимо превышали таковые в группе контроля с нормальным углеводным обменом [3].

### **1.5. Особенности поражения почек у пациентов с ОДСН при предиабете**

Наличие хронической болезни почек (ХБП) сопряжено с увеличением вероятности возникновения ХСН, а также служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН [108]. Установлено, что сердечно-сосудистые осложнения являются причиной летального исхода у 40-50% пациентов с прогрессирующей ХБП [65].

В последние десятилетия растёт число пациентов с кардиоренальным синдромом (КРС) - состояния, характеризующегося сочетанным поражением сердца и почек [73]. Современная классификация КРС, основанная на

патофизиологии и механизмах развития сердечной и почечной дисфункции, включает 5 типов [10]. КРС 1 типа характеризуется развитием острого повреждения почек (ОПП) при острых сердечно-сосудистых состояниях, в частности при ОДСН [35]. Частота встречаемости КРС 1 типа у пациентов с ОДСН варьируется от 24% до 45% [73]. Его манифестация в большинстве случаев происходит на ранних этапах госпитализации: у половины пациентов - в течение первых 4-х дней, а у 70-90% - на первой неделе лечения [23].

Повторяющиеся эпизоды ОДСН являются фактором риска прогрессирования как сердечной недостаточности, так и поражения почек. Прямая зависимость между частотой декомпенсаций ХСН и развитием ХБП объясняется тем, что каждое обострение сопряжено с высоким риском ОПП. Перенесенное ОПП может привести к неполному восстановлению почечной функции, тем самым иницируя или усугубляя течение ОПП [35].

Известно, что гипергликемия увеличивает выработку активных форм кислорода, способствует накоплению конечных продуктов гликирования, активирует внутриклеточные сигнальные молекулы и усиливает действие РААС [143]. В конечном итоге гипергликемия приводит к ренальной гиперfiltrации [108]. Повышение HbA1c или препрандиальной глюкозы на единицу повышает риск гиперfiltrации фактически в два раза. Ренальная гиперfiltrация приводит к более быстрому ухудшению функций почек, чем при нормальном исходном их состоянии [26]. Гиперfiltrация в почечных клубочках предрасполагает к прогрессирующему повреждению нефронов, что впоследствии приводит к filtration макромолекул, в том числе альбумина [143]. Повреждение filtrationного барьера клубочков усугубляется биологическими механизмами: гипергликемией, снижающей биодоступность вазодилатирующего NO, и избытком свободных кислородных радикалов. Данные процессы повреждают эндотелий клубочков и активируют системное воспаление [108].

Диагностика ХБП показана всем пациентам у которых на протяжении трёх и более месяцев наблюдается либо хотя бы один маркер повреждения

почек (вне зависимости от уровня СКФ), либо снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (вне зависимости от наличия маркеров повреждения) [35]. Согласно клиническим рекомендациям, основным методом оценки функции почек считается расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определение данного показателя может осуществляться посредством клиренсовых методов или расчетных формул, основанных на уровне сывороточного креатинина. Наиболее точной среди существующих формул признана формула СКD-EPI [10]. Цистатин С рассматривается в качестве перспективного альтернативного биомаркера для оценки функции почек. В отличие от креатинина, его концентрация в сыворотке крови изменяется более динамично, что обеспечивает более раннюю диагностику ОПП [10]. К перспективным биомаркерам диагностики ОПП также относятся NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почек-1) и AGT (ангиотензиноген) [28].

Исследования показывают, что возникновение ОПП у пациентов с ОДСН связано с неблагоприятными исходами, увеличением длительности госпитализации, высоким риском повторных госпитализаций, прогрессированием ХБП до терминальной стадии и повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [23].

### **1.6. Вклад анемии в развитие и прогрессирование ОДСН при предиабете**

В современной научной литературе накапливаются убедительные данные, свидетельствующие о том, что даже анемия легкой степени и дефицит железа у пациентов с ХСН ассоциируется с прогрессированием симптоматики, снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением качества жизни, увеличением числа повторных госпитализаций и смертности [1, 16, 50].

В научной литературе отмечается значительная вариабельность показателей распространенности анемии при ХСН, значения которых находятся в широком диапазоне от 9 до 70% [8]. Частота встречаемости анемии

среди пациентов с ОДСН составляет 50% [33], тогда как абсолютный или функциональный дефицит железа регистрируется в 80% случаев [8].

Между анемией и ХСН существует двусторонняя связь: с одной стороны, анемия любой причины способна вызвать застойную ХСН и ухудшить функцию ЛЖ, а с другой стороны она часто возникает как осложнение на фоне уже установленной ХСН [1].

Общим патогенетическим механизмом развития как ОДСН, так и предиабета является хроническое воспаление. При хроническом воспалении повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6. В центральной нервной системе он стимулирует синтез гепсидина, играющего ключевую роль в поддержании гомеостаза железа [1, 116, 133]. Гепсидин блокирует всасывание железа в кишечнике, подавляя экспрессию ферропортина на базальных мембранах эритроцитов и макрофагов, что делает железо недоступным для утилизации. Возникающий вследствие этого процесса функциональный дефицит железа, нарушает образование эритроидных клеток в костном мозге, приводя к развитию анемии [1, 16, 116].

Российские и зарубежные ученые все чаще признают значительную роль железа в регуляции метаболизма глюкозы на различных уровнях. Среди потенциальных механизмов этого влияния рассматриваются: ферроптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и гепатоцитов, модуляция глюконеогенеза, включая нарушение его циркадного ритма, и снижение выработки «антидиабетогенных» адипокинов [31].

Длительно существующая анемия вызывает стойкие гемодинамические нарушения, приводящие к гипертрофии миокарда, прогрессирующей дилатации камер сердца (в первую очередь ЛЖ) и формированию относительной недостаточности клапанов. Таким образом, анемия не только способствует развитию ХСН, но и отягощает её течение [1].

### **1.7. Проблемы диагностики предиабета в условиях ОДСН. Отсутствие единых диагностических критериев**

Изначально под предиабетом, состоянием повышенного риска развития СД 2 типа, понимали только НТГ, которое диагностируется при уровне глюкозы в капиллярной крови 7,8–11,0 ммоль/л через 2 часа после ПГТТ. Впоследствии эксперты ADA и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) расширили понятие предиабета, включив в него также НГН [20].

В настоящее время нет единого мнения среди экспертных организаций по поводу точных пороговых значений для диагностики НГН [177]. Отсутствие единых диагностических критериев для определения промежуточной гипергликемии между ADA и ВОЗ оставляет открытым вопрос о прогностической значимости этих определений для оценки риска смертности и сердечно-сосудистых событий [86].

Согласно критериям ADA, НГН диагностируется при уровне глюкозы в плазме натощак в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л [142]. В отличие от ADA, такие организации, как Международная федерация диабета (IDF), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), Национальный институт Великобритании (NICE) и Ассоциация диабета Канады (Diabetes Canada) используют более высокий порог - 6,1-6,9 ммоль/л [3].

Вопрос о включении HbA<sub>1c</sub> в качестве диагностического маркера предиабета остается дискуссионным. Согласно рекомендациям ADA, NICE и Diabetes Canada, HbA<sub>1c</sub> включен в перечень диагностических тестов на предиабет. При этом диагностические диапазоны различаются: ADA определяет предиабет при уровне HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4% [149], в то время как NICE и Diabetes Canada устанавливают диапазон 6,0-6,4%. В отличие от этих организаций, такие авторитетные источники, как IDF и РАЭ, на данный момент не признают HbA<sub>1c</sub> в качестве самостоятельного диагностического критерия этого состояния [3].

С одной стороны, применение HbA<sub>1c</sub> для диагностики предиабета не считается абсолютно достоверным, поскольку на его результаты влияет ряд

клинических состояний, таких как анемия, ХБП и другие заболевания, которые снижают точность этого показателя [20]. С другой стороны, многочисленные исследования подтверждают высокую прогностическую значимость HbA1c, который позволяет оценивать риск не только развития СД 2 типа, но и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода [3].

Согласно рекомендациям ВОЗ, показатель HbA1c  $>6,0$  и  $<6,5\%$ , не являясь диагностическим критерием для конкретного заболевания, служит основанием для назначения дополнительного обследования [11].

Диагностика предиабета осуществляется посредством проведения ПГТТ. Основная сложность диагностики при ОДСН связана с тем, что, согласно рекомендациям РАЭ, ПГТТ не проводится в период острого заболевания. По этой причине для дифференциальной диагностики между транзиторной гипергликемией во время госпитализации, СД 2 типа и предиабетом ПГТТ выполняют при стабильном состоянии пациента. Условием для его проведения является уровень глюкозы плазмы натощак  $<7,0$  ммоль/л [25].

### **1.8. Роль новых биомаркеров в диагностике ОДСН**

Многочисленные исследования подтверждают, что основной причиной госпитализации и повторной госпитализации пациентов с ОДСН являются застойные явления. Несмотря на стандартную терапию петлевыми диуретиками, полное устранение застойных явлений достигается редко. Многие пациенты выписываются с сохраняющимися признаками гиперволемии и избыточной массой тела, что напрямую ведет к повышенному риску ранней повторной госпитализации и смертности. Следовательно, специфическая терапия застоя и его точная диагностика перед выпиской являются критическими точками приложения усилий. Сложность интерпретации симптомов застоя и отсутствие унифицированного подхода к

его оценке делают особенно актуальной разработку объективных и экономически эффективных биомаркеров [77, 127, 181].

Современные биомаркеры, такие как адреномедуллин и СА-125, демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с традиционными, предоставляя ценную информацию о распределении жидкости и степени застойных явлений. Использование панели из нескольких биомаркеров позволяет не просто диагностировать ОДСН, но и выявлять конкретные патофизиологические фенотипы, что открывает путь к персонализированному лечению и его коррекции, которое принесет максимальную пользу конкретному пациенту [84, 105, 111, 166].

### **1.8.1. Адреномедуллин**

Адреномедуллин (АДМ), открытый в 1993 году при исследовании ткани феохромоцитомы человека, представляет собой нейрогормональный пептид, состоящий из 52 аминокислот. Его синтез осуществляется преимущественно эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, что подчеркивает его ключевую аутокринную и паракринную роль в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза [89, 105, 112, 164, 181]. Помимо сосудов, экспрессия АДМ выявлена в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, в тканях легких, а также в тканях, участвующих в контроле сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса - почках, мозговом веществе надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системе [2, 155, 164, 181]. После секреции пептид способен свободно диффундировать через эндотелиальный барьер, циркулируя между кровеносным руслом и интерстициальным пространством. Генетическая детерминация АДМ обеспечивается геном ADM, локализованным на 11-й хромосоме [89, 105, 181].

Биосинтез АДМ и родственных пептидов происходит из крупного препрогормона, который преобразуется в про-адреномедуллин (проАДМ). В результате протеолитического расщепления проАДМ образуются четыре фрагмента: N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (РАМР),

среднерегиональный про-АДМ (MR-proADM), С-концевой глицин-удлинённый АДМ (АДМ-Гли) и С-концевой проАДМ. РАМР и АДМ-Гли первоначально представлены биологически неактивными промежуточными формами, содержащими С-концевой глицин. Часть АДМ-Гли впоследствии преобразуется в биологически активную С-концевую амидированную форму АДМ или bio-АДМ [55, 89, 110, 174].

Основополагающими функциями АДМ в сердечно-сосудистой системе являются вазодилатация и поддержание целостности эндотелиального слоя [110, 134, 181]. Действие АДМ зависит от его локализации. АДМ присутствует как внутри сосудов, так и в интерстиции. Внутрисосудистый АДМ взаимодействует с эндотелиальными клетками, улучшая целостность сосудистой стенки и снижая ее проницаемость, тогда как интерстициальный АДМ, воздействуя непосредственно на гладкомышечные клетки по эндотелий-независимому механизму, вызывает вазодилатацию [174, 181]. Являясь мощным вазодилататором, АДМ снижает артериальное давление (АД) и увеличивает сосудистый кровоток, при этом даже малые дозы пептида вызывают расширение сосудов, что указывает на прямую зависимость сосудистого тонуса от повышения уровня АДМ в плазме крови при ХСН [134, 181]. Помимо вазодилатации АДМ выполняет важную функцию в сохранении целостности эндотелиального слоя. Доказано, что нарушения в работе системы АДМ ведут к повышенной проницаемости сосудов и последующему развитию системного и легочного отека [63, 134, 174, 181].

Наряду с сосудорасширяющим, инотропным, диуретическим, натрийуретическим и бронхорасширяющим действием, гормон также проявляет целый ряд других биологических свойств: индуцирует ангиогенез, ингибирует образование альдостерона, оказывает бактерицидное, иммуномодулирующее и антиоксидантное воздействие [110, 171].

Впервые о повышении уровня АДМ при ХСН стало известно в 1995 году. В норме этот пептид присутствует в плазме крови в низких концентрациях (около 13 пг/мл), однако у пациентов с ХСН его содержание увеличивается в

3-4 раза [181]. Поскольку ключевыми проявлениями ОДСН являются повышенная сосудистая проницаемость и тканевой отек, секреция АДМ и его предшественников рассматривается как часть компенсаторного механизма, направленного на ограничение объемной перегрузки. Увеличиваясь в ответ на избыток жидкости, АДМ способствует стабилизации эндотелиального барьера, уменьшению проницаемости сосудов и выраженности застойных явлений в тканях. Таким образом, измерение уровня АДМ может быть использовано для оценки наличия тканевого и легочного отека, а также для оптимизации диуретической терапии у пациентов с ОДСН [2, 63, 174, 181].

Повышенная концентрация АДМ в ряде исследований была ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов. При этом в подавляющем большинстве работ в качестве анализируемого биомаркера выступал стабильный фрагмент его предшественника - MR-proADM [181]. В ходе исследований установлено, что MR-proADM обладает более высокой прогностической способностью в отношении 90-дневной летальности при ОДСН по сравнению с BNP и NT-proBNP, а при совместном измерении предоставляет дополнительную информацию о краткосрочных рисках [55, 57, 141, 166, 173].

Прогностическая значимость bio-АДМ была подтверждена в нескольких клинических исследованиях. В когорте из 246 пациентов с подозрением на ОДСН, поступивших в отделение неотложной помощи, уровень bio-АДМ в плазме был значительно выше у тех, кто достиг первичной комбинированной конечной точки (смерть, реанимация, дыхательная недостаточность, диализ, ОКС, длительная госпитализация или повторная госпитализация в течение 30 дней). Помимо этого, фиксировалась прямая взаимосвязь между высокими значениями данного биомаркера и ухудшением показателей гемодинамики, проявляющиеся ростом центрального венозного давления и давления в легочной артерии [2, 134, 139, 181].

В исследовании BIOSTAT-CHF, проведенном в 2019 году с участием 2179 пациентов с ХСН, была изучена прогностическая роль bio-АДМ.

Согласно полученным данным, высокие концентрации bio-АДМ в плазме крови ассоциировались с более пожилым возрастом пациентов, высоким функциональным классом ХСН и выраженными симптомами застойной недостаточности (отеки, ортопноэ, гепатомегалия, высокое давление в яремных венах) и увеличенным индексом массы тела. Повышение bio-АДМ сопровождалось ростом риска смерти и повторных госпитализаций вследствие ОДСН [181].

Анализ данных исследования PROTECT, включающего 1236 пациентов, показал, что повышенный уровень bio-АДМ перед выпиской после ОДСН ассоциирован с более длительным пребыванием в стационаре, высокими значениями NT-proBNP и плохой реакцией на диуретики. Сочетание высокого bio-АДМ с необходимостью более частого использования петлевых диуретиков независимо увеличивало риск повторной госпитализации по поводу ОДСН в течение 60 дней [2, 105].

В исследовании Pandi et al. было установлено, что уровень bio-АДМ перед выпиской у пациентов, госпитализированных с ОДСН, служит индикатором остаточного застоя и позволяет прогнозировать риск повторной госпитализации. Исследование также выявило, что повышенные значения bio-АДМ ассоциированы с резистентностью к диуретикам и более длительными сроками стационарного лечения [105].

В исследовании Egerstedt et al. было установлено, что повышение концентрации bio-АДМ выше порогового значения в 39 пг/мл ассоциировано с увеличением вероятности диагностики ХСН, а также с более частым выявлением признаков вазодилатации и плеврального выпота на рентгенограммах. Авторы также продемонстрировали независимую от NT-proBNP прогностическую ценность bio-АДМ: его уровень коррелировал с риском госпитализации и летальности в течение 30 и 90 дней [105].

Исследование Kremera et al. продемонстрировало, что в отличие от Nt-proBNP, уровень bio-АДМ у пациентов с ОДСН закономерно снижается на

фоне эффективной противоотечной терапии в течение семи дней, коррелируя с улучшением симптомов [105, 139].

В современной клинической практике «золотым стандартом» для диагностики ХСН является NT-proBNP. Тем не менее, его диагностическая и прогностическая ценность имеет ряд ограничений. На уровень NT-proBNP существенно влияют некардиальные факторы, такие как возраст, почечная дисфункция и ожирение. Такая вариабельность создает риск диагностической ошибки, например, ложного повышения NT-proBNP при почечной недостаточности или его занижения у пациентов с ожирением, что в итоге снижает прогностическую специфичность тестов и осложняет интерпретацию результатов при принятии решений [43]. Будучи преимущественно гемодинамическим биомаркером, NT-proBNP отражает степень ответа кардиомиоцитов на гемодинамическую нагрузку и подвержен влиянию кратковременной функциональной перегрузки [55, 171].

АДМ в большей степени связан с системными, а не легочными застойными явлениями и выступает маркером сосудистого русла в целом, в то время как NT-proBNP является специфическим индикатором, сигнализирующим о перегрузке миокарда [105, 111, 139, 181].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать АДМ в качестве маркера застойных явлений, который предоставляет дополнительную, не зависящую от NT-proBNP информацию о перегрузке и неблагоприятном прогнозе, делая его перспективным биомаркером для повышения эффективности лечения при ОДСН и стратификации риска [72, 174].

### **1.8.2. СА-125**

Углеводный антиген 125 (СА-125), также известный как муцин 16 (MUC16), первоначально обнаруженный в 1981 году, представляет собой крупный трансмембранный гликопротеин из семейства муцинов, кодируемый

одноименным геном MUC16 и вырабатываемый клетками серозного эпителия и мезотелия [45, 127, 137, 146, 158].

СА-125 традиционно известен как онкомаркер, прежде всего ассоциирующийся с эпителиальным раком яичников. В норме этот гликопротеин экспрессируется на плевре, перикарде, брюшине, легких и эндометрии, а его уровень в крови может повышаться при целом ряде неонкологических состояний, таких как менструация, беременность, цирроз печени, асцит и воспалительные заболевания малого таза. Особый клинический интерес представляет повышение СА-125 при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности при ОДСН. Растущее количество данных подтверждает ценность СА-125 для оценки тяжести состояния пациентов при ОДСН и мониторинге их перехода к фазе клинической стабильности [78, 91, 127, 137, 146, 158].

Физиологическая роль СА-125 заключается в увлажнении и смазывании эпителиальных поверхностей, что обеспечивает их защиту от механического воздействия [78, 127, 146]. Повышение уровня СА-125 при ОДСН, как правило, коррелирует с выраженной объемной перегрузкой и застойными явлениями. Несмотря на то, что точные патофизиологические механизмы остаются предметом изучения, в современной литературе выделяют две основные теории, объясняющие гиперпродукцию СА-125 в условиях ОДСН [79, 137]. Согласно первой теории, ключевым фактором, индуцирующим синтез СА-125, является механический стресс, возникающий из-за объемной перегрузки и скопления жидкости в серозных полостях (плевра, перикард, брюшина). Накопление жидкости вызывает растяжение тканей, что служит непосредственным стимулом для мезотелиальных клеток, активируя в них продукцию СА-125 [78, 127, 136]. Вторая теория связывает повышение уровня СА-125 с активацией воспалительного каскада, характерного для патогенеза ХСН. Установлено, что перегрузка жидкостью и повышение венозного давления не только обуславливают механическое растяжение, но и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов, включая

интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Медиаторы воспаления, в свою очередь, оказывают прямое стимулирующее воздействие на мезотелиоциты, усиливая секрецию СА-125. Согласно данной теории, уровень биомаркера повышается в большинстве случаев ОДСН и отражает не только степень объемной перегрузки, но и выраженность воспалительной активности, что позволяет рассматривать его как интегральный показатель тяжести состояния пациента [78, 127, 128, 136, 163].

Впервые взаимосвязь между уровнем СА-125 и ХСН была установлена в 1999 г. в исследовании Nagele et al. В работе изучалась динамика ряда онкомаркеров у пациентов с ХСН, перенесших трансплантацию сердца. Среди всех исследованных биомаркеров только концентрация СА-125 продемонстрировала отчетливую тенденцию к нормализации после хирургического вмешательства, что свидетельствовало об улучшении гемодинамических показателей [78, 146].

За последние два десятилетия СА-125 прочно утвердился в роли надежного индикатора объемной перегрузки, ассоциированного с фенотипом правожелудочковой недостаточности при ОДСН [105, 137]. Связь между уровнем СА-125 с клиническими исходами прослеживается вне зависимости от характера течения заболевания и фенотипа СН. Согласно литературным данным, повышение уровня данного маркера наблюдается приблизительно у двух третей пациентов, госпитализированных с ОДСН, и ассоциировано с более высокими показателями заболеваемости, смертности и риском повторных госпитализаций по поводу ОДСН [84, 123, 137, 147]. Многочисленные исследования, проведенные в этот период, не только подтвердили его диагностическую ценность, но и продемонстрировали устойчивую положительную корреляцию между уровнем СА-125 и риском неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ОДСН [105, 137].

В исследовании CHANCE-HF, выполненном Nunez et al., были включены 380 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН с исходным уровнем СА-125, превышающим пороговое значение 35 Ед/мл. В рамках

работы сравнивались две стратегии ведения пациентов после выписки, включающие стандартную терапию и терапию с титрованием дозы диуретиков под контролем уровня СА-125. Согласно протоколу активного вмешательства, отсутствие снижения или повышение СА-125 служило основанием для интенсификации диуретической терапии и учащения визитов, тогда как снижение биомаркера ниже 35 Ед/мл требовало уменьшения дозы диуретиков и увеличения интервалов наблюдения. В результате в группе СА125-контролируемой терапии коррекция дозы диуретиков проводилась на 50% чаще, чем в группе контроля. Стратегия СА-125-контролируемой терапии продемонстрировала превосходство над стандартной в снижении комбинированной конечной точки, главным образом за счёт уменьшения риска повторных госпитализаций на 51% в течение года наблюдения. Кроме того, уровень СА-125 > 35 Ед/мл при первом амбулаторном визите ассоциировался с трёхкратным увеличением риска повторной госпитализации в ближайшие 6 месяцев [127, 146].

Прогностическая роль СА-125 была подтверждена в субанализе крупного проспективного многоцентрового исследования BIOSTAT-CHF, выполненного Nunez et al., в которое вошли 2516 пациентов с ОДСН. В ходе исследования была установлена положительная корреляция уровня СА-125 с клиническими признаками системного застоя, провоспалительными цитокинами (IL-6, GDF-15) и биомаркерами гемодинамической перегрузки (NT-proBNP, bio-ADM). Повышение концентрации СА-125 ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти в течение года и повторной госпитализации по поводу ОДСН, причём наиболее выраженное влияние данного биомаркера на выживаемость наблюдалось у пациентов с высокими исходными уровнями, особенно в отдалённом периоде (после первого года наблюдения) [105, 122, 146].

В другом исследовании, проведенном Nunez et al. с включением 160 пациентов с ОДСН и дисфункцией почек, проведено сопоставление эффективности диуретической терапии под контролем СА-125 и стандартного

лечебного подхода. По результатам, зафиксированным через 72 часа, в группе пациентов, получавших лечение с мониторингом СА-125, отмечено достоверное повышение СКФ относительно контрольной группы, что сочеталось с использованием более высоких дозировок петлевых диуретиков и достижением более выраженного дегидратационного эффекта [146].

В исследовании Pau Llacer et al., включавшем 191 пациента с ОДСН, была выявлена более тесная связь биомаркера СА-125, чем NT-proBNP с застойными явлениями, такими как периферические отеки, плевральный выпот и диаметр нижней полой вены, став главным предиктором ее расширения [127].

В метаанализе Li et al., объединившем данные 16 исследований с участием 8401 пациента с ОДСН, как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ, была подтверждена высокая прогностическая ценность СА-125. Высокие концентрации СА-125 ассоциировались не только с тяжестью застойных явлений и клинических проявлений ОДСН, но и с достоверным увеличением риска общей смертности и повторных госпитализаций по поводу ОДСН [105, 127, 146].

Согласно классическим представлениям, NT-proBNP, отражая миокардиальный стресс, повышается при фенотипе левожелудочковой недостаточности, что обусловлено его прямой связью с растяжением миокарда ЛЖ, возникающим в ответ на перегрузку объемом и давлением. СА-125, напротив, рассматривается как информативный биомаркер правожелудочковой сердечной недостаточности и коррелирует с клинико-инструментальными признаками дисфункции правых отделов сердца, включая плевральный выпот, периферические отеки, дилатацию нижней полой вены и тяжесть трикуспидальной регургитации. В ретроспективном исследовании Soler и Minana, с участием 2949 пациентов с ОДСН, было продемонстрировано превосходство СА-125 над NT-proBNP в прогнозировании летальности у пациентов с системной перегрузкой объемом и дисфункцией правого желудочка. Авторы выявили, что уровень NT-proBNP преимущественно

зависел от СКФ, ФВ ЛЖ и возраста, а концентрация СА-125 коррелировала непосредственно с клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности [127, 136, 137, 146].

Преимуществом СА-125 перед NT-proBNP является то, что, согласно имеющимся данным, на его концентрацию не влияют возраст, нарушения функции почек и ФВ ЛЖ, что делает его более надежным биомаркером у данной когорты пациентов [127, 136, 138, 158]. В нескольких исследованиях была выявлена обратная корреляция между уровнем СА-125 и ИМТ у пациентов с ОДСН, выражающаяся в том, что более низкие значения ИМТ ассоциированы с более высокими концентрациями СА-125, и наоборот. Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе данной зависимости, является эффект гемодилюции. Повышенный объем плазмы и объем распределения у пациентов с ожирением приводят к разбавлению концентрации СА-125 [136]. Помимо ИМТ, искажающее влияние на уровень биомаркера может оказывать курение, которое ускоряет его выведение и способствует ложному занижению результатов. С учетом вышеизложенного, для повышения диагностической и прогностической точности у пациентов с СН и повышенным ИМТ или курением, целесообразно применение более низких пороговых концентраций СА-125 [158].

Интеграции СА-125 в повседневную клиническую практику способствуют его широкая доступность и низкая стоимость. Дополнительным преимуществом является возможность его определения как в плазме, так и в сыворотке крови, что позволяет без дополнительных затрат времени сочетать тестирование СА-125 с Nt-proBNP в рамках одного образца крови, оптимизируя диагностический процесс [127, 136, 158].

Длительный период полураспада СА-125, составляющий в среднем около 5 дней, является ключевой фармакокинетической особенностью, отличающей его от NT-proBNP, период полураспада которого исчисляется часами [78, 105]. Данное свойство определяет как ограничения, так и перспективы клинического применения СА-125. В связи с длительным

периодом полураспада использование СА-125 для краткосрочного мониторинга, особенно для оценки реакции на проводимую терапию в первые дни после госпитализации ограничено, так как его уровень может оставаться стабильным или даже повышаться. Однако, с другой стороны, это обуславливает высокую ценность СА-125 как стабильного биомаркера для долгосрочного наблюдения. Предполагается, что повторная оценка уровня СА-125, проведенная после интервала, эквивалентного двум периодам полураспада, способна объективно отразить клиническое течение и ответ на терапию, что делает его перспективным инструментом для прогнозирования исходов у пациентов с ОДСН [84, 123, 127, 146, 158].

Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать СА-125 не только как прогностический индикатор, но и как перспективный биомаркер для мониторинга эффективности терапии и оптимизации лечебной тактики у пациентов с ОДСН, включая интенсивность диуретической терапии, продолжительность госпитализации и частоту наблюдения после выписки. Кроме того, СА-125 может иметь определенные преимущества перед NT-proBNP в специфических клинических ситуациях, в частности у пациентов с преимущественным поражением правых отделов сердца (особенно при ХСНсФВ), у лиц с почечной дисфункцией, а также у пожилых пациентов [78, 122, 123, 127, 137, 146, 158].

## ГЛАВА 2

### 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 ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн». Учреждение выступает клинической базой ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения научных исследований, лечебной и образовательной работы на основании Договора №226 от 01 декабря 2016 года на безвозмездной основе (выписка из протокола №156 от 21 февраля 2023 года). Включение пациентов в исследование осуществлялось после оформления ими добровольного информированного согласия, предшествующего проведению полного клинического обследования. Конфликт интересов отсутствует.

#### 2.1. Дизайн исследования

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.2.1.



Рис.2.1. 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.2.2.

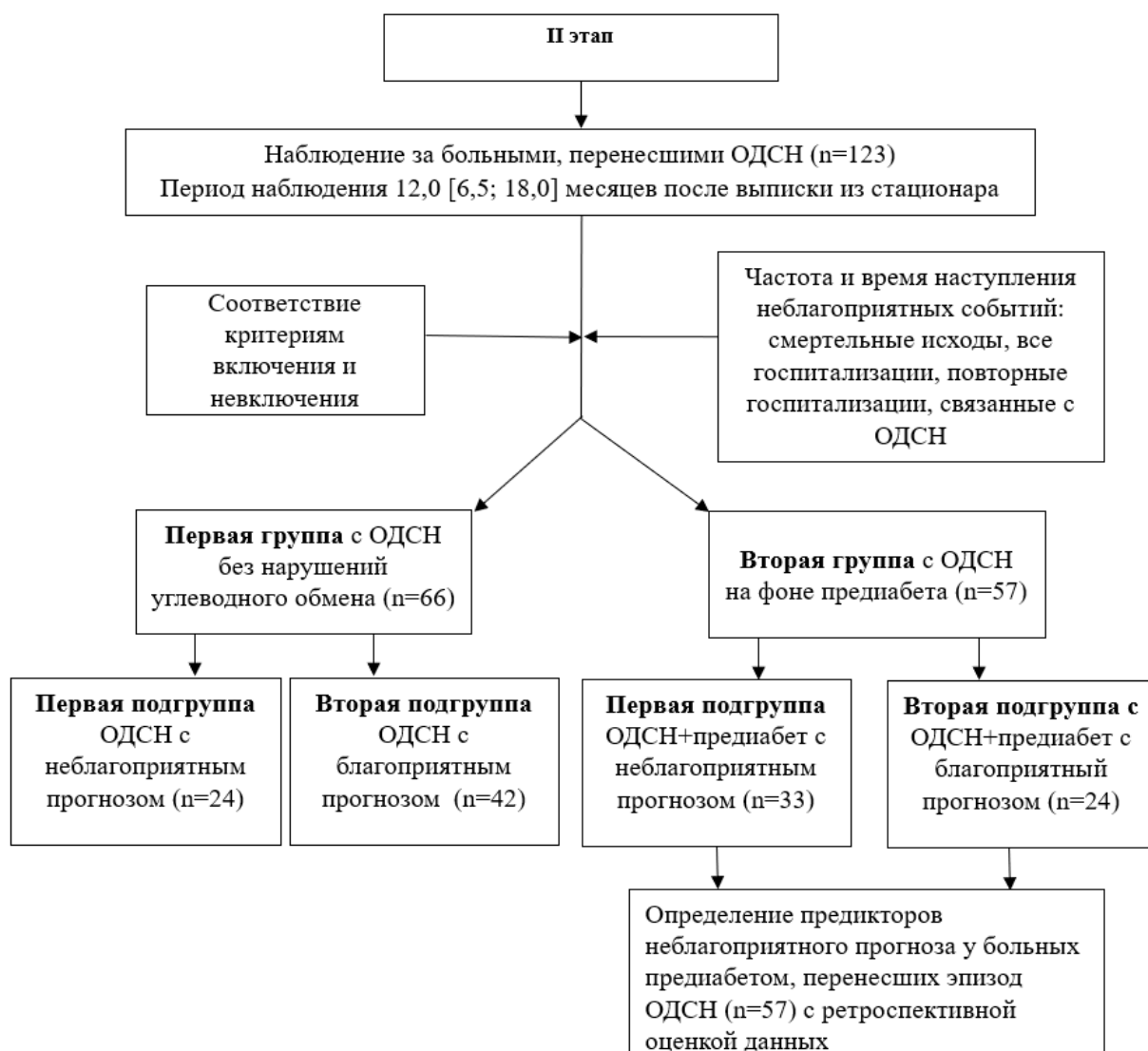


Рис.2.2. Дизайн 2 этапа исследования.

Всем больным предиабетом в соответствии с рекомендациями эндокринолога в стационаре были рекомендованы диета и метформин в дозе 500 мг в сутки с увеличением до 1000 мг с учетом противопоказаний. По данным телефонных контактов, проводимых каждые 3 месяца в течение года наблюдения, приверженность больных предиабетом рекомендациям была низкой: метформин в дозе 1000 мг среди больных предиабетом, включенных в исследование, принимали лишь 16 (28,1%) из 57 больных, 500 мг – 9 (15,8%). Информацию о соблюдении диеты по данным телефонных контактов расценили у всех больных, как сомнительную. У 5 (8,8%) больных в течение года наблюдения произошла трансформация предиабета в СД 2 типа.

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 невключения 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.

**Критерия включения на первый этап исследования были следующие:**

1. 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);

2. Для второй группы: предиабет, подтвержденный в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (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.

3. Подписание добровольного информированного согласия.

**Критерии невключения в исследование:**

1. Острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отек легких, острая изолированная правожелудочковая недостаточность);

2. Острые тромбэмболические осложнения;

3. Расслаивающая аневризма или диссекция аорты;

4. Острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.);

5. Острый коронарный синдром, давностью менее 1 месяца;

6. Инсульт/транзиторная ишемическая атака, давностью менее 1 месяца;
7. Большое хирургическое вмешательство давностью менее 1 месяца;
8. Сахарный диабет 1 и 2 типа, другие специфические формы диабета;
9. Травмы сердца;
10. Инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда;
11. Острый перикардит;
12. Острые гепатиты и декомпенсация цирроза печени;
13. Терминальная ХБП: СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
14. Терминальная печеночная недостаточность (Чайлд-Пью категории С) на момент поступления;
15. Нарушения функции щитовидной железы;
16. Онкологические заболевания давностью менее 5 лет;
17. Отечный синдром экстракардиальной патологии;
18. Злоупотребление алкоголем;
19. У женщин гинекологические заболевания;
20. 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 терапией ХСН после выписки из стационара проводились телефонные контакты каждые 3 месяца. Исследователь задавал прямые вопросы о количестве пропущенных доз за последние 3-7 дней [153].

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 прогнозом, во вторую группу – 24 (42,1%) обследуемых с благоприятным прогнозом.

## **2.2. Методы диагностики и методики применяемых лабораторных и инструментальных исследований**

### **2.2.1. Диагностика ХСН в анамнезе**

ХСН в анамнезе подтверждали при наличии по данным медицинской документации диагностических критериев, соответствующих Рекомендациям ХСН РКО, одобренными МЗ РФ (2020, 2024) [6, 41]: типичные симптомы и признаки (табл. 2.1., табл. 2.2.) в сочетании с ФВ ЛЖ  $\leq 49\%$  по ЭхоКГ, а при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  оценивали дополнительно объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений со стороны сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенного давления наполнения ЛЖ, включая повышенный уровень натрийуретических пептидов (концентрическая гипертрофия ЛЖ; индекс относительной толщины стенок ЛЖ  $>0,42$ ; расширение ЛП - индексированный объем ЛП  $>34$  мл/м<sup>2</sup> при синусовом ритме и  $>40$  мл/м<sup>2</sup> при фибрилляции предсердий); доплеровское соотношение E/e' в покое  $>9$ ; уровень NT-proBNP/BNP  $>125/35$  пг/мл при синусовом ритме или  $>365/105$  пг/мл при фибрилляции предсердий; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $>35$  мм рт. ст.; скорость трикуспидальной регургитации  $>2,8$  м/с). Считали, что точность диагностики

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ будет тем выше, чем больше этих признаков присутствует у пациента.

Таблица 2.1.

### Характерные клинические симптомы ХСН

<b>Симптомы</b>
<b>Типичные</b>
Одышка
Ортопноэ
Пароксизмальная ночная одышка
Снижение толерантности к физическим нагрузкам
Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки
Увеличение в объеме лодыжек
<b>Менее типичные</b>
Ночной кашель
Свистящее дыхание
Ощущение вздутия
Растерянность
Потеря аппетита
Головокружение
Обморок
Депрессия
Сердцебиение
Бендопноэ или «одышка при сгибании, наклоне туловища вперед»

Таблица 2.2.

### Характерные клинические признаки ХСН

<b>Клинические признаки</b>
<b>Наиболее специфичные</b>
Повышение центрального венозного давления в яремных венах

Гепато-югулярный рефлюкс
Третий тон (ритм галопа)
Смещение верхушечного толчка влево
<b>Менее специфичные</b>
Немотированная прибавка в весе >2 кг в неделю
Потеря мышечной и жировой массы тела
Кахексия
Шумы в сердце
Периферические отеки
Влажные хрипы в легких
Плевральный выпот
Тахикардия
Нерегулярный пульс
Тахипноэ (частота дыхательных движений более 16 в минуту)
Дыхание Чейна-Стокса
Гепатомегалия
Асцит
Холодные конечности
Периферический цианоз
Олигурия
Низкое пульсовое АД

ФК ХСН до госпитализации определяли по данным предшествующей госпитализации клинической картине, представленной в медицинской документации и со слов больного с расчетом баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (табл. 2.3.). ФК ХСН определяли в соответствии с суммарным количеством баллов по 10 пунктам: 0 баллов – отсутствие клинических признаков СН; 1-3 балла - I ФК, 4-6 баллов - II ФК, 7-9 баллов - III ФК, больше 9 баллов - IV ФК [5].

Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 - увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 - есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом (две и более подушки) 2 – плюс просыпается от удушья 3 - сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 - стоя	
Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до $\frac{1}{3}$ ) 2 – до лопаток (до $\frac{2}{3}$ ) 3 – над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 – нет 1 - есть	
Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см	
Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 - анасарка	
Уровень САД	0 – более 120 мм рт.ст. 1 – 100-120 мм рт.ст. 2 – менее 100 мм рт.ст.	

### 2.2.2. Диагностика ОДСН

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии (холодные и влажные конечности, олигурия, спутанность сознания, слабое наполнение пульса, низкое пульсовое АД) и

признаков застоя (ортопноэ, пароксизмальная одышка по ночам, влажные хрипы при аускультации, набухание яремных вен, увеличение печени, гепатожугулярный рефлюкс, симптомы застоя в периферическом тракте, двусторонние периферические отеки, асцит), что потребовало экстренной госпитализации, внутривенной диуретической терапии, в ряде случаев инотропной поддержки и внутривенного введения вазодилататоров [6, 41].

Значения NT-proBNP для диагностики ОДСН считали более 300 пг/мл при синусном ритме, >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50-75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет; при фибрилляции предсердий – более 739 пг/мл [41, 185].

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

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) [81], шкала застоя Composite congestion score (CCS) [159], шкала Orthodema [114].

Оценка тяжести ортопноэ в рамках шкалы Orthodema базируется на определении количества подушек, которое требуется пациенту для достижения комфортного дыхания в горизонтальном положении, где 0 баллов выставляется при использовании менее двух подушек, а 1 балл в случае применения двух и более подушек [114].

Оценка клинического застоя по шкале CCS проводилась на основании трех признаков: ортопноэ, выраженность периферических отеков и степень набухания яремных вен [159].

Выраженность периферических отеков оценивалась в баллах от 0 до 4+ согласно градации, представленной в таблице 2.4. Пальпаторное исследование, выполняемое путем неинтенсивного надавливания на кожу и подкожно-жировую клетчатку в проекции лодыжек, голеней, бедер, крестцовой области и передней брюшной стенки, предусматривало регистрацию глубины возникающего углубления и временного интервала, необходимого для его полного исчезновения.

Таблица 2.4.

## Описание градаций/ выраженности периферических отеков

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

Степень выраженности набухания яремных вен определяли при горизонтальном положении обследуемого на спине, головной конец кушетки фиксировали под наклоном 45°. В указанном положении измеряли расстояние в сантиметрах от угла Людовика до горизонтальной линии, проведенной через точку максимальной видимой пульсации яремных вен. Итоговый показатель рассчитывали путем прибавления 5 см к измеренной величине.

На основании полученных данных производился расчет итогового показателя по шкале CCS [159], который отражал общую степень выраженности клинических признаков застоя у пациента (табл.2.5).

Таблица 2.5.

## Шкала клинической оценки застоя CCS [159]

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

Оценка клинического застоя по шкале HFA проводилась на основании таких критериев, как ортопноэ, давление в яремной вене, гепатомегалия и периферические отеки [81] (табл. 2.6.). Диагностическим критерием застоя при поступлении служила сумма баллов  $\geq 1$ .

Таблица 2.6.

## Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA [81]

Параметр	Баллы				
	-1	0	1	2	3
Ортопноэ		Нет	Легкая/1 подушка	Умеренная/2 подушки	Сильная/ $\geq 3$ подушек
Давление в яремной вене (см)	<8 см и нет печеночно-яремного рефлюкса		8-10 см или печеночно-яремный рефлюкс	11-15 см	>16 см
Гепатомегалия	Отсутствует при установлении нормального давления в яремной вене (<8 см)	Отсутствует при установлении повышенного давления в яремной вене ( $\geq 8$ см)	Край печени выступает на 1-2 см из-под правой реберной дуги	Край печени выступает на 3-4 см из-под правой реберной дуги	Край печени выступает на $\geq 5$ см из-под правой реберной дуги
Периферические отеки		Нет	1+	2+	3+/4+

При поступлении всем пациентам с ОДСН проводилось фенотипирование по гемодинамическому профилю, руководствуясь классификацией J. S. Forrester и L. W. Stevenson (табл.2.7.), учитывающих совокупность признаков застоя и гипоперфузии [25].

Таблица 2.7.

## Классификация клинической тяжести острой декомпенсации ХСН

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

С целью выявления венозного застоя, плеврального выпота и интерстициального отека легких всем пациентам с ОДСН выполнялись трансторакальное УЗИ легких по BLUE-протоколу в первые 24-48 часов [9, 37]. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате VIVID 7 (GE Healthcare, США) с подсчетом В-линий, которые представляют собой вертикальные гиперэхогенные линейные артефакты, возникающие от плевральной линии, распространяющиеся до нижней границы изображения без затухания и движущиеся синхронно со скольжением легких. УЗИ легких выполняли по стандартизированной 8-зонной методике, сканируя переднебоковые отделы грудной клетки с обеих сторон. Оценку проводили с подсчетом количества В-линий в каждой из восьми зон. Критерием нормального ультразвукового паттерна легких (отсутствия легочного застоя) считали сумму В-линий менее 3. Легочный застой диагностировали при сумме В-линий, превышающей 3. Для оценки наличия плевральной жидкости УЗИ выполняли по задней подмышечной линии с обеих сторон, количественную оценку объема плевральной жидкости проводили с использованием формулы

Balik:  $V = VmL = Sep(mm) \times 20$ , где  $VmL$  - объем плевральной жидкости,  $Sep(mm)$  - максимальная межплевральная сепарация, измеренная на уровне основания легкого по задне-подмышечной линии [24, 30, 34, 156].

Дополнительно проводилась ультразвуковая оценка венозного застоя по методике VExUS (Venous Excess Ultrasound), ключевые компоненты и ступени которой были следующие (оценка от 0 до 3): измерение диаметра нижней полой вены (НПВ) (диаметр менее 2 см указывает на отсутствие значимого застоя); анализ доплерографического спектра печеночной вены, (преобладание систолической волны над диастолической указывает на отсутствие застоя); оценка степени пульсации воротной вены; анализ непрерывного или пульсирующего кровотока почечной вены [51].

По протоколу VExUS выделяют следующие градации: градация 0 (НПВ < 2 см,) – нет застоя, градация 1 (легкая степень) – НПВ  $\geq 2$  см+ нормальный или легкий патологический кровоток; градация 2-3 (средняя/тяжелая степень) – НПВ  $\geq 2$  см+ тяжелые изменения в 2-х и более венах (печеночная, воротная, почечная).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца всем пациентам выполнялась ЭхоКГ в первые 48 часов от момента госпитализации на ультразвуковом аппарате VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартным протоколам, регламентированным Американским и Европейским обществом ЭхоКГ. Основные параметры, определяемые по ЭХО-КГ представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8.

Основные параметры, определяемые по ЭХО-КГ

Критерий	Диагностический параметр	Диагностическое значение
Систолическая функция	Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson	ФВ ЛЖ 50% и более – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; ФВ ЛЖ от 41% до 49% - ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ;

		ФВ ЛЖ 40% и менее – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ
Диастолическая функция	Трансмитральный диастолический ток крови и показатели тканевой визуализации скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу	Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (E); Максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (A); Соотношение E/A; Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT); Скорость движения фиброзного кольца в области межжелудочковой перегородки (septale e'); Скорость движения фиброзного кольца в области боковой стенки (laterale e'); Расчет среднего значения (среднее e'); Соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему e' (E/e'). * Критерием ДД ЛЖ служило соотношении E/e' >9.

В ходе ЭхоКГ оценивали также структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, включая следующие параметры: конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), объем левого предсердия (ОЛП). Все

показатели, характеризующие объемные характеристики, дополнительно нормировались путем индексации к площади поверхности тела (ППТ). Расчет ППТ выполнялся с использованием модифицированной формулы Дюбуа (Dubois & Dubois). Также определялись такие параметры, как толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали дифференцированно: у лиц с нормальной массой тела, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по формуле ASE (отношение ММЛЖ к росту в метрах, возведенному в степень 2,7). Критериями ГЛЖ служили для лиц с нормальным весом ИММЛЖ  $>115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин; для пациентов с избыточным весом/ожирением - ИММЛЖ  $>50$  г/м<sup>2.7</sup> у мужчин и  $>47$  г/м<sup>2.7</sup> у женщин. Дополнительно анализировали малый диаметр правого предсердия (с индексацией к ППТ), максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), а также диаметр нижней полой вены и степень ее коллабирования на вдохе для оценки давления в правом предсердии.

### 2.2.3. Определение новых биомаркеров в диагностике ОДСН

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

Концентрацию ракового антигена 125 (Cancer antigen 125, CA125) 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).

### 2.2.4. Верификация предиабета

Верификация предиабета проводилась на основании критериев Всемирной организации здравоохранения, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов, с учетом развития острого состояния (табл. 2.9.) [11, 12].

Таблица 2.9.

Диагностические критерии нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [11, 12]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натошак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥ 7,8 <11,1	≥ 7,8 <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натошак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 <6,1	≥ 6,1 <7,0
	<7,8	<7,8

ПГТТ и повторный анализ глюкозы плазмы крови натощак проводили после стабилизации состояния больного перед выпиской из стационара без приема неселективных бета-адреноблокаторов. Верификация предиабета проводилась 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 [25].

ПГТТ выполнялся утром после 8-14 часового ночного голодания с 82,5г декстрозы, растворенных в 250-300 мл воды. В течение предшествующих трех дней пациенты придерживались неограниченной диеты (>150 г углеводов в сутки), обычной физической активности, с двухдневной отменой ИНГЛТ2 у

больных, получающих данную группу сахароснижающих препаратов для лечения ХСН. Последний прием пищи содержал 30-50г углеводов. После взятия натощак исходной пробы крови пациент выпивал раствор глюкозы в течение 5 минут, курение во время теста исключалось. Повторный забор крови проводился через 2 часа. Концентрация глюкозы в крови определялась сразу после взятия для предотвращения гликолиза и ложных результатов.

### 2.2.5. Методика верификации хронической болезни почек

Критериями для диагностики ХБП служили рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [21]. Для обеспечения единого подхода в конце исследования стадии ХБП были пересмотрены в соответствии с новыми клиническими рекомендациями Российской ассоциации нефрологов [22]. Стадии ХБП и экскреции альбумина/белка с мочой представлены в таблицах 2.10., 2.11.

Таблица 2.10.

Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [4]

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
C1	Высокая или оптимальная	≥90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Стадии экскреции альбумина/белка с мочой по соотношению  
альбумин/креатинин мочи в утренней порции [4]

Стадии	A1	A2	A3
Характеристика	Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
Соотношение альбумин/креатинин мочи	< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль

В соответствии с Российскими рекомендациями (2024), критериям диагноза ХБП считали: 1) наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или; 2) снижение СКФ по формуле СКD-EPIcre менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или снижение СКФ по формуле СКDEPIcys менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, сохраняющиеся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или; 3) наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации. Маркерами повреждения почек считали любые изменения, выявляющиеся при клиническом обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани или их сочетания, но, главным образом, альбуминурия и протеинурия и/или проявления тубулярной дисфункции. Следует учитывать, что при персистирующем снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> диагноз ХБП следует устанавливать даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения [22].

Помимо сывороточного креатинина для оценки фильтрационной функции почек методом ВАФ определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови с использованием реактива фирмы "Вектор-Бест" (Россия) на

анализаторе "Expert Plus Microplate Reader" (Biochrom, Великобритания). Нормальными значениями цистатина С считали 0,5-1,6 мг/л. Для определения скорости СКФ по уровню цистатина С или его комбинации с креатинином использовался специализированный онлайн калькулятор [18, 19].

### 2.2.6. Методика верификации анемии и латентного железодефицита при ОДН

Диагностика анемии у пациентов с ОДН осуществлялась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): у мужчин при уровне гемоглобина <130 г/л и гематокрита <39%, у женщин - при гемоглобине <120 г/л и гематокрите <36%. Распределение пациентов по степени тяжести анемии согласно классификации ВОЗ представлено в таблице 2.12. [85].

Таблица 2.12.

Критерии тяжести анемии (ВОЗ, 2024) [85]

Пол	Легкая, гемоглобин г/л	Умеренная, гемоглобин г/л	Тяжелая, гемоглобин г/л
Мужчины (15 лет и старше)	110-129	80-109	<80
Небеременные женщины (15 лет и старше)	110-119	80-109	<80

Верификация ЛЖД у пациентов с ОДН осуществлялась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Диагноз ЛЖД устанавливался при концентрации ферритина сыворотки <100 нг/мл либо при уровне ферритина 100–299 нг/мл в сочетании со снижением коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20% [37].

Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «ИФА – ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Россия, Санкт-Петербург).

Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS – 200E («Mindray», Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания).

Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывали, как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах.

### 2.2.7. Методы оценки функционального состояния артерий

Оценку функционального состояния артериальной стенки проводили методом неинвазивной артериографии с использованием прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия). В ходе выполнения неинвазивной артериографии были получены параметры, стратифицированные по возрасту и полу пациентов. Полученные данные представлены в таблице 2.13.

Таблица 2.13.

Параметры, определяемые при проведении неинвазивной артериографии

Параметр	Референсные значения
Центральное систолическое артериальное давление (SBP <sub>ao</sub> )	От 103,5 ± 1,79 до 114,5 ± 11,5 мм рт. ст.
Индекс аугментации в аорте (AIX <sub>ao</sub> )	Менее -10%
Скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV <sub>ao</sub> )	От 7,2 ± 1,63 до 7,8 ± 1,87 м/с

### 2.3. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Среди включенных больных на 1 этап исследования было 55 (44,7%) мужчин и 68 (55,3%) женщин. Средний возраст обследованных составил 73,66±12,04 лет. Среднее значение ИМТ составило 30,1±7,33 кг/м<sup>2</sup>, при этом

ожирение (ИМТ>30 г/м<sup>2</sup>) было диагностировано у 41 (33,3%) пациента. Распространенность курения в исследуемой когорте составила 19,5% (24 пациента).

Анализ коморбидной патологии у пациентов с ОДСН, включенных на 1 этап исследования характеризовался следующими заболеваниями: ГБ диагностирована у 121 (98,4%) больного, из них гипертонический криз на момент госпитализации зарегистрирован у 21 (17,1%) пациента; ИБС верифицирована у 69 (56,1%) пациентов, из них ОКС в анамнезе имели 51 (41,5%) больной, КШ проведено 9 (7,3%) пациентам, ЧКВ - 12 (9,8%) больным; атеросклероз периферических артерий выявлен у 34 (27,6%) человек; ТЭЛА в анамнезе выявлена у 3 (2,4%) пациентов; ОНМК/ТИА - у 24 (19,5%) больных; ФП диагностирована у 72 (58,5%) пациентов, при этом ЧСС более 110 уд/мин при госпитализации наблюдалась у 43 (35,0%) больных; ЖНРС выявлены у 35 (28,5%) пациентов; ХБП в анамнезе имели 43 (35,0%) больных; ХОБЛ диагностирован у 20 (16,3%) человек, из них в стадии обострения поступили 8 (6,5%) пациентов; БА зарегистрирована у 6 (4,9%) человек, пневмония на момент госпитализации - у 3 (2,4%) пациентов, хронический гепатит и компенсированный цирроз печени - у 7 (5,7%) больных, анемический синдром выявлен у 31 (25,2%) пациента. При госпитализации у 5 (4,1%) пациентов выявлены острые воспалительные заболевания, включающие трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей с воспалительной реакцией, обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы, абсцессы мягких тканей, реактивный синовит при хронических суставных синдромах.

Медиана длительности ХСН составила 10,0 [5,0; 14,0] лет. ФК ХСН до госпитализации соответствовал 3,0 [2,0;3,0], а суммарный балл по ШОКС - 7,0 [5,0; 9,0]. При поступлении клиническая картина ОДСН в большинстве случаев соответствовала фенотипу «влажный-теплый» - 103 (83,7%) пациента. SpO<sub>2</sub> составляла 94,29±2,76%. ЧСС достигла 95,46±23,14 уд/мин, при этом тахикардия в покое (ЧСС>90 уд/мин) зарегистрирована у 80 (65,0%) больных. ЧДД составляла 19,07±3,11 в минуту, тахипноэ было выявлено у 96 (78,1%)

пациентов. ФВ ЛЖ при госпитализации составляла  $43,47 \pm 9,75\%$ . Наибольшую долю составили пациенты с умеренно сниженной ФВ ЛЖ - 56 (45,4%) человек. Сниженная ФВ ЛЖ зафиксирована у 31 (25,2%), сохраненная ФВ ЛЖ - у 36 (29,3%) обследованных. Медиана соотношения E/e' в исследуемой группе составила 9,3 [5,2; 14,6]; повышение данного показателя более 9 выявлено у 64 (52,0%) больных. Признаки ГЛЖ определялись у 107 (87,0%) пациентов. По данным УЗИ легких, суммарное количество В-линий составило 40,0 [24,0; 64,0].

Концентрации исследованных биомаркеров составили: Nt-proBNP - 1448,2 [343,6; 2924,4] пг/мл, PAMP - 49,32 [23,25; 63,15] пг/мл, СА-125 - 44,79 [12,59; 92,20] КЕд/мл.

Частота применения базисной терапии ХСН среди включенных в исследование больных до госпитализации была следующей: 25 (20,3%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), 28 (22,8%) пациентов – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), 54 (43,9%) пациента – бета-адреноблокаторы (БАБ), 20 (16,3%) пациентов – ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГЛТ2), 40 (32,5%) пациентов – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), 41 (33,3%) пациент - петлевые диуретики, 13 (10,6%) пациентов - дигоксин, 22 (17,9%) пациента - антиагреганты, 7 (5,7%) пациентов - варфарин, 37 (30,1%) пациентов – прямые пероральный антикоагулянты (ПОАК), 40 (32,5%) пациентов - статины, 12 (9,8%) пациентов – валсартан/сакубитрил, 8 (6,5%) пациентов – блокаторы кальциевых каналов (БКК), 2 (1,6%) пациента - препараты железа. Отсутствие регулярной медикаментозной терапии зарегистрировано у 27 (22,0%) пациентов, ни один из больных исходно не принимал метформин.

## 2.4. 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>].

Для расчета размера выборки были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки ( $n=123$  пациента согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности ( $n=426$  пациентов, включенных в исследование), доля признака – 50% (частота распространенности предиабета, согласно данным различных исследований не одинакова, что обусловлено применением разных диагностических критериев. В связи с этим долю признака принимали равной 50% при которой достигается максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 7.46, размер выборки – 123 пациента, что соответствует достаточному размеру выборки (рис.2.3.).

The image shows a screenshot of an online calculator interface with a dark blue background and white text. It is divided into two main sections: 'Расчет ошибки выборки' (Calculation of sampling error) and 'Расчет достаточного размера выборки' (Calculation of adequate sample size). In the first section, the confidence level is set to 95% (selected with a radio button), the sample size is 123, the population size is 426, and the proportion is 50. Below these inputs are 'Расчитать' (Calculate) and 'Очистить' (Clear) buttons. The calculated sampling error is shown as 7.46. The second section has the confidence level set to 95%, the sampling error set to 7.46, and the population size set to 426. It also has 'Расчитать' and 'Очистить' buttons. The calculated adequate sample size is shown as 123.

Расчет ошибки выборки	
Доверительная вероятность:	<input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99%
Размер выборки:	123
Размер генеральной совокупности:	426
Доля признака:	50
	<input type="button" value="Расчитать"/> <input type="button" value="Очистить"/>
Ошибка выборки:	7.46
Расчет достаточного размера выборки	
Доверительная вероятность:	<input checked="" type="radio"/> 95% <input type="radio"/> 99%
Ошибка выборки:	7.46
Размер генеральной совокупности:	426
	<input type="button" value="Расчитать"/> <input type="button" value="Очистить"/>
Достаточный размер выборки:	123

Рис.2.3. Расчет ошибки и достаточного размера выборки с использованием online-калькулятора.

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  $p < 0,05$ .

Описательная статистика количественных показателей представлена в зависимости от характера их распределения. Для признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали среднеарифметическое значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); при распределении, отличном от нормального, или невозможности верификации нормальности распределения рассчитывали медиану с нижним и верхним квартилями (Med [25; 75]).

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  $2 \times 2$ , рассчитан  $\chi^2$  с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность, рассчитаны отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и их 95%ДИ. Для оценки прогноза были построены кривые Каплана-Мейера для больных ОДСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

### ГЛАВА 3

## ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

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%.

### 3.1. Характеристика клинико-anamnestических показателей больных с ОДСН и предиабетом в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных групп представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Сравнительная характеристика клинико-anamnestических показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p

Возраст, лет	73,5 [65,0; 84,0]	75,0 [63,0; 81,0]	0,512
Возраст>65 лет, абс./%	49/74,2	40/70,2	0,764
Пол, м/ж, абс./%	30/36 (45,5/54,6)	25/32 (43,9/56,1)	0,997 0,997
Курение, абс./%	10/15,2	14/24,6	0,278
<b>ИМТ кг/м<sup>2</sup></b>	<b>27,3 [24,1; 31,6]</b>	<b>30,2 [26,3; 36,8]</b>	<b>0,016</b>
<b>ИМТ &gt; 30 кг/м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>10/15,2</b>	<b>31/54,4</b>	<b>&lt;0,001</b>
Длительность ХСН, лет	10,0 [5,0; 14,0]	10,0 [5,0; 10,0]	0,849
Средний ФК ХСН до госпитализации	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,496
ГБ, абс./%	64/97,0	57/100,0	0,542
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	9/13,6	12/21,1	0,396
<b>ИБС, стенокардия, абс./%</b>	<b>31/47,0</b>	<b>38/66,7</b>	<b>0,045</b>
ОКС в анамнезе, абс./%	22/33,3	29/50,9	0,075
КШ в анамнезе, абс./%	5/7,6	4/7,0	0,820
ЧКВ в анамнезе, абс./%	8/12,1	4/7,0	0,518
Атеросклероз периферических артерий, абс./%	23/34,9	11/19,3	0,086
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	1/1,5	2/3,5	0,898
ФП в анамнезе, абс./%	34/51,5	38/68,4	0,130
ФП с ЧСС >110 уд. /мин при поступлении, абс./%	20/30,3	23/40,4	0,330
ЖНРС в анамнезе, абс./%	16/24,2	19/33,3	0,361
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	14/21,2	10/17,5	0,777

ХБП в анамнезе, абс./%	20/30,3	23/40,4	0,330
Пневмония при госпитализации, абс./%	1/1,5	2/3,5	0,898
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	9/13,6	11/19,3	0,547
Обострение ХОБЛ при госпитализации, абс./%	3/4,6	5/8,8	0,562
БА в анамнезе, абс./%	3/4,6	3/5,3	0,814
Острые воспалительные заболевания при госпитализации <sup>1</sup> , абс./%	4/6,1	1/1,8	0,455
Наличие гепатита/цирроза в анамнезе, абс./%	2/3,0	5/8,8	0,327
Наличие анемии в анамнезе, абс./%	19/28,8	12/21,1	0,438
ЧСС, уд/мин	88,0 [74,0; 110,0]	98,0 [86,0; 114,0]	0,116
Тахикардия в покое > 90 ударов в минуту, абс./%	38/57,6	42/73,7	0,094
САД, мм рт. ст.	131,21±21,84	134,56±20,25	0,382
ДАД, мм рт. ст.	77,73±12,41	78,95±11,45	0,574
Пульсовое АД, мм рт. ст.	53,79±14,31	55,44±15,57	0,541
Пульсовое АД ≥ 60 мм рт.ст., абс./%	9/13,6	14/24,6	0,188

Примечание: В данной таблице и во всех последующих статистически значимые различия между сравниваемыми группами выделены полужирным шрифтом ( $p < 0,05$ ).

Острые воспалительные заболевания при госпитализации<sup>1</sup> – трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей с воспалительной реакцией, обострение

хронических заболеваний мочевыделительной системы, абсцессы мягких тканей, реактивный синовит при хронических суставных синдромах.

В группе пациентов с ОДСН и предиабетом зарегистрированы статистически значимо более высокие значения ИМТ и большая распространенность ожирения (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с группой ОДСН без нарушений углеводного обмена. ИМТ составил 27,3 [24,1; 31,6] кг/м<sup>2</sup> в группе пациентов с ОДСН и предиабетом, тогда как в группе сравнения - 30,2 [26,3; 36,8] кг/м<sup>2</sup> (p=0,016). Доля пациентов с ожирением в группе с ОДСН и предиабетом достигла 54,4% (31 пациент), что значимо превышает показатель в группе с ОДСН без нарушений углеводного обмена - 15,2% (10 пациентов, p<0,001).

В результате корреляционного анализа выявлена прямая средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между частотой ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и количеством В-линий 2 и более в одном межреберье у больных предиабетом (r=0,316, p<0,05).

Анализ структуры коморбидной патологии в исследуемых группах пациентов с ОДСН выявил статистически значимо более высокую частоту встречаемости ИБС у пациентов с ОДСН и предиабетом (p=0,045). При проведении корреляционного анализа не было установлено взаимосвязи между наличием ИБС и количеством В-линий у пациентов с предиабетом.

### **3.2. Сравнительная оценка базисной терапии ХСН до госпитализации, связанной с ОДСН**

Проведен анализ структуры лекарственных препаратов, принимаемых пациентами до госпитализации с ОДСН, в исследуемых группах пациентов. Полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Сравнительный анализ структуры терапии ХСН до госпитализации по группам обследуемых (n=123)

Препараты до поступления в стационар	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
ИАПФ, абс./%	16/24,2	9/15,8	0,349
АРА, абс./%	14/21,2	14/24,6	0,822
<b>ИНГЛТ2 абс./%</b>	<b>6/9,1</b>	<b>14/24,6</b>	<b>0,039</b>
БАБ, абс./%	30/45,5	24/42,1	0,673
<b>АМКР, абс./%</b>	<b>15/22,7</b>	<b>25/43,9</b>	<b>0,022</b>
Петлевые диуретики пероральные, абс./%	19/28,8	22/38,6	0,338
Дигоксин, абс./%	5/7,6	8/14,0	0,386
<b>Антиагреганты, абс./%</b>	<b>18/27,3</b>	<b>4/7,0</b>	<b>0,008</b>
Варфарин, абс./%	4/6,1	3/5,3	0,842
<b>ПОАК, абс./%</b>	<b>12/18,2</b>	<b>25/43,9</b>	<b>0,004</b>
Статины, абс./%	18/27,3	22/38,6	0,253
АРНИ, абс./%	4/6,1	8/14,0	0,238
БКК, абс./%	4/6,1	4/7,0	0,880
Препараты железа, абс./%	2/3,0	0/0	0,542
Отсутствие медикаментозной терапии, абс./%	15/22,7	12/21,1	0,996

При анализе терапии до госпитализации в группе пациентов с ОДСН и предиабетом выявлена статистически значимо более высокая частота приема следующих классов препаратов по сравнению с первой группой: ИНГЛТ2 - 24,6% против 9,1% (p=0,039); АМКР - 43,9% против 22,7% (p=0,022); ПОАК - 43,9% против 18,2% (p=0,004). В свою очередь, в первой группе статистически значимо чаще преобладал прием антиагрегантов, чем во второй группе - 27,3% против 7,0% (p=0,008).

Частота применения ИАПФ, АРА, БАБ, пероральных петлевых диуретиков, дигоксина, варфарина, статинов, АРНИ, БКК, препаратов железа,

а также отсутствие терапии была сопоставима в исследуемых группах. Прием метформина до госпитализации не зарегистрирован ни у одного пациента в обеих группах.

Корреляционный анализ не выявил зависимости между частотой применения ИНГЛТ2, АМКР, ПОАК и антиагрегантов и количеством В-линий более 2 в межреберье по УЗИ легких у больных предиабетом.

Сравнительный анализ изменений в медикаментозной терапии ХСН до и после госпитализации по группам обследуемых приведен в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Изменение терапии ХСН до и после госпитализации по группам обследуемых (n=123)

Препараты	Первая группа (ОДСН, n=66)			Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)		
	До	После	p	До	После	p
<b>ИАПФ, абс./%</b>	<b>16/24,2</b>	<b>31/47,0</b>	<b>0,011</b>	<b>9/15,8</b>	<b>21/36,8</b>	<b>0,020</b>
<b>АРА, абс./%</b>	<b>14/21,2</b>	<b>30/45,5</b>	<b>0,006</b>	<b>14/24,6</b>	<b>26/45,6</b>	<b>0,031</b>
<b>ИНГЛТ2, абс./%</b>	<b>6/9,1</b>	<b>36/54,6</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>14/24,6</b>	<b>27/47,4</b>	<b>0,020</b>
<b>БАБ, абс./%</b>	<b>30/45,5</b>	<b>59/89,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>24/42,1</b>	<b>54/94,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>АМКР, абс./%</b>	<b>15/22,7</b>	<b>59/89,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>25/43,9</b>	<b>47/82,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Петлевые диуретики пероральные, абс./%</b>	<b>19/28,8</b>	<b>60/90,9</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>22/38,6</b>	<b>56/98,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Дигоксин, абс./%</b>	<b>5/7,6</b>	<b>16/24,2</b>	<b>0,018</b>	<b>8/14,0</b>	<b>20/35,1</b>	<b>0,017</b>
<b>Антиагреганты, абс./%</b>	18/27,3	19/28,8	1,000	4/7,0	9/15,8	0,239
<b>Варфарин, абс./%</b>	4/6,1	3/4,6	1,000	3/5,3	4/7,0	1,000
<b>ПОАК, абс./%</b>	<b>12/18,2</b>	<b>33/50,0</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>25/43,9</b>	<b>42/73,7</b>	<b>0,003</b>

<b>Статины, абс./%</b>	<b>18/27,3</b>	<b>46/69,7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>22/38,6</b>	<b>42/73,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
АРНИ, абс./%	4/6,1	1/1,5	0,362	8/14,0	3/5,3	0,205
<b>БКК, абс./%</b>	<b>4/6,1</b>	<b>15/22,7</b>	<b>0,014</b>	<b>4/7,0</b>	<b>15/26,3</b>	<b>0,012</b>
<b>Препараты железа, абс./%</b>	<b>2/3,0</b>	<b>10/15,2</b>	<b>0,035</b>	<b>0/0</b>	<b>15/26,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Метформин, абс./%</b>	0/0	0/0	1,000	0/0	<b>25/43,9</b>	<b>&lt;0,001</b>

### **3.3. Сравнительная оценка клинических признаков застоя/гипоперфузии у пациентов с ОДСН в зависимости от наличия предиабета**

Сравнительная характеристика основных клинических симптомов у пациентов с ОДСН в зависимости от принадлежности к группе исследования представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Сравнительная характеристика основных клинических симптомов у пациентов с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Симптомы	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
Одышка при поступлении в покое, абс./%	66/100,0	57/100,0	1,000
Положение ортопноэ, абс./%	33/50,0	29/50,9	0,934
Ночные приступы сердечной астмы, абс./%	44/66,7	40/70,2	0,824
Ухудшение толерантности к физической нагрузке до госпитализации, абс./%	66/100,0	57/100,0	1,000
Увеличение утомляемости до госпитализации, абс./%	66/100,0	57/100,0	1,000

Появление или усиление отеков до госпитализации, абс./%	56/84,9	52/91,2	0,423
Ночной кашель, абс./%	15/22,7	19/33,3	0,268
Увеличение массы тела до госпитализации, абс./%	55/83,3	49/86,0	0,879
Спутанность сознания, абс./%	8/12,1	4/7,0	0,518
Чувство переполнения в животе, абс./%	22/33,3	20/35,1	0,989
Потеря аппетита, абс./%	1/1,5	6/10,5	0,079
Депрессия, абс./%	25/37,9	15/26,3	0,242
Сердцебиение, абс./%	46/69,7	46/80,7	0,233
Обмороки, абс./%	1/1,5	1/1,8	0,542
Другое <sup>1</sup> , абс./%	16/24,2	13/22,8	0,980

Примечание: другое<sup>1</sup> – головные боли, головокружение, болевой синдром в грудной клетке, симптомы желудочной/кишечной диспепсии, симптомы перемежающейся хромоты.

Статистически значимых различий между группами в структуре клинических симптомов не выявлено.

Сравнительная характеристика клинических признаков застоя у пациентов с ОДСН в зависимости от принадлежности к группе исследования представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Сравнительная оценка клинических признаков застоя у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	P
Набухание шейных вен, абс./%	19/28,8	14/24,6	0,747

Гепато-югулярный рефлюкс, абс./%	28/42,4	21/36,8	0,656
III тон на верхушке, абс./%	13/19,7	15/26,3	0,511
Смещение верхушечного толчка влево, абс./%	65/98,5	57/100,0	0,942
Систолический шум на верхушке, абс./%	50/75,8	46/80,7	0,659
Отеки периферические, абс./%	56/84,9	51/89,5	0,623
Хрипы/крепитация при аускультация легких, абс./%	22/33,3	25/43,9	0,312
Притупление в нижних отделах легких, абс./%	49/74,2	45/79,0	0,933
Нерегулярный пульс, абс./%	43/65,2	41/71,9	0,542
Тахипноэ (>16), абс./%	47/71,2	49/86,0	0,080
ЧДД, дых/мин	20,0 [16,0; 22,0]	18,0 [18,0; 22,0]	0,529
Гепатомегалия, абс./%	32/48,5	25/43,9	0,741
Асцит, абс./%	13/19,7	8/14,0	0,554
Кахексия, абс./%	0/0	1/1,8	0,942

Статистически значимых различий между группами в структуре клинических симптомов застоя не выявлено.

Сравнительная характеристика Шкал, отражающих клинические признаки застоя у пациентов с ОДСН в зависимости от принадлежности к группе исследования, представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Сравнительная оценка Шкал, отражающих клинические признаки застоя у пациентов с ОДСН, по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	P
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) до госпитализации, балл	7,0 [5,0; 9,0]	7,0 [5,0; 10,0]	0,555
Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,881
Шкала выраженности периферических отеков, балл	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,798
Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,388
Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, балл	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,833

Статистически значимых различий между группами по баллам Шкал, отражающих клинические признаки застоя у пациентов с ОДСН, не было выявлено.

Сравнительная характеристика фенотипов, встречающихся при ОДСН, по группам обследуемых представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Сравнительная оценка клинических признаков застоя у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
Фенотип «влажный-теплый», абс./ %	53/80,3	50/87,7	0,387
Фенотип «влажный-холодный», абс./ %	4/6,1	3/5,3	0,842
Фенотип «сухой-теплый», абс./ %	9/13,6	3/5,3	0,210
Фенотип «сухой-холодный», абс./ %	0/0	1/1,8	0,942

Статистически значимых различий между группами по частоте встречающихся фенотипов ОДСН не было выявлено.

Сравнительная характеристика показателей инструментальных методов, отражающих застой, по группам обследуемых представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Сравнительная оценка показателей инструментальных методов, отражающих застой, по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
<b>Количество В-линий в одном межреберье по УЗИ-легких</b>	<b>4,12 [2,98; 7,21]</b>	<b>5,25 [3,56; 8,32]</b>	<b>&lt;0,001</b>

<b>Общее количество В-линий при УЗИ-легких</b>	<b>36,0 [24,0; 48,0]</b>	<b>44,0 [24,0; 64,0]</b>	<b>0,045</b>
<b>Количество В-линий по УЗИ легких в одном межреберье &gt; 5, абс./%</b>	<b>29/43,9</b>	<b>41/71,9</b>	<b>0,004</b>
Наличие гидроторакса по УЗИ-легких, абс./%	17/25,8	22/38,6	0,183
<b>Градация VExUS</b>	<b>1,74 [1,1; 2,6]</b>	<b>1,95 [1,2; 2,9]</b>	<b>0,011</b>
<b>Градация VExUS &gt;1, абс./%</b>	<b>32/48,5</b>	<b>40/70,2</b>	<b>0,025</b>
SpO <sub>2</sub> , % при поступлении	95,0 [92,0; 96,0]	94,0 [92,0; 96,0]	0,388

Клиническая картина у пациентов с ОДСН и предиабетом характеризовалась более выраженными признаками застойных явлений, что подтверждалось статистически значимо более высокими значениями количества В-линий в одном межреберье по УЗИ легких: медиана составила 5,25 [3,56; 8,32] против 4,12 [2,98; 7,21] в группе сравнения, ( $p < 0,001$ ). Число пациентов с количеством В-линий в одном межреберье по УЗИ легких  $> 5$  было статистически значимо выше в группе с ОДСН и предиабетом и составило 41 пациент (71,9%) против 29 пациентов (43,9%) в группе с ОДСН без нарушений углеводного обмена, ( $p=0,004$ ).

Группы с ОДСН были сопоставимы между собой по частоте выявления гидроторакса по УЗИ легких и SpO<sub>2</sub>, % при поступлении.

### 3.4. Характеристика инструментальных и лабораторных диагностических критериев ОДСН по группам обследуемых

Основные диагностические критерии ОДСН по группам обследуемых пациентов представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Сравнительный анализ инструментальных и лабораторных диагностических критериев ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
<b>ФВ, %</b>	<b>44,0 [39,0; 54,0]</b>	<b>42,0 [39,0; 44,0]</b>	<b>0,048</b>
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	24/36,4	12/21,1	0,097
<b>ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%</b>	<b>23/34,9</b>	<b>33/57,9</b>	<b>0,018</b>
ФВ ЛЖ ≤40%, абс./%	19/28,8	12/21,1	0,438
Е/е' среднее	8,8 [4,7; 13,6]	9,5 [8,1; 14,6]	0,108
<b>Е/е' среднее &gt; 9, абс./ %</b>	<b>28/42,4</b>	<b>36/61,4</b>	<b>0,035</b>
ММЛЖ, г	253,9 [218,0; 286,4]	250,5 [206,0; 280,0]	0,628
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	104,5 [94,8; 152,0]	109,0 [98,2; 148,0]	0,135
ИММЛЖ>115 г/м <sup>2</sup> у муж, >95 г/м <sup>2</sup> у жен, абс./ %	37/56,1	21/36,8	0,052
ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup> ,	43,6 [36,6; 85,4]	48,9 [46,1; 90,7]	0,079
<b>ИММЛЖ&gt;50 г/м<sup>2,7</sup> у муж, &gt;47 г/м<sup>2,7</sup> у жен, абс./ %</b>	<b>19/28,8</b>	<b>30/52,6</b>	<b>0,013</b>
<b>Объем ЛП/ЛПТ, мл/м<sup>2</sup></b>	<b>39,0 [38,0; 46,0]</b>	<b>46,0 [39,0; 52,2]</b>	<b>0,049</b>

<b>Объем ЛП/ЛПТ &gt; 34 мл/м<sup>2</sup> при СР, &gt; 40 мл/м<sup>2</sup> при ФП, абс./ %</b>	<b>34/51,5</b>	<b>41/71,9</b>	<b>0,034</b>
<b>NT-proBNP, пг/мл</b>	<b>350,0 [150,0; 798,0]</b>	<b>1526, 5 [204,2; 2924,4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NT-proBNP &lt; 300 пг/мл, абс./ %</b>	<b>21/31,8</b>	<b>5/8,8</b>	<b>0,005</b>
<b>РАМР, пг/мл</b>	<b>39,6 [21,2; 49,7]</b>	<b>61,4 [25,9; 79,2]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>СА-125, КЕд/мл</b>	<b>31,0 [8,6; 80,9]</b>	<b>65,7 [16,3; 113,5]</b>	<b>0,046</b>

Пациенты с ОДСН и предиабетом характеризовались статистически значимо более низкой ФВ ЛЖ: 42,0 [39,0; 44,0]% против 44,0 [39,0; 54,0]% в группе сравнения ( $p=0,048$ ). Частота умеренно сниженной ФВ ЛЖ у больных ОДСН и предиабетом встречалась статистически чаще, чем у больных без нарушений углеводного обмена ( $p=0,018$ ).

При анализе структурно-функциональных параметров сердца выявлены статистически значимые различия по объему ЛП/ЛПТ: 46,0 [39,0; 52,2] мл/м<sup>2</sup> против 39,0 [38,0; 46,0] мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,049$ ), по частоте встречаемости объема ЛП/ЛПТ более 34 мл/м<sup>2</sup> при СР, > 40 мл/м<sup>2</sup> при ФП 71,9% против 51,5% ( $p=0,034$ ), по частоте встречаемости ДД ЛЖ: 61,4% против 42,4% ( $p=0,035$ ), по частоте встречаемости ГЛЖ у пациентов с избыточной массой тела 52,6% против 28,8% ( $p=0,013$ ).

Уровень Nt-proBNP в группе пациентов с ОДСН и предиабетом оказался статистически значимо выше ( $p<0,001$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении биомаркеров, отражающих степень застойных явлений. У данной категории больных зафиксированы более высокие концентрации РАМР (медиана 61,4 [25,9; 79,2] пг/мл против 39,6 [21,2; 49,7] пг/мл,  $p<0,001$ ) и СА-125 (медиана 65,7 [16,3; 113,5] КЕд/мл против 31,0 [8,6; 80,9] КЕд/мл,  $p=0,046$ ).

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и предиабетом были выявлены прямые средней и высокой степени зависимости,

статистически значимые взаимосвязи между количеством В-линий  $> 2$  в одном межреберье по УЗИ легких и частотой встречаемости умеренно сниженной ФВ ЛЖ ( $r=0,362$ ;  $p<0,05$ ),  $E/e' >9$  ( $r=0,514$ ;  $p<0,05$ ),  $ИММЛЖ > 50$  г/м<sup>2,7</sup> у мужчин и  $>47$  г/м<sup>2,7</sup> у женщин ( $r=0,652$ ;  $p<0,05$ ), объемом ЛП/ППТ  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> при СР и  $> 40$  мл/м<sup>2</sup> при ФП ( $r=0,516$ ;  $p<0,05$ ).

В результате корреляционного анализа были определены прямая высокой силы взаимосвязь между количеством В-линий по УЗИ легких и уровнем РАМР ( $r=0,521$ ,  $p<0,001$ ) и прямая взаимосвязь средней силы между количеством В-линий и концентрацией СА-125 в крови ( $r=0,389$ ,  $p=0,039$ ).

Дополнительные параметры структурно-функционального ремоделирования сердца по группам обследуемых приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Сравнительный анализ дополнительных эхокардиографических структурно-функциональных показателей сердца у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
ЗСЛЖ, мм	13,0 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,161
ТМЖП, мм	14,0 [13,0; 15,0]	13,0 [12,0; 14,0]	0,105
КСР, мм	36,0 [29,0; 47,0]	39,0 [33,0; 46,0]	0,706
КДР, мм	53,5 [46,0; 57,0]	55,0 [50,0; 59,0]	0,119
КСО, мл	61,0 [50,0; 74,0]	61,0 [51,0; 72,0]	0,641
КДО, мл	114,0 [101,0; 135,0]	130,0 [105,0; 149,0]	0,253
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	33,78 [26,3; 43,3]	32,68 [28,2; 39,0]	0,902
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	63,37 [54,2; 76,1]	63,47 [57,1; 77,9]	0,808
СДЛА, мм рт. ст.	41,0 [36,0; 46,0]	42,0 [36,0; 48,0]	0,661

Наличие легочной гипертензии, абс./%	47/71,2	45/79,0	0,438
Малый диаметр ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup>	2,46 [2,2; 2,7]	2,35 [2,1; 2,6]	0,324
Малый диаметр ПП /ППТ более 2,5 см/м <sup>2</sup> , абс./ %	27/40,9	21/36,8	0,783
Диаметр НПВ, мм	20,0 [19,0; 23,0]	21,0 [19,0; 24,0]	0,174
Расширение НПВ, абс./ %	21/31,8	23/40,4	0,427
Отсутствие коллабирования НПВ, абс./ %	36/54,6	38/66,7	0,237

При сравнительном анализе дополнительных эхокардиографических показателей статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

### **3.5. Характеристика основных лабораторных показателей у пациентов с ОДСН на фоне предиабета**

Основные лабораторные показатели и их сравнительная характеристика по группам обследуемых пациентов отражена в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
СОЭ, мм/ч	12,0 [3,0; 20,0]	8,0 [4,0; 15,0]	0,416
С-реактивный белок, мг/л	12,1 [5,1; 29,1]	19,4 [7,4; 45,7]	0,426
С-реактивный белок > 10 мг/л, абс./%	20/30,3	25/43,9	0,172
<b>Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л</b>	<b>4,9 [4,4; 5,3]</b>	<b>6,4 [6,2; 6,7]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>НbA1c, %</b>	<b>5,5 [5,4; 5,7]</b>	<b>5,9 [5,8; 6,2]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Холестерин общий, ммоль/л	3,5 [3,0; 4,3]	3,6 [3,0; 4,5]	0,777
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,4 [0,9; 1,6]	0,987
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,3]	1,8 [1,3; 2,5]	0,509
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,6; 1,2]	0,8 [0,6; 1,1]	0,898
<b>ТГ/глюкозный индекс</b>	<b>8,1 [7,7; 8,4]</b>	<b>8,3 [8,1; 8,7]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ТГ/глюкозный индекс &gt; 9, абс./%</b>	<b>7/10,6</b>	<b>16/28,1</b>	<b>0,028</b>
<b>Общий белок, г/л</b>	<b>64,0 [61,0; 68,0]</b>	<b>67,0 [62,0; 73,0]</b>	<b>0,021</b>
<b>Альбумины, г/л</b>	<b>39,0 [36,0; 41,0]</b>	<b>40 [37,5; 43,0]</b>	<b>0,038</b>
Фибриноген, г/л	3,7 [3,0; 4,0]	3,9 [3,1; 4,2]	0,087
Соотношение фибриноген/альбумин	0,093 [0,08; 0,10]	0,095 [0,08; 0,11]	0,394
КФК МВ, мг/дл	14,0 [11,0; 19,0]	14,0 [11,0; 18,0]	0,588
ВЧ тропонин I, нг/мл	0,046 [0,02; 0,20]	0,047 [0,02; 0,11]	0,718
Общий билирубин, мкмоль/л	16,5 [13,8; 28,6]	16,35 [12,3; 23,7]	0,453
АЛТ, МЕ/л	22,0 [16,0; 32,0]	24,0 [16,0; 33,0]	0,535
АСТ, МЕ/л	25,0 [20,0; 42,0]	25,5 [19,5; 40,0]	0,894

Уровень Na плазмы крови, ммоль/л	142,0 [139,0;144,0]	143,0 [140,0; 144,5]	0,446
Уровень К плазмы крови, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,4]	4,2 [3,9; 4,5]	0,233

При сравнительном анализе лабораторных показателей у пациентов с ОДСН и предиабетом зарегистрированы статистически значимо более высокие значения глюкозы плазмы натощак (6,4 [6,2; 6,7] ммоль/л против 4,9 [4,4; 5,3] ммоль/л в группе сравнения;  $p < 0,001$ ) и HbA1c (5,9 [5,8; 6,2] % против 5,5 [5,4; 5,7]%;  $p < 0,001$ ). У пациентов с ОДСН и предиабетом выявлены статистически значимо более высокие уровни ТГ/глюкозного индекса ( $p < 0,001$ ), общего белка ( $p = 0,021$ ), альбумина ( $p = 0,038$ ) по сравнению с группой ОДСН без нарушений углеводного обмена.

При сравнительном анализе установлено, что у пациентов с ОДСН и предиабетом чаще регистрировались значения ТГ/глюкозного индекса  $> 9$ . Частота выявления данного признака составила 28,1% против 10,6% в группе сравнения ( $p = 0,028$ ).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая сильной степени зависимость между ТГ/глюкозным индексом и количеством В-линий  $> 2$  в одном межреберье по УЗИ легких ( $r = 0,642$ ;  $p < 0,05$ ) у больных предиабетом.

Показатели феррокинетики по группам обследуемых пациентов отражены в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

Показатели феррокинетики у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
Гемоглобин, г/л	127,5 [113,0; 139,0]	129,0 [114,0; 140,0]	0,706

Гемоглобин < 130 г/л у муж при гематокрите <39% и <120г/л у жен при гематокрите <36%, абс./%	24/36,4	22/38,6	0,946
Гематокрит, %	38,0 [34,7; 41,6]	39,1 [34,0; 43,2]	0,639
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,36 [9,34; 18,22]	12,28 [8,12; 15,14]	0,204
ОЖСС, мкмоль/л	69,7 [38,2; 101,6]	74,7 [57,4; 108,0]	0,198
Ферритин, нг/мл	118,36 [76,4; 212,9]	107,6 [56,9; 192,4]	0,094
Ферритин < 100 нг/мл, абс./ %	24/36,4	31/54,4	0,068
Трансферрин, мг/дл	218,0 [161,2; 316,5]	278,2 [210,6; 367,7]	0,056
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	24,4 [18,5; 48,3]	18,9 [11,6; 35,1]	0,163
Коэффициент насыщения трансферрина железом <20%, абс./ %	21/31,8	27/47,4	0,115
Ферритин < 100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл и КНТЖ < 20%, абс./%	25/37,9	31/54,4	0,871

При сравнении показателей феррокинетики между группами статистически значимых различий не было получено.

### 3.6. Особенности функционального состояния почек у больных с ОДСН и предиабетом

Сравнительная характеристика показателей, отражающих состояние клубочкового аппарата почек, продемонстрирована в таблице 3.13.

Таблица 3.13.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	z
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	87,5 [75,0; 103,0]	93,0 [81,0; 107,0]	0,361
СКФ <sub>cre</sub> (СКД-ЕРІ), мл/мин1,73м <sup>2</sup>	66,0 [48,0; 79,0]	62,0 [49,0; 72,0]	0,542
СКФ <sub>cre</sub> (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин1,73м <sup>2</sup> , абс./%	25/37,9	26/45,6	0,494
<b>Цистатин С, мкг/мл</b>	<b>1,27 [0,81; 1,51]</b>	<b>1,38 [1,02; 1,73]</b>	<b>0,020</b>
<b>СКФ<sub>cys</sub> (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>	<b>53,5 [44,0; 93,0]</b>	<b>47,0 [32,0; 71,5]</b>	<b>0,017</b>
<b>СКФ<sub>cys</sub> (СКД-ЕРІ) &lt;60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>35/53,0</b>	<b>42/73,7</b>	<b>0,030</b>
<b>СКФ<sub>cre+cys</sub> (СКД- ЕРІ), мл/мин1,73м<sup>2</sup></b>	<b>63,0 [51,0; 83,0]</b>	<b>48,0 [42,0; 67,5]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>СКФ<sub>cre+cys</sub> (СКД- ЕРІ), &lt; 60 мл/мин1,73м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>26/39,4</b>	<b>40/70,2</b>	<b>0,002</b>
А/К в утренней порции мочи, мг/г	302,0 [27,1; 816,2]	368,6 [35,8; 912,6]	0,673
А/К в утренней порции мочи >30 мг/г, абс./%	32/48,5	38/66,7	0,065

В ходе сравнительного анализа фильтрационной функции почек в группе пациентов с ОДСН и предиабетом отмечались достоверно более высокие значения концентрации цистатина С ( $p=0,020$ ), а также более низкие показатели СКФ, рассчитанной как по цистатину С (СКФ<sub>cys</sub>, формула СКД-ЕРІ;  $p=0,017$ ), так и по совокупному показателю (СКФ<sub>cre+cys</sub>, СКД-ЕРІ;  $p<0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена прямая средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между концентрацией цистатина С и количеством В-линий  $> 2$  в одном межреберье по УЗИ легких у пациентов с предиабетом ( $r=0,512$ ;  $p<0,05$ ). Были установлены обратные средней и высокой степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь для показателей: СКФ<sub>cys</sub> (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $r=-0,532$ ;  $p<0,05$ ) и СКФ<sub>cre+cys</sub> (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $r=-0,624$ ;  $p<0,05$ ).

В таблице 3.14. представлены стадии ХБП, определенные по СКФ, и частота развития острого почечного повреждения (ОПП) по группам обследуемых.

Таблица 3.14.

Стадии ХБП и частота ОПП у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Группа/показатель, абс./%	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	P
ХБП 1 стадия, абс./%	8/12,1	8/14,0	0,964
ХБП 2 стадия, абс./%	25/37,9	22/38,6	0,917
ХБП 3а стадия, абс./%	16/24,2	10/17,5	0,493
ХБП 3б стадия, абс./%	11/16,7	16/28,1	0,192
ХБП 4 стадия, абс./%	5/7,6	1/1,8	0,283
ОПП, абс./%	1/1,5	0/0	0,942

Статистически значимых различий между группами по стадиям ХБП и частоте ОПП не выявлено.

### 3.7. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных с ОДСН и предиабетом

Показатели структурно-функционального ремоделирования артерий в исследуемых группах представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15.

Сравнительная оценка параметров структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=123)

Показатель	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
SPV <sub>ao</sub> , мм рт. ст.	135,0 [126,3; 140,0]	138,0 [127,3; 144,2]	0,616
AlX <sub>ao</sub> , %	20,8 [15,4; 25,0]	25,3 [13,7; 31,3]	0,285
PWV <sub>ao</sub> , м/с	<b>7,00 ± 1,13</b>	<b>7,94±1,11</b>	<b>0,019</b>
PWV <sub>ao</sub> > 6 м/с, абс./%	<b>35/53,0</b>	<b>45/78,9</b>	<b>0,006</b>

В группе пациентов с ОДСН и предиабетом PWV<sub>ao</sub> была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ОДСН без нарушений углеводного обмена: 7,94±1,11 м/с и 7,00±1,13 м/с соответственно, p=0,019. Показатели AlX<sub>ao</sub> и SPV<sub>ao</sub> не продемонстрировали статистически значимых различий между сравниваемыми группами. У пациентов с ОДСН и предиабетом регистрировалось статистически значимо чаще PWV<sub>ao</sub> > 6 м/с - 78,9% против 53,0% в группе сравнения (p=0,006).

В результате корреляционного анализа выявлена прямая средней степени зависимость, статистически значимая взаимосвязь между

количеством В-линий > 2 в одном межреберье по УЗИ легких и PWV<sub>ao</sub> у больных ОДСН и предиабетом ( $r=0,568$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.8. Характеристика госпитальной фармакотерапии у пациентов с ОДСН и предиабетом

Сравнительный анализ терапии ОДСН, назначаемой пациентам на госпитальном этапе по группам обследуемых представлен в таблице 3.16.

Таблица 3.16.

Сравнительная оценка терапии ОДСН при госпитализации по группам обследуемых (n=123)

Терапия ОДСН при госпитализации	Первая группа (ОДСН, n=66)	Вторая группа (ОДСН+предиабет, n=57)	p
Продолжительность лечения, дней	12,2 [10,3; 15,8]	12,0 [9,1; 14,5]	0,519
<b>Фуросемид парентеральный</b>			
Стартовая доза в первые сутки	20,0 [20,0; 40,0]	40,0 [20,0; 40,0]	0,119
<b>Суммарная доза за время госпитализации</b>	<b>120,0 [80,0; 320,0]</b>	<b>240,0 [120,0; 360,0]</b>	<b>0,046</b>
<b>Пероральные диуретики</b>			
Суточная доза торасемида, мг	5,0 [0,0; 10,0]	10,0 [0,0; 10,0]	0,837
Суточная доза АМКР, мг	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,187
Диакарб, абс./%	13/19,7	11/19,3	0,864
<b>Инотропная поддержка/Вазопрессоры/Ультрафильтрация</b>			
<b>Больные, абс./%</b>	<b>1/1,5</b>	<b>7/12,3</b>	<b>0,041</b>

При сравнительном анализе терапии ОДСН при госпитализации выявлены статистически значимые различия между группами: дозы внутривенного фуросемида и частота необходимости применения инотропной поддержки, вазопрессоров и ультрафильтрации была выше в группе больных ОДСН с предиабетом ( $p=0,046$  и  $p=0,041$ , соответственно).

### 3.9. Определение предикторов развития ОДСН у больных предиабетом

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 3.17.

Таблица 3.17.

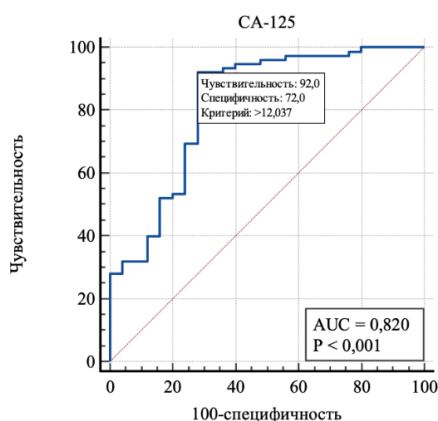
ОШ и ОР развития ОДСН у больных с предиабетом (n=123)

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)

СКФ cys (СКД-ЕПІ) <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	2,480 (1,085-5,722)	1,390 (1,031-1,822)
СКФcre+cys (СКД-ЕПІ), < 60 мл/мин1,73м <sup>2</sup> , абс./%	3,620 (1,601-8,268)	1,782 (1,241-2,510)
PWV <sub>ао</sub> > 6 м/с, абс./%	3,322 (1,396-8,017)	1,489 (1,123-1,899)

### 3.10. Диагностическая значимость биомаркеров РАМР и СА-125 у пациентов с ОДСН и предиабетом

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 3.1. и 3.2.



#### Площадь под кривой ROC (AUC)

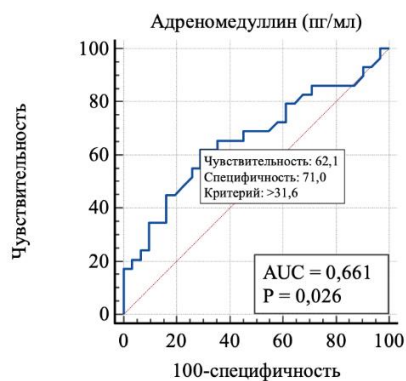
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,820
Среднеквадратическая ошибка	0,0545
Интервал доверия 95%	от 0,731 до 0,890
z-статистика	5,871
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	<0,0001

#### Индекс Юдена

Индекс Юдена J	0,6400
Связанный критерий	>12,037
Чувствительность	92,00
Специфичность	72,00

Рис.3.1. ROC-кривая для СА-125 > 12,037 КЕд/мл у больных с предиабетом, как диагностического критерия ОДСН.

Среди всех значений СА-125 была получена точка отсечения > 12,037 КЕд/мл, что позволяет рассматривать данное значение биомаркера как диагностический критерий ОДСН у больных с предиабетом с чувствительностью 92% и специфичностью 72% (AUC=0,820, p<0,001).



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

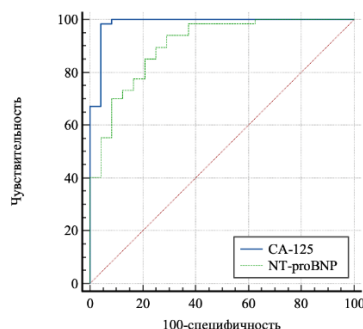
Рис.3.2. ROC-кривая для PAMP > 31,6 пг/мл, как диагностического критерия ОДСН у больных с предиабетом.

Среди всех значений PAMP была получена точка отсечения > 31,6 пг/мл, что позволяет рассматривать данный биомаркер как диагностический критерий ОДСН для больных с предиабетом с чувствительностью 62,1% и специфичностью 71,0% (AUC=0,661, p=0,026).

При анализе уровней NT-proBNP обращало на себя внимание наличие его низких значений <300 пг/мл у части пациентов с верифицированным диагнозом ОДСН, что не соответствует диагностическому порогу при ОДСН. Данный феномен зарегистрирован у 21,1% обследованных, при этом выявлены статистически значимые межгрупповые различия: у 21 пациента в группе без нарушений углеводного обмена и у 5 пациентов в группе с предиабетом (p=0,005). Было установлено, что наличие предиабета у пациентов с уровнем NT-proBNP <300 пг/мл увеличивает ОШ верификации диагноза ОДСН в 4,854 (95%ДИ 1,558-16,102) раза, ОР – в 3,628 (95%ДИ 1,421-10,601) раза.

Для определения диагностической ценности СА-125 и PAMP 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. 3.3., 3.4).



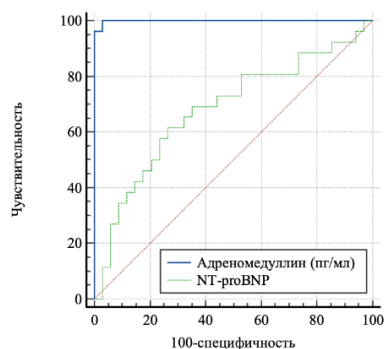
Переменная	AUC	SE	95% CI
NT_proBNP	0,904	0,0362	от 0,824 до 0,956
CA_125	0,986	0,0139	от 0,935 до 0,999

Парное сравнение кривых ROC

NT_proBNP – CA_125	
Разность площадей	0,0815
Среднеквадратическая ошибка *	0,0328
Интервал доверия 95%	от 0,0171 до 0,146
z-статистика	2,482
Уровень значимости	P = 0,0131

Рис.3.3. ROC-кривые для CA-125 > 12,037 КЕд/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.



Переменная	AUC	SE	95% CI
Адреномедулин_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

Адреномедулин_пг_мл_ – NT_proBNP	
Разность площадей	0,318
Среднеквадратическая ошибка *	0,0729
Интервал доверия 95%	от 0,175 до 0,461
z-статистика	4,363
Уровень значимости	P < 0,0001

Рис.3.4. ROC-кривые для PAMP > 31,6 пг/мл и для Nt-proBNP>300 пг/мл, как диагностических критериев ОДСН.

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 исследуемых биомаркеров была существенно ниже, чем для NT-proBNP. Так, уровень СА-125 ниже порогового значения зарегистрирован лишь у 12 пациентов (9,8%,  $p = 0,022$ ), PAMP - у 8 пациентов (6,5%,  $p = 0,003$ ), тогда как концентрация NT-proBNP < 300 пг/мл, не соответствующая критериям ОДСН, выявлена у 26 больных (21,1%).

Анализ таблиц сопряженности показал, что при использовании биомаркера СА-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.

### Резюме

ОДСН у больных с предиабетом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена имела следующие отличительные особенности: более выраженные признаки застоя, оцененные по количеству В-линий, как в одном межреберье, так и по общему количеству по данным УЗИ легких, более высокой градацией по VexUS протоколу по результатам ЭхоКГ, по увеличению биомаркеров застоя (СА-125, PAMP); преобладание количества больных преимущественно с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, что приводило к необходимости использования более высоких доз парентеральных петлевых диуретиков, увеличению потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке и ультрафильтрации.

Наибольшую предикторную значимость в формировании ОДСН у больных с предиабетом продемонстрировали метаболические факторы риска, такие как ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), ТГ/глюкозный индекс > 9, прогрессирующий застой (количество В-линий в одном межреберье по УЗИ легких > 5), особый паттерн ремоделирования левых отделов сердца и аорты, характеризующийся умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ГЛЖ, ДД ЛЖ, дилатацией ЛП и снижением эластичности аорты, цистатинзависимая ренальная дисфункция.

У 21,1% больных с ОДСН зарегистрированы низкие значения Nt-proBNP < 300 пг/мл, преимущественно у больных без нарушений углеводного обмена, что указывает на высокую предикторную значимость самого предиабета в отношении формирования ОДСН, увеличивая ее ОР в 3,6 раза.

Поиск надежных биомаркеров крови для оценки застоя показал, что концентрации 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.

## ГЛАВА 4

### ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИЗОД ОДСН

#### 4.1. Сравнительная частота, структура и время наступления неблагоприятных событий у больных, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от гликемического статуса

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).

Данные о частоте и причинах смертельных исходов за амбулаторный период наблюдения по группам обследуемых представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Частота и причины смертельных исходов 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
Общее количество смертельных исходов	10/15,2	6/10,5	0,623
Среднее время до наступления смертельного исхода, месяц	5,0 [1,5; 10,0]	10,5 [7,8; 13,3]	0,372
Прогрессирование ХСН	1/1,5	0/0	0,997
Внезапная сердечная смерть	2/3,0	2/3,5	0,996
ОНМК/последствия	2/3,0	2/3,5	0,996
ИБС	0/0	2/3,5	0,998

Хроническая ревматическая болезнь сердца	1/1,5	0/0	0,997
Разрыв аневризмы аорты	1/1,5	0/0	0,997
Закрытая черепно-мозговая травма	1/1,5	0/0	0,997
Рак	1/1,5	0/0	0,997
Цирроз печени	1/1,5	0/0	0,997

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.4.1.

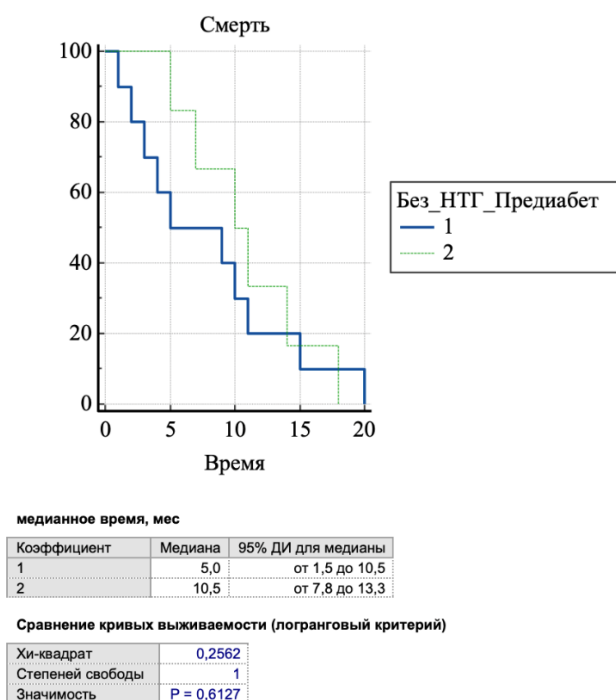


Рис. 4.1. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления смертельных исходов по группам обследуемых за период наблюдения (n=123).

Данные о количестве и причинах всех госпитализаций пациентов в группах сравнения на амбулаторном этапе исследования представлены в таблице 4.2.

Общее количество госпитализаций и их причины 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</b>	<b>24/36,4</b>	<b>44/77,2</b>	<b>&lt;0,001</b>

<b>госпитализации, связанные с ОДСН</b>			
ОНМК/последствия	1/1,5	2/3,5	0,899
Инфаркт миокарда	1/1,5	0/0	0,997
ИБС	3/4,5	1/1,8	0,719
ТЭЛА	0/0	1/1,8	0,996
Хроническая ревматическая болезнь сердца	1/1,5	0/0	0,997
Разрыв аневризмы аорты	1/1,5	0/0	0,997
Фибрилляция предсердий	1/1,5	1/1,8	0,997
СССУ	1/1,5	0/0	0,997
АВ-блокада	1/1,5	0/0	0,997
Гипертоническая болезнь	2/3,0	1/1,8	0,995
Травма	1/1,5	2/1,8	0,995
Рак	1/1,5	0/0	0,997
Цирроз печени	1/1,5	0/0	0,997
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1/1,5	0/0	0,997
Панкреатит	1/1,5	0/0	0,997
Цирроз печени	1/1,5	0/0	0,997
Операция катаракты	1/1,5	0/0	0,997

В ходе анализа установлены статистически значимые межгрупповые различия по частоте и структуре госпитализаций. В группе пациентов с ОДСН и предиабетом количество больных с повторными госпитализациями

составило 40,4% против 16,7% в группе контроля ( $p=0,007$ ). В данной группе пациентов было статистически значимо больше случаев всех госпитализаций (80,7% против 50,0%;  $p=0,002$ ) и, в частности, случаев повторных госпитализаций, связанных с ОДСН (66,7% против 21,2%;  $p<0,001$ ).

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 4.3.

Таблица 4.3.

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.4.2.

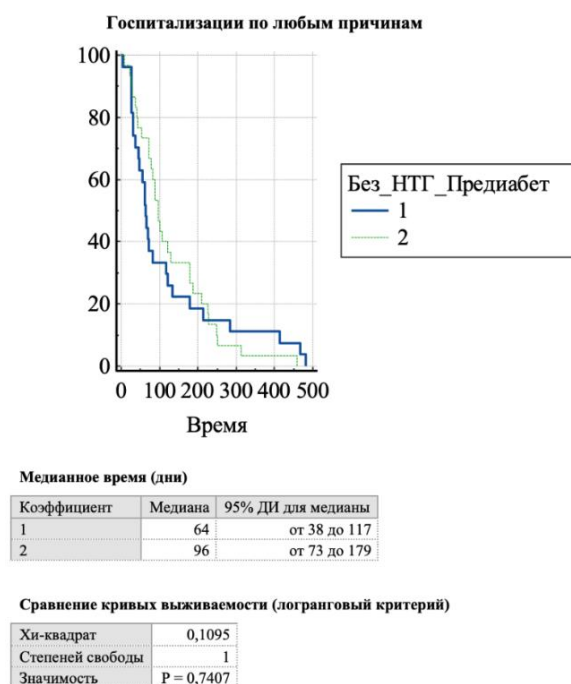


Рис. 4.2. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления любой госпитализации по группам обследуемых в период наблюдения (n=123).

Группы статистически значимо различались по времени наступления повторной госпитализации, связанной с ОДСН, как показано при сравнении кривых Каплана-Майера на рис.4.3.

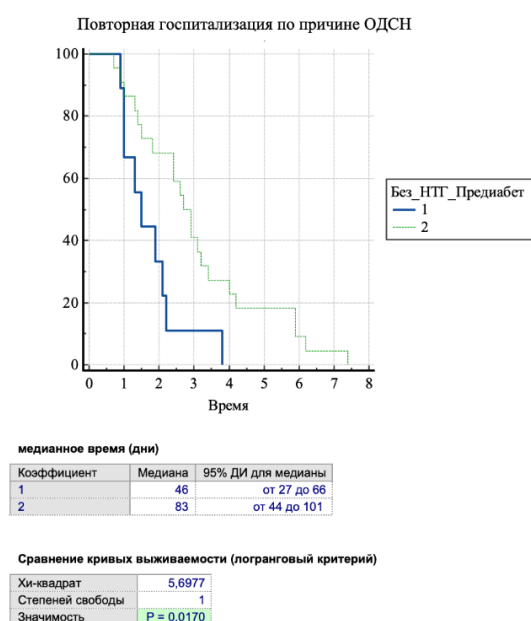


Рис. 4.3. Сравнение кривых Каплана-Майера по времени наступления повторной госпитализации, связанной с ОДСН, по группам обследуемых в период наблюдения (n=123).

#### 4.2. Характеристика анамнестических показателей больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза

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%).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по обследуемым подгруппам представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, по подгруппам обследуемых (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет+ благоприятный прогноз, n=24)	p
Возраст, лет	76,0 [65,0; 81,0]	73,0 [61,0; 79,0]	0,536
Возраст > 65 лет, абс./%	23/69,7	17/70,8	0,842
Пол, м/ж, абс./%	13/20 (39,4/60,6)	12/12 (50,0/50,0)	0,599 0,599
Курение, абс./%	7/21,2	7/29,2	0,707
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	31,0 [26,9; 36,8]	29,6 [25,7; 38,8]	0,891
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , абс./%	19/57,6	12/50,0	0,766
Длительность ХСН, лет	10,0 [6,0; 15,0]	9,0 [2,0; 10,0]	0,178
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,5]	0,670
Предиабет в анамнезе, абс./%	7/21,2	2/8,3	0,343
Предиабет впервые выявленный, абс./%	26/78,8	22/91,7	0,343
ГБ, абс./%	33/100,0	24/100,0	1,000

Гипертонический криз при поступлении, абс./%	5/15,2	7/29,2	0,341
ИБС, стенокардия, абс./%	27/81,8	11/45,8	0,100
<b>ОКС в анамнезе, абс./%</b>	<b>25/75,8</b>	<b>4/16,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
КШ в анамнезе, абс./%	3/9,1	1/4,2	0,847
ЧКВ в анамнезе, абс./%	4/12,1	0/0	0,214
Атеросклероз периферических артерий, абс./%	7/21,2	4/16,7	0,929
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	2/6,1	0/0	0,618
ФП в анамнезе, абс./%	24/72,7	14/58,3	0,394
ФП с ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	10/30,3	13/54,2	0,124
<b>ЖНРС в анамнезе, абс./%</b>	<b>18/54,6</b>	<b>1/4,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	5/15,2	5/20,8	0,839
ХБП в анамнезе, абс./%	15/45,5	8/33,3	0,518
Пневмония при госпитализации, абс./%	2/6,1	0/0	0,618
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	7/21,2	4/16,7	0,929
Обострение ХОБЛ при госпитализации, абс./%	3/9,1	2/8,3	0,709
БА в анамнезе, абс./%	2/6,1	1/4,2	0,776
Острые воспалительные заболевания при госпитализации <sup>1</sup> , абс./%	1/3,0	0/0	0,872
Наличие гепатита/цирроза в анамнезе, абс./%	2/6,1	3/12,5	0,709
Наличие анемии в анамнезе, абс./%	9/27,3	3/12,5	0,307

Примечание: Острые воспалительные заболевания при госпитализации<sup>1</sup> – трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей с воспалительной реакцией, обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы, абсцессы мягких тканей, реактивный синовит при хронических суставных синдромах.

Анализ структуры коморбидной патологии в исследуемых группах пациентов с ОДСН выявил статистически значимо более высокую частоту встречаемости ОКС и ЖНРС у пациентов с ОДСН и предиабетом ( $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена прямая высокой степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между наличием ОКС в анамнезе и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН ( $r=0,616$ ;  $p < 0,05$ ).

### **4.3. Сравнительная характеристика клинического статуса при индексной госпитализации с ОДСН у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза**

Сравнительная характеристика жалоб, клинических симптомов и признаков при поступлении у пациентов с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН в зависимости от прогноза представлена в таблицах 4.5. и 4.6.

Таблица 4.5.

Сравнительная характеристика основных клинических симптомов пациентов при индексной госпитализации с ОДСН у пациентов с предиабетом по подгруппам обследуемых ( $n=57$ )

Симптомы	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, $n=33$ )	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, $n=24$ )	p
Одышка при поступлении в покое, абс./%	33/100,0	24/100,0	1,000
Положение ортопноэ, абс./%	17/51,5	12/50,0	0,877
Ночные приступы сердечной астмы, абс./%	25/75,8	15/62,5	0,432
Ухудшение толерантности к физической нагрузке до госпитализации, абс./%	33/100,0	24/100,0	1,000
Увеличение утомляемости до госпитализации, абс./%	33/100,0	24/100,0	1,000

Появление или усиление отеков до госпитализации, абс./%	31/93,9	21/87,5	0,709
Ночной кашель, абс./%	12/36,4	7/29,2	0,776
Увеличение массы тела до госпитализации, абс./%	29/87,9	20/83,3	0,920
Спутанность сознания, абс./%	2/6,1	2/8,3	0,847
Чувство переполнения в животе, абс./%	11/33,3	9/37,5	0,965
Потеря аппетита, абс./%	1/3,0	5/20,8	0,085
Депрессия, абс./%	9/27,3	6/25,0	0,911
Сердцебиение, абс./%	26/78,8	20/83,3	0,929
Обмороки, абс./%	0/0	1/4,2	0,872
Другое <sup>1</sup> , абс./%	8/24,2	5/20,8	0,987

Примечание: другое<sup>1</sup> – головные боли, головокружение, болевой синдром в грудной клетке, симптомы желудочной/кишечной диспепсии, симптомы перемежающейся хромоты.

Статистически значимых различий между подгруппами в структуре клинических симптомов, предъявляемых пациентами при индексной госпитализации с ОДСН не выявлено.

Таблица 4.6.

Сравнительная оценка клинических признаков при индексной госпитализации с ОДСН у больных с предиабетом по подгруппам обследуемых (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет+ неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет+ благоприятный прогноз, n=24)	p
Набухание шейных вен, абс./%	7/21,2	7/29,2	0,707
Гепато-югулярный рефлюкс, абс./%	11/33,3	10/41,7	0,715
III тон на верхушке, абс./%	7/21,2	8/33,3	0,471
Смещение верхушечного толчка влево, абс./%	33/100,0	24/100,0	1,000

Систолический шум на верхушке, абс./%	29/87,9	17/70,8	0,205
Отеки периферические, абс./%	30/90,9	21/87,5	0,982
Хрипы/крепитация при аускультация легких, абс./%	14/42,4	11/45,8	0,989
Притупление в нижних отделах легких, абс./%	26/78,8	19/79,2	0,769
Нерегулярный пульс, абс./%	25/75,8	16/66,7	0,649
Тахипноэ (>16), абс./%	30/90,9	19/79,2	0,383
ЧДД, дых/мин	18,0 [18,0; 22,0]	18,5 [17,0; 22,0]	0,904
Гепатомегалия, абс./%	16/48,5	9/37,5	0,579
Асцит, абс./%	5/15,2	3/12,5	0,579
Кахексия, абс./%	0/0	1/4,2	0,872
<b>ЧСС при поступлении, уд/мин</b>	<b>104,0 [94,0; 120,0]</b>	<b>96,0 [84,0; 112,0]</b>	<b>0,047</b>
<b>Тахикардия в покое &gt; 90 ударов в минуту, абс./%</b>	<b>29/87,9</b>	<b>13/54,2</b>	<b>0,012</b>
САД, мм рт. ст.	130,0 [120,0; 145,0]	132,5 [122,5; 157,5]	0,390
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [70,0; 90,0]	0,647
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,0 [45,0; 60,0]	50,0 [45,0; 72,5]	0,465
Пульсовое АД $\geq$ 60 мм рт.ст., абс./%	5/15,2	9/37,5	0,105

Анализ гемодинамических параметров продемонстрировал, что в группе пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом при поступлении зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели ЧСС: медиана составила 104,0 [94,0; 120,0] уд/мин против 96,0 [84,0; 112,0] уд/мин в группе сравнения ( $p=0,047$ ). Кроме того, у данной категории больных достоверно чаще наблюдалась тахикардия покоя (ЧСС >90 уд/мин), выявленная у 29 (87,9%) пациентов против 13 (54,2%) больных в группе с благоприятным прогнозом ( $p=0,012$ ).

В таблице 4.7. представлена сравнительная оценка баллов Шкал, характеризующих наличие клинического застоя, по подгруппам с предиабетом в зависимости от прогноза.

Таблица 4.7.

Сравнительная оценка баллов Шкал, характеризующих наличие клинического застоя, по подгруппам с предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, n=24)	p
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) до госпитализации, балл	7,0 [6,0; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,307
Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл	4,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,602
Шкала выраженности периферических отеков, балл	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,256
Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,000
Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, балл	5,0 [2,0; 7,0]	4,0 [1,5; 6,5]	0,613

Статистически значимых различий между подгруппами больных с предиабетом по баллам Шкал, характеризующих клинический застой, при индексной госпитализации с ОДСН не выявлено.

Сравнительная оценка фенотипов ОДСН при индексной госпитализации среди больных предиабетом в зависимости от прогноза представлена в табл. 4.8.

Таблица 4.8.

Сравнительная оценка фенотипов ОДСН при индексной госпитализации среди больных с предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, n=24)	p
Фенотип «влажный-теплый», абс./ %	28/84,6	22/91,7	0,715
Фенотип «влажный-холодный», абс./ %	3/9,1	0/0	0,360
Фенотип «сухой-теплый», абс./ %	1/3,0	2/8,3	0,776
Фенотип «сухой-холодный», абс./ %	1/3,0	0/0	0,872

Статистически значимых различий между подгруппами больных с предиабетом по фенотипам ОДСН при индексной госпитализации не выявлено.

Сравнительная оценка показателей инструментальных методов верификации застоя при индексной госпитализации ОДСН среди больных предиабетом в зависимости от прогноза представлена в табл. 4.9.

Сравнительная оценка показателей инструментальных методов верификации застоя при индексной госпитализации ОДСН среди больных предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, n=24)	p
<b>Общее количество В-линий при УЗИ-легких</b>	<b>48,0 [46,0; 64,0]</b>	<b>40,0 [24,0; 55,0]</b>	<b>0,049</b>
<b>Количество В-линий по УЗИ легких &gt; 30, абс./%</b>	<b>30/90,9</b>	<b>13/54,2</b>	<b>0,005</b>
<b>Градация VExUS</b>	<b>2,1 [1,3; 2,9]</b>	<b>1,8 [1,1; 2,9]</b>	<b>0,002</b>
<b>Градация VExUS&gt;1, абс./%</b>	<b>28/84,8</b>	<b>12/50,0</b>	<b>0,012</b>
SpO <sub>2</sub> , %	94,0 [91,0; 96,0]	94,5 [93,0; 96,5]	0,485

У пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом при индексной госпитализации наблюдалась более выраженная картина гемодинамического застоя, подтвержденная комплексом инструментальных методов. При УЗИ легких у данной категории больных регистрировалось большее количество В-линий, статистически чаще регистрировалось количество В-линий >30 (90,9% против 54,2% в группе с благоприятным прогнозом; p=0,005). Кроме того, в указанной подгруппе отмечались более высокие значения по шкале венозного застоя VExUS: медиана составила 2,1 [1,3; 2,9] против 1,8 [1,1; 2,9] в группе сравнения (p=0,002), а доля пациентов со степенью застоя >1 по данной шкале достигла 84,8% против 50,0% (p=0,012).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямых средней степени зависимости, статистически значимую взаимосвязь между развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН, и

следующими параметрами: количеством В-линий  $>30$  ( $r=0,399$ ;  $p<0,05$ ), градацией VExUS  $>1$  ( $r=0,351$ ;  $p<0,05$ ) и ЧСС  $>90$  уд/мин в покое ( $r=0,354$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.4. Характеристика инструментальных и лабораторных критериев диагностики ОДСН при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза

Основные диагностические критерии ОДСН, зарегистрированные у пациентов с предиабетом при индексной госпитализации в зависимости от прогноза представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10.

Сравнительная оценка показателей, отражающих инструментальные и лабораторные диагностические критерии ОДСН при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, n=24)	p
<b>ФВ, %</b>	<b>41,0 [39,0; 44,0]</b>	<b>43,0 [40,0; 49,0]</b>	<b>0,038</b>
ФВ ЛЖ $>50\%$ , абс./%	7/21,2	5/20,8	0,997
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	19/57,6	14/58,3	0,831
ФВ ЛЖ $<40\%$ , абс./%	7/21,2	5/20,8	0,997
<b>Е/е´ среднее</b>	<b>10,0 [8,4; 14,6]</b>	<b>8,9 [8,1; 13,0]</b>	<b>0,002</b>
<b>Е/е´ среднее <math>&gt; 9</math>, абс./ %</b>	<b>25/75,8</b>	<b>11/45,8</b>	<b>0,042</b>
ММЛЖ, г	246,81 [193,7; 280,7]	251,55 [231,1; 278,1]	0,361
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	129,5 [100,0;148,0]	129,0 [120,0; 149,0]	0,390
ИММЛЖ $>115$ г/м <sup>2</sup> у муж, $>95$ г/м <sup>2</sup> у жен, абс./ %	11/33,3	10/41,7	0,520

ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	66,96 [56,0; 79,1]	67,01 [62,5; 80,8]	0,320
ИММЛЖ>50 г/м <sup>2,7</sup> у муж, >47 г/м <sup>2,7</sup> у жен, абс./ %	17/51,5	13/54,2	0,944
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	46,0 [41,0; 54,0]	44,0 [36,0; 46,0]	0,035
Объем ЛП/ППТ > 34 мл/м <sup>2</sup> при СР, >40мл/м <sup>2</sup> при ФП, абс./%	31/93,9	10/41,7	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	2016,3 [976,1; 3332,6]	1490,5 [567,1; 2134,4]	0,043
РАМР, пг/мл	68,9 [40,8; 91,4]	45,9 [17,7; 68,1]	0,039
СА-125, КЕд/мл	74,9 [22,9; 150,3]	45,0 [9,9; 86,6]	0,046

Пациенты с ОДСН и предиабетом в группе неблагоприятного прогноза характеризовались статистически значимо более низкой ФВ ЛЖ: 41,0 [39,0; 44,0] % против 43,0 [40,0; 49,0] % в группе пациентов с благоприятным прогнозом,  $p=0,038$ .

При анализе структурно-функциональных параметров сердца в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом выявлены статистически значимо более высокие значения соотношения  $E/e'$  среднее (медиана 10,0 [8,4; 14,6] против 8,9 [8,1; 13,0] в группе пациентов с благоприятным прогнозом;  $p=0,002$ ) и объема ЛП/ППТ (медиана 46,0 [41,0; 54,0] мл/м<sup>2</sup> против 44,0 [36,0; 46,0] мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,035$ ). Достоверно чаще регистрировалась ДД ЛЖ (75,8% против 45,8%;  $p=0,042$ ) и увеличение объема ЛП/ППТ более 34 мл/м<sup>2</sup> при СР, > 40 мл/м<sup>2</sup> при ФП (93,9% против 41,7%;  $p<0,001$ ).

Уровень Nt-proBNP в группе пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом оказался статистически значимо выше ( $p=0,043$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении биомаркеров, отражающих степень застойных явлений. У данной категории больных зафиксированы более высокие концентрации РАМР (медиана 68,9 [40,8; 91,4] пг/мл против 45,9 [17,7; 68,1] пг/мл,  $p=0,039$ ) и СА-125 (медиана 74,9 [22,9; 150,3] КЕд/мл против 45,0 [9,9; 86,6] КЕд/мл,  $p=0,046$ ).

При проведении корреляционного анализа у больных с ОДСН и предиабетом были выявлены прямые средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между уровнем РАМР ( $r=0,421$ ,  $p<0,05$ ), уровнем СА-125 ( $r=0,315$ ,  $p<0,05$ ), объемом ЛП/ППТ  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> при СР,  $> 40$  мл/м<sup>2</sup> при ФП ( $r=0,386$ ;  $p<0,05$ ),  $E/e'$  среднее  $> 9$  ( $r=0,351$ ;  $p<0,05$ ), ФВ ЛЖ ( $r=0,296$ ;  $p<0,05$ ) и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН.

Дополнительные эхокардиографические структурно-функциональные показатели сердца при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11.

Сравнительная оценка дополнительных эхокардиографических структурно-функциональных показателей сердца при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, n=24)	p
ЗСЛЖ, мм	11,0 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,490
ТМЖП, мм	13,0 [13,0; 14,0]	14,0 [11,0; 14,0]	0,860
КСР, мм	45,0 [33,0; 46,0]	37,5 [29,0; 42,0]	0,206
КДР, мм	54,0 [50,0; 59,0]	55,0 [51,0; 59,0]	0,945
КСО, мл	64,0 [50,0; 76,0]	61,0 [52,0; 71,0]	0,717
КДО, мл	129,0 [108,0; 141,0]	131,0 [102,0; 158,0]	0,849
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	32,98 [28,2; 37,8]	31,25 [28,4; 39,0]	0,629
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	65,50 [57,1; 76,0]	62,28 [57,4; 78,2]	0,931
СДЛА, мм рт. ст.	41,5 [36,0; 45,0]	42,0 [34,0; 51,0]	0,856

Наличие легочной гипертензии, абс./%	28/84,9	17/70,8	0,341
Малый диаметр ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup>	2,38 [2,1; 2,7]	2,34 [2,1; 2,6]	0,300
Малый диаметр ПП /ППТ более 2,5 см/м <sup>2</sup> , абс./ %	13/39,4	8/33,3	0,850
Диаметр НПВ, мм	22,00 [19,0; 24,0]	21,00 [19,0; 24,0]	0,986
Расширение НПВ, абс./ %	13/39,4	10/41,7	0,920
Отсутствие коллабирования НПВ, абс./ %	22/66,7	16/66,7	0,776

При сравнительном анализе дополнительных эхокардиографических показателей статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

#### **4.5. Характеристика основных лабораторных показателей при индексной госпитализации с ОДСН у пациентов с предиабетом в зависимости от прогноза**

Основные лабораторные показатели при поступлении и их сравнительная характеристика по подгруппам обследуемых пациентов отражена в таблице 4.12.

Таблица 4.12.

Сравнительная оценка основных лабораторных показателей при индексной госпитализации с ОДСН у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет +)	Вторая группа (ОДСН+предиабет +)	p
------------	--	--	---

	неблагоприятный прогноз, n=33)	благоприятный прогноз, n=24)	
СОЭ, мм/ч	8,0 [5,0; 15,0]	6,5 [2,5; 21,5]	0,850
С-реактивный белок, мг/л	22,4 [11,0; 45,7]	10,6 [4,26; 37,6]	0,308
С-реактивный белок >10 мг/л, абс./%	16/48,48	9/37,5	0,579
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,4 [6,1; 6,7]	6,4 [6,2; 6,6]	0,791
HbA1c, %	5,9 [5,8; 6,2]	5,9 [5,7; 6,1]	0,702
ПГТТ до, ммоль/л	6,3 [5,5; 6,7]	5,9 [5,7; 6,3]	0,612
ПГТТ после, ммоль/л	8,5 [7,9; 9,9]	8,2 [7,9; 9,7]	0,841
Холестерин общий, ммоль/л	3,5 [3,0; 4,3]	3,8 [3,1; 4,8]	0,289
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,6]	1,4 [0,9; 1,6]	0,828
ЛПНП, ммоль/л	1,82 [1,2; 2,4]	1,8 [1,5; 2,6]	0,536
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	0,85 [0,7; 1,3]	0,475
<b>ТГ/глюкозный индекс</b>	<b>8,6 [8,4; 9,8]</b>	<b>8,4 [8,1; 8,6]</b>	<b>0,037</b>
<b>ТГ/глюкозный индекс при поступлении &gt;9, абс./%</b>	<b>14/42,4</b>	<b>2/8,3</b>	<b>0,012</b>
Общий белок, г/л	68,0 [63,0; 73,0]	65,0 [61,5; 74,5]	0,558
Альбумины, г/л	40,0 [38,0; 43,0]	40,0 [37,0; 42,0]	0,596
Фибриноген, г/л	3,7 [2,9; 4,2]	4,0 [3,45; 4,35]	0,153
Соотношение фибриноген/альбумин	0,094 [0,069; 0,109]	0,097 [0,086; 0,117]	0,168
КФК МВ, мг/дл	13,5 [10,0; 18,0]	14,0 [11,0; 17,0]	0,619
Вч-тропонин I, нг/мл	0,049 [0,018; 0,109]	0,042 [0,017; 0,117]	0,813
Общий билирубин, мкмоль/л	18,7 [13,0; 26,8]	14,5 [12,1; 21,1]	0,093
АЛТ, МЕ/л	23,0 [17,0; 33,0]	26,5 [16,0; 32,5]	0,853
АСТ, МЕ/л	26,0 [20,0; 41,0]	25,0 [19,0; 40,0]	0,464

У пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом выявлены статистически значимо более высокие уровни ТГ/глюкозного ( $p=0,037$ ) по сравнению с группой ОДСН, предиабетом и благоприятным прогнозом. Частота выявления значений ТГ/глюкозного индекса  $>9$  составила 42,4% против 8,3% в группе сравнения ( $p=0,012$ ).

Показатели феррокинетики при поступлении и их сравнительная характеристика по подгруппам обследуемых в зависимости от прогноза представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13.

Показатели феррокинетики при индексной госпитализации у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза ( $n=57$ )

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет + неблагоприятный прогноз, $n=33$ )	Вторая группа (ОДСН+предиабет + благоприятный прогноз, $n=24$ )	p
<b>Гемоглобин, г/л</b>	<b>123,0 [105,0; 137,0]</b>	<b>137,0 [117,0; 155,0]</b>	<b>0,021</b>
Гемоглобин $<130$ г/л у муж при гематокрите $<39\%$ и $<120$ г/л у жен при гематокрите $<36\%$ , абс./%	16/48,5	6/25,0	0,128
<b>Гематокрит, %</b>	<b>39,1 [32,0; 41,0]</b>	<b>40,2 [36,0; 46,9]</b>	<b>0,036</b>
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,21 [8,78; 19,23]	12,01 [8,56; 16,75]	0,359
ОЖСС, мкмоль/л	78,1 [41,4; 112,7]	74,9 [55,2; 109,4]	0,402
Ферритин, нг/мл	105,4 [72,5; 201,4]	112,6 [64,4; 190,8]	0,231
Ферритин $<100$ нг/мл, абс./%	21/63,6	10/41,7	0,170

Трансферрин, мг/дл	289,5 [204,3; 387,4]	270,4 [192,5; 371,9]	0,134
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	24,4[18,5;48,3]	18,9[11,6;35,1]	0,163
Коэффициент насыщения трансферрина железом <20%, абс./ %	19/57,6	8/33,3	0,124
<b>Ферритин &lt;100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл и КНТЖ &lt;20%, абс./%</b>	<b>23/69,7</b>	<b>8/33,3</b>	<b>0,015</b>

При сравнительном анализе лабораторных показателей при поступлении у пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом зарегистрированы статистически значимо более низкие значения гемоглобина (123,0 [105,0; 137,0] г/л против 137,0 [117,0; 155,0] г/л в группе пациентов с благоприятным прогнозом;  $p=0,021$ ) и гематокрита (39,1 [32,0; 41,0] % против 40,2 [36,0; 46,9] %,  $p=0,036$ ).

В группе пациентов с ОДСН, предиабетом и неблагоприятным прогнозом статистически значимо чаще регистрировался ЛЖД 69,7% против 33,3% в группе сравнения,  $p=0,015$ .

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между наличием ЛЖД ( $r=0,381$ ,  $p < 0,05$ ), частотой выявления ТГ/глюкозного индекса  $> 9$  ( $r=0,344$ ;  $p < 0,05$ ) и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН.

#### 4.6. Особенности функционального состояния почек у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза

Сравнительная характеристика показателей, отражающих состояние клубочкового аппарата почек при индексной госпитализации с ОДСН, представлена в таблице 4.14.

Таблица 4.14.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек при индексной госпитализации у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет +неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет +благоприятный прогноз, n=24)	P
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	93,0 [83,0; 104,0]	90,0 [80,5; 118,0]	0,647
СКФ <sub>cre</sub> (СКД-ЕП), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	63,0 [49,0; 79,0]	61,5 [49,5; 70,5]	0,980
СКФ <sub>cre</sub> (СКД-ЕП) <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	16/48,5	10/41,7	0,810
Уровень Na плазмы крови, ммоль/л	143,0 [139,5; 144,0]	142,5 [140,0; 145,0]	0,699
Уровень К плазмы крови, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,5]	4,25 [3,85; 4,6]	0,581
<b>Цистатин С, мкг/мл</b>	<b>1,472 [1,105; 1,792]</b>	<b>1,072 [0,834; 1,471]</b>	<b>0,034</b>
<b>СКФ<sub>cys</sub> (СКД-ЕП), мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>	<b>36,5 [31,0; 55,0]</b>	<b>61,0 [44,5; 90,5]</b>	<b>0,022</b>
<b>СКФ<sub>cys</sub> (СКД-ЕП) &lt;60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>29/87,9</b>	<b>13/54,2</b>	<b>0,012</b>

СКФ <sub>cre+cys</sub> (СКD-EPI), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	44,0 [40,0; 58,0]	58,0 [44,0; 77,0]	0,018
СКФ <sub>cre+cys</sub> (СКD-EPI), < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	28/84,8	12/50,0	0,012
А/К в утренней порции мочи, мг/г	391,5[56,2;902,4]	370,1[39,4;905,0]	0,782
А/К в утренней порции мочи >30 мг/г, абс./%	23/69,7	15/62,5	0,776

В ходе сравнительного анализа фильтрационной функции почек при индексной госпитализации в группе пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН, и неблагоприятным прогнозом отмечались достоверно более высокие значения концентрации цистатина С ( $p=0,034$ ), а также более низкие показатели СКФ, рассчитанной как по цистатину С (СКФ<sub>cys</sub>, формула СКD-EPI;  $p=0,022$ ), так и по совокупному показателю (СКФ<sub>cre+cys</sub>, формула СКD-EPI;  $p=0,018$ ).

При проведении корреляционного анализа были установлены обратные средней и высокой степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между СКФ<sub>cys</sub> (СКD-EPI), <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $r=-0,461$ ;  $p<0,05$ ) и СКФ<sub>cre+cys</sub> (СКD-EPI), <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $r=-0,391$ ;  $p<0,05$ ) и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН.

#### **4.7. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, в зависимости от прогноза**

Для оценки функционального состояния артериальной стенки при индексной госпитализации у пациентов с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, проведена неинвазивная ангиография. Показатели структурно-

функционального ремоделирования артерий в исследуемых группах представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15.

Сравнительная оценка функциональных показателей артериального ремоделирования при индексной госпитализации у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН в зависимости от прогноза (n=57)

Показатель	Первая группа (ОДСН+предиабет+ неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет+ благоприятный прогноз, n=24)	P
SPV <sub>ao</sub> , мм рт. ст.	139,7 [129,0; 145,3]	128,0 [123,0; 139,0]	0,142
AlX <sub>ao</sub> , %	25,9 [14,4; 35,2]	21,4 [13,7; 29,4]	0,773
<b>PWV<sub>ao</sub>, м/с</b>	<b>8,0 [6,3; 9,0]</b>	<b>7,6 [5,3; 7,8]</b>	<b>0,034</b>
<b>PWV<sub>ao</sub> &gt;6 м/с, абс./%</b>	<b>30/90,9</b>	<b>15/62,5</b>	<b>0,024</b>

В группе пациентов, перенесших эпизод ОДСН, с предиабетом и неблагоприятным прогнозом PWV<sub>ao</sub> при поступлении была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ОДСН, предиабетом и благоприятным прогнозом (медиана 8,0 [6,3; 9,0] м/с против 7,6 [5,3; 7,8] м/с; p=0,034).

У пациентов, перенесших эпизод ОДСН, с предиабетом и неблагоприятным прогнозом статически значимо чаще регистрировались показатели PWV<sub>ao</sub> > 6 м/с - 90,9% против 62,5% в группе сравнения (p=0,024).

В результате корреляционного анализа выявлена прямая высокой степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между развитием неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН, и PWV<sub>ao</sub> > 6 м/с (r=0,602, p <0,05).

#### 4.8. Характеристика госпитальной фармакотерапии у пациентов с ОДСН и предиабетом в зависимости от прогноза

Сравнительный анализ терапии при индексной госпитализации с ОДСН у больных предиабетом в зависимости от прогноза представлен в таблице 4.16.

Таблица 4.16.

Сравнительная оценка терапии при индексной госпитализации ОДСН у больных предиабетом в зависимости от прогноза (n=57)

Терапия ОДСН при госпитализации	Первая группа (ОДСН+предиабет+ неблагоприятный прогноз, n=33)	Вторая группа (ОДСН+предиабет+ благоприятный прогноз, n=24)	p
Продолжительность лечения, дней	11,0 [10,0; 14,0]	12,0 [9,0; 12,5]	0,292
<b>Фуросемид парентеральный</b>			
Стартовая доза в первые сутки	40,0 [20,0; 40,0]	20,0 [20,0; 40,0]	0,312
Суммарная доза за время госпитализации	280,0 [180,0; 400,0]	200,0 [110,0; 280,0]	0,149
<b>Пероральные петлевые диуретики</b>			
Суточная доза торасемида, мг	10,0 [5,0; 20,0]	5,0 [0,0; 10,0]	0,256
Суточная доза АМКР, мг	100,0 [50,0; 100,0]	75,0 [50,0; 100,0]	0,322
Диакарб, абс./%	8/24,2	3/12,5	0,442
Инотропная поддержка/Вазопресоры/ультрафильтрация абс./%	5/15,2	2/8,3	0,715

При сравнительном анализе терапии ОДСН при индексной госпитализации статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Объем проводимой парентеральной и пероральной диуретической терапии, необходимость в инотропной поддержке и ультрафильтрации, а также

продолжительность лечения были сопоставимы у пациентов с предиабетом независимо от прогноза.

#### 4.9. Определение предикторов развития неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН

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 4.17.

Таблица 4.17.

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)
Градация 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)
СКФ cys (СКД-ЕПІ) <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	6,135 (1,417-28,656)	1,623 (1,098-2,201)
СКФcre+cys (СКД-ЕПІ), < 60 мл/мин1,73м <sup>2</sup> , абс./%	5,600 (1,399-23,711)	1,697 (1,108-2,462)
PWV <sub>ao</sub> > 6 м/с, абс./%	6,001(1,214-33,341)	1,455(1,043-1,822)

#### **4.10. Прогностическая ценность новых биомаркеров СА-125 и РАМР у больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН**

У больных 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 с благоприятным прогнозом.

Несмотря на то, что подгруппы с предиабетом в зависимости от прогноза статистически значимо отличались по концентрации NT-proBNP, РАМР, СА-125 в крови, как показателям оценки застоя при госпитализации с ОДСН, нами не было найдено по данным литературы количественных значений этих параметров, как предикторов риска повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, у больных с предиабетом.

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. 4.4.-4.6.).

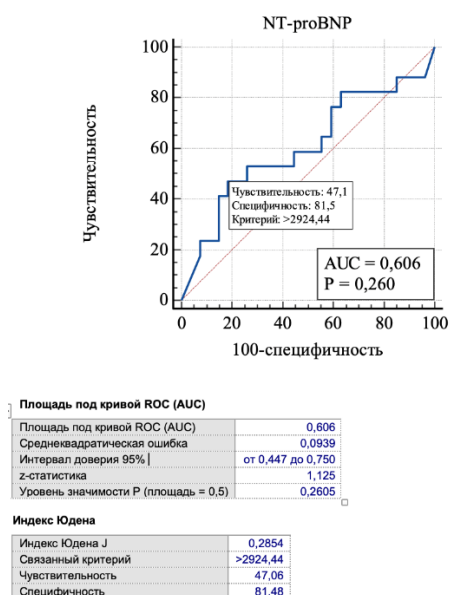


Рис.4.4. ROC-кривая для NT-proBNP > 2924,44 пг/мл у больных с предиабетом, как прогностического биомаркера риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Среди всех значений NT-proBNP была получена наиболее оптимальная точка отсечения > 2924,44 пг/мл, но уровень значимости  $p=0,261$  для  $AUC=0,606$ , не продемонстрировал возможность использовать данный биомаркер, как прогностический, для риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, у больных с предиабетом.

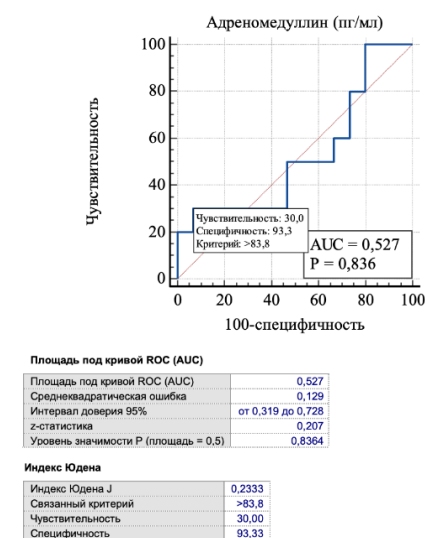
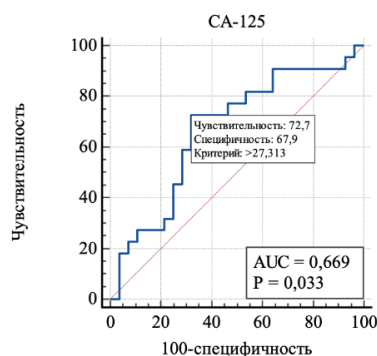


Рис.4.5. ROC-кривая для PAMP > 83,8 пг/мл у больных с предиабетом, как прогностического биомаркера риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН.

Среди всех значений РАМР была получена наиболее оптимальная точка отсечения  $> 83,8$  пг/мл, однако уровень значимости  $p=0,836$  для  $AUC=0,527$ , не продемонстрировал возможность использовать данный биомаркер, как прогностический, для риска развития повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, у больных с предиабетом.



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.4.6. ROC-кривая для СА-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).

## Резюме

Таким образом, частота неблагоприятных событий в течение года среди больных с предиабетом была статистически значимо выше, чем у больных без нарушений углеводного обмена, и составила 57,9% (33 пациента) против 36,3% (24 больных) ( $p=0,028$ ). Следовательно, наличие предиабета увеличивает ОШ неблагоприятного прогноза в 2,4 раза, ОР – в 1,6 раза.

В ходе проспективного наблюдения установлено, что наличие предиабета у пациентов, перенесших эпизод ОДСН, ассоциируется с повышением ОР всех госпитализаций в 1,6 раза, повторных госпитализаций, связанных с ОДСН в 3,1 раза, а также первой комбинированной конечной точки (смертельные исходы и все госпитализации) в 1,6 раза, второй комбинированной конечной точки (смертельные исходы и повторные госпитализации по поводу ОДСН) в 2,1 раза в течение года наблюдения. При этом значимого увеличения ОР риска общей смертности в течение года наблюдения не зарегистрировано.

Наибольшую предикторную значимость в формировании неблагоприятного прогноза у пациентов с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, продемонстрировали: метаболические факторы риска нарушений углеводного обмена (ТГ/глюкозный индекс  $> 9$ ), избирательная коморбидная патология (ОКС в анамнезе, наличие железодефицита при ферритине  $< 100$  нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл и КНТЖ  $< 20\%$ ), выраженный застой (ЧСС  $> 90$  уд/мин, количество В-линий по УЗИ легких  $> 30$ , градация VexUS  $> 1$ ), ремоделирование сердца, характеризующееся ГЛЖ в сочетании с ДД ЛЖ и дилатацией ЛП, ренальная дисфункция, ассоциированная с цистатином С и СКФ, рассчитанной по цистатину С и в комбинации с креатинином,  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. и увеличение жесткости аорты - (PWV<sub>ao</sub>  $> 6$  м/с).

Установлено, что повышение уровня СА-125 более 27,313 КЕд/мл у пациентов с предиабетом в период госпитализации по поводу ОДСН ассоциировано с увеличением ОР повторной госпитализации в 1,6 раза в течение последующего года. В то же время биомаркеры NT-proBNP и PAMP

не продемонстрировали статистически значимой прогностической ценности в отношении риска развития неблагоприятных исходов у данной категории больных.

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного нами исследования, частота встречаемости предиабета у пациентов, госпитализированных с ОДСН, составила 25,6%, из них у 23,5% предиабет был выявлен впервые. В литературе имеются лишь единичные работы, содержащие схожие данные. Так, в исследовании Khoo K. et al. (2018), включавшем 1191 случай госпитализации по поводу ОДСН, доля лиц с предиабетом составила 34% [109].

В другом наблюдательном исследовании установлено, что распространенность предиабета среди пациентов с ХСН статистически значимо превышала таковую в группе больных без ХСН, составив 63,2% против 22,1%, соответственно [170]. В обеих группах пациентов с ХСН, как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ зафиксированы признаки более тяжелого течения недостаточности кровообращения, характеризующиеся более высоким ФК и уровнем NT-proBNP, а также более низких значений ФВ ЛЖ ( $p=0,04- < 0,0001$ ), чем у нормогликемических или неинсулинорезистентных больных без статистически значимой разницы в АД и липидных параметрах.

В ходе проведенного исследования установлено, что течение ОДСН у пациентов с предиабетом характеризовалось преимущественно умеренно сниженной ФВ ЛЖ, частота которой составила 57,9% против 42,1%, что согласуется с результатами исследования Wang Y. et al. (2025) [184]. Наличие данного фенотипа СН ассоциировалось с повышением ОР госпитализаций, обусловленных застойными явлениями, в 1,7 раза.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на значительную долю пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ в большинстве случаев соответствовала категории умеренно сниженной, тогда как низкие значения регистрировались реже. Мы предполагаем, что это обусловлено комплексом факторов, включающих наличие ожирения (54,4%) [142], нарушений фильтрационной функции почек (73,7%), повышением артериальной жесткости (78,9%), а также

более частым применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Кроме того, выявленная закономерность может быть связана с высокой распространенностью ФП в данной когорте пациентов (66,7%), которая в значительной степени ассоциирована с нарушениями диастолической функции ЛЖ и развитием фиброза миокарда [121].

В настоящем исследовании установлено, что наличие ГЛЖ и ДД ЛЖ у пациентов с предиабетом ассоциировалось с повышением ОР развития ОДСН в 1,8 и 1,5 раза соответственно. Согласно данным литературы, патогенетической основой данных изменений может являться хроническая гиперинсулинемия, характерная для предиабета. Имеющиеся немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что гиперинсулинемия выступает ключевым фактором риска, способствующим гипертрофии кардиомиоцитов, концентрическому ремоделированию миокарда и развитию ДД ЛЖ [56].

В исследовании Di Pino A. et al. (2017) оценивалось влияние предиабета на ДД ЛЖ у 167 пациентов с уровнем HbA1c от 5,7% до 6,4%. Авторами было установлено, что у лиц с предиабетом наблюдались не только достоверно более низкие значения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) и соотношения E/A, но и более высокие показатели индекса сферичности, а также индексированного объема левого предсердия [69]. Полученные нами результаты согласуются с данными Di Pino A. et al.: увеличение индексированного объема левого предсердия в нашем исследовании ассоциировалось с повышением ОР развития ОДСН у пациентов с предиабетом в 1,4 раза.

Представленные выше данные свидетельствуют о влиянии предиабета на фенотип ХСН и расширяют существующие представления, демонстрируя наличие прямой связи между предиабетом и риском обострения ХСН.

В настоящем исследовании у пациентов с предиабетом и ОДСН зафиксировано статистически значимое повышение скорости пульсовой волны

в аорте (PWV<sub>ao</sub>), что указывает на увеличение ригидности сосудистой стенки в данной группе. В условиях предиабета инсулинорезистентность выступает триггером системной вазоконстрикции, инициируя компенсаторное ремоделирование сосудистой стенки, которое проявляется ее утолщением и изменением геометрических характеристик [36]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что увеличение PWV<sub>ao</sub> более 6 м/с ассоциировано с повышением ОР развития ОДСН у пациентов с предиабетом в 1,5 раза.

В настоящем исследовании у пациентов с ОДСН и предиабетом установлены статистически значимо более высокие значения ТГ/глюкозного индекса по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена. Повышение данного показателя более 9 ассоциировалось с увеличением ОР развития ОДСН в 2,6 раза.

Известно, что триглицерид-глюкозный индекс является маркером инсулинорезистентности и предиктором риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также риска развития ХСН, однако прогностическое значение данного показателя у пациентов с ОДСН и сопутствующим предиабетом остается недостаточно изученным [25]. Так, согласно данным мета-анализа 30 наблюдательных исследований, включившего 772 809 пациентов, высокие значения ТГ/глюкозного индекса ассоциировались со значимым повышением риска ХСН (ОР 1,21; 95% ДИ: 1,14-1,29;  $p < 0,01$ ) [107]. В ретроспективном наблюдательном исследовании было установлено, что повышение ТГ/глюкозного индекса выше 9,32 против 2,09 в группе сравнения ассоциировано с увеличением относительного риска общей смертности (относительный риск [RR] 2,09; 95% ДИ: 1,23–3,55;  $p = 0,006$ ), сердечно-сосудистой смертности (RR 2,31; 95% ДИ: 1,26–4,24;  $p = 0,007$ ) и частоты больших сердечно-сосудистых событий (RR 1,83; 95% ДИ: 1,18–3,01;  $p = 0,006$ ) у пациентов с ОДСН. При этом отмечено, что кумулятивный риск достижения первичных конечных точек возрастал по мере увеличения значений индекса [96]. Нами впервые было определено прогностическое значение

ТГ/глюкозного индекса в отношении риска развития ОДСН у пациентов с предиабетом.

В ходе анализа установлено, что на фоне развития ОДСН у пациентов с предиабетом регистрируется более низкая фильтрационная функция почек по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Данный фактор, согласно литературным данным, обуславливает более тяжелое течение ОДСН в данной группе [67, 160].

Предполагается, что патофизиологической основой взаимосвязи предиабета и ХБП выступают воспалительные реакции и нейрогормональная гиперактивация. Указанные механизмы, развивающиеся в условиях гипергликемии и присутствующие уже на стадии, предшествующей манифестации сахарного диабета 2 типа, могут рассматриваться в качестве ключевых факторов развития гломерулярной гиперfiltrации, что, в свою очередь, ведет к альбуминурии и последующему нарушению СКФ [131].

Одним из значимых результатов настоящего исследования явилось выявление высокой частоты (21,1%) случаев с низким уровнем Nt-proBNP (<300 пг/мл), что не соответствовало диагностическим критериям ОДСН. Согласно полученным нами данным, наличие предиабета ассоциировано с повышением ОР верификации ОДСН в 3,6 раза даже в условиях низкого уровня Nt-proBNP (<300 пг/мл). Результаты одного наблюдательного исследования продемонстрировали, что наличие предиабета увеличивает ОР развития ОДСН в 1,41 раза [142]. Нами было установлено, что наличие предиабета у пациентов с уровнем Nt-proBNP ниже 300 пг/мл ассоциировано со статистически значимым повышением вероятности верификации ОДСН: ОШ составило 4,854 (95%ДИ 1,558-16,102), ОР - 3,628 (95% ДИ 1,421–10,601). Согласно данным литературы, частота встречаемости подобных низких значений Nt-proBNP у госпитализированных пациентов с клиническими признаками застоя колеблется в пределах от 13,7% до 19% и ассоциирована с наличием ожирения, сохраненной ФВ ЛЖ и нормальной СКФ [59, 135].

Снижение уровня Nt-proBNP регистрируется при развитии отека легких и терминальной кардиомиопатии. В данной ситуации патогенетической основой снижения уровня Nt-proBNP выступает практически полное отсутствие субстрата миокардиального стресса, обусловленное критическим падением сократительной способности кардиомиоцитов ЛЖ [67]. Следствием этого является сохранение неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН на фоне низких значений Nt-proBNP [161].

Высокая частота регистрации низких концентраций Nt-proBNP у пациентов с выраженными клиническими признаками прогрессирующего застоя диктует необходимость поиска альтернативных биомаркеров для верификации ОДСН. Данная проблема приобретает особую актуальность в когорте больных с сохраненной ФВ ЛЖ, в патогенез которой существенный вклад вносит предиабет.

В последние годы биомаркеры СА-125 и РАМР зарекомендовали себя как надежные предикторы застойных явлений при ОДСН [52,146]. В настоящем исследовании впервые определено диагностическое значение указанных биомаркеров для диагностики ОДСН в когорте пациентов с предиабетом. В ходе настоящего исследования была проверена гипотеза о том, что определение уровней СА-125 и РАМР в крови может обладать более высокой диагностической ценностью в отношении верификации ОДСН, в частности у пациентов с низкими значениями Nt-proBNP.

С целью оценки диагностической ценности биомаркеров СА-125 и РАМР для верификации ОДСН у пациентов с предиабетом, в том числе на фоне низкого уровня Nt-proBNP ( $<300$  пг/мл), был проведен сравнительный ROC-анализ и установлены следующие пороговые значения: для СА-125  $> 12,037$  КЕд/мл с чувствительностью 92% и специфичностью 72% ( $AUC=0,820$ ;  $p<0,001$ ); для РАМР  $> 31,6$  пг/мл с чувствительностью 62,1% и специфичностью 71,0% ( $AUC=0,661$ ;  $p=0,026$ ). Анализ таблиц сопряженности продемонстрировал, что использование данных пороговых значений ассоциировано со статистически значимым повышением ОШ и ОР

верификации ОДСН по сравнению с критерием Nt-proBNP>300 пг/мл. Для СА-125 ОШ составило 2,480 (95%ДИ 1,126–5,532) раза, ОР - 2,167 (95% ДИ 1,106–4,392) раза; для РАМР ОШ составило 3,854 (95%ДИ 1,574 - 9,732) раза, ОР - 3,251 (95%ДИ 1,479 - 7,599) раза.

Полученные результаты аргументируются, с одной стороны, более высокой диагностической ценностью СА-125 и РАМР по сравнению с Nt-proBNP, продемонстрированной в настоящем исследовании. С другой стороны, данное положение подтверждается известными патофизиологическими механизмами. Установлено, что высвобождение СА-125 из эпителиальных клеток в кровотоки индуцируется механическим напряжением вследствие повышенного гидростатического давления и не зависит от СКФ и сократительной способности миокарда. В свою очередь, РАМР, являясь полифункциональным пептидом кальцитонинового суперсемейства, коррелирует с выраженностью клинического застоя, средним давлением в легочной артерии и показателями гемодинамики малого круга кровообращения [83].

Частота встречаемости неблагоприятного прогноза, включающего общую смертность, все госпитализации, повторные госпитализации по поводу ОДСН и объединенный показатель смертельных исходов с госпитализациями, у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН, составляет 57,9%.

Прогноз больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, является одним из недостаточно изученных вопросов.

Результаты проведенного проспективного наблюдения свидетельствуют о том, что у пациентов с предиабетом после перенесенной ОДСН ОР всех госпитализаций возрастает в 1,6 раза, госпитализаций, обусловленных декомпенсацией сердечной недостаточности, - в 3,1 раза, а комбинированного показателя, включающего летальные исходы и повторные госпитализации по причине ОДСН, - в 2,1 раза в течение года наблюдения. В то же время достоверного увеличения ОР общей смертности не выявлено.

В настоящем исследовании установлено, что прогностическая значимость в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН, присуща двум группам факторов. К первой группе относятся предикторы, роль которых в развитии предиабета при ОДСН была продемонстрирована нами ранее: ТГ/глюкозный индекс  $>9$ , ДД ЛЖ, дилатация ЛП и цистатизависимая ренальная дисфункция. Дополнительным предиктором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом именно в когорте пациентов с предиабетом, явилось наличие ОКС в анамнезе. Относительный риск развития ОДСН при наличии данного фактора составил 1,5 (95% ДИ 1,028–2,131). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, демонстрирующих независимую ассоциацию предиабета с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и общей смертностью [66, 93].

Значимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН явились инструментальные маркеры застоя: количество В-линий по данным ультразвукового исследования легких  $>30$  и градация по шкале VExUS  $>1$ . ОР развития неблагоприятных исходов при наличии каждого из указанных признаков составил 1,7 раза. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований, в которых было продемонстрировано увеличение частоты повторных госпитализаций и летальности у пациентов с высокой градацией по шкале VExUS. Важно отметить, что УЗИ легких с подсчетом В-линий и шкала VExUS отражают различные компоненты застоя - В-линии являются маркером легочного (интерстициального) отека, тогда как VExUS характеризует системный венозный застой. Совокупное применение указанных методов позволяет сформировать более полную гемодинамическую картину у пациента с ОДСН и адаптировать терапевтическую стратегию для достижения эволюции [87, 115].

В настоящем исследовании ЛЖД идентифицирован как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с предиабетом и ОДСН, увеличивая

относительный риск в 2,1 раза. Данные литературы подтверждают взаимосвязь ЛЖД с другими прогностическими факторами, выявленными в нашем исследовании. Согласно данным Muzzarelli S. et.al., снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл у пожилых пациентов с ХСН повышает риск кардиальной смерти на 28%, а риск ИМ и ОКС — на 23%. Кроме того, установлена обратная зависимость между уровнем гемоглобина и развитием ГЛЖ, а также прямая связь между дефицитом железа и распространенностью ДД ЛЖ [8].

Известно, что у больных ИБС предиабет, определяемый по рекомендациям ВОЗ, встречается у каждого пятого больного и увеличивает ОР развития больших сердечно-сосудистых событий в течение 3,1 года наблюдения более, чем в 2 раза (ОР 2,25, 95% ДИ 1,30-3,90) по сравнению с нормогликемией [190]. Причем предикторное значение, как в нашем исследовании, продемонстрировали не гликемические показатели, а ТГ/глюкозный индекс в самой высокой терцили. Включение как гликемического статуса, определенного ВОЗ, так и ТГ/глюкозного индекса в базовую модель риска значительно улучшило ее прогностическую точность по сравнению с включением любого маркера.

Есть мнение, что не столько показатели гликемического статуса, сколько показатели, отражающие инсулинорезистентность, оказывают негативное влияние на прогноз больных с ХСН. Так, в наблюдательном исследовании W. Ni et al., в которое было включено 8693 пациента с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, изучались 4 индекса инсулинорезистентности, в том числе ТГ/глюкозный индекс [145]. Анализ выживаемости Каплана-Майера показал, что более высокие показатели четырех индексов инсулинорезистентности были связаны с более высоким риском больших сердечно-сосудистых событий. Так, ТГ/глюкозный индекс в одной из моделей увеличил риск больших сердечно-сосудистых событий более чем в 2 раза (ОР 2,1, 95% ДИ 1,98-2,23,  $P < 0,001$ ). Было обнаружено, что ТГ/глюкозный индекс

повышает способность оценивать риск развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, дополнительно используемой в шкале MAGGIC (AUC от 0,601 до 0,666).

ТГ/глюкозный индекс также продемонстрировал предикторное прогностическое значение для больших сердечно-сосудистых событий у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и ХБП [182], что подтверждает наши данные о мультифакториальном влиянии различных детерминант на прогноз больных с предиабетом, перенесших ОДСН.

Поиск в научных базах данных результатов, представляющих прогноз больных с предиабетом, перенесших ОДСН, крайне ограничен. Наиболее близкая к нашему исследованию по критериям включения больных, но не длительности наблюдения, является работа Z. Zhou et al. [198]. В данное исследование было включено 1329 пациентов с терминальной ХСН, в котором ТГ/глюкозный индекс увеличил ОР смерти в течение 5 лет на 56%. Причем, согласно ROC-кривой, ТГ/глюкозный индекс превзошел другие индексы инсулинорезистентности при прогнозировании 5-летней смертности по всем причинам (0,608 [0,571-0,645] против 0,558 [0,522-0,594] против 0,561 [0,524-0,598]).

Другое исследование, в которое также, как и в нашей работе, включались госпитализированные больные с ОДСН и инсулинорезистентностью (индекс НОМА  $\geq 2,5$ ), констатирует отсутствие данных о прогнозе этих пациентов [58]. Тем не менее, авторы показали, что комбинированная конечная точка, включающая смертельные исходы и повторные госпитализации, при наличии инсулинорезистентности у больных, перенесших эпизод ОДСН, встречалась статистически чаще в 2,5 раза (OR 2,5, 95% ДИ 1,1-5,8; P: 0,03) уже через 90 дней наблюдения. Причем прогностическая ценность индекса НОМА не была связана с ФВ ЛЖ.

В ходе настоящего исследования впервые проведена оценка прогностической значимости биомаркеров NT-proBNP, СА-125 и PAMP у пациентов с предиабетом, перенесших ОДСН. Установлено, что оптимальной пороговой концентрацией СА-125 для прогнозирования риска повторных

госпитализаций, ассоциированных с ОДСН, является значение  $>27,313$  КЕд/мл (чувствительность 72,73%, специфичность 67,86%; AUC=0,669;  $p=0,034$ ). Превышение данного порогового значения при индексной госпитализации ассоциировалось с увеличением ОР повторной госпитализации в 1,637 раза (95% ДИ 1,095–2,280) и повышением шансов неблагоприятного исхода в 5,201 раза (95% ДИ 1,348–21,177). В отличие от СА-125, биомаркеры NT-proBNP и PAMP не продемонстрировали статистически значимой прогностической ценности в исследуемой когорте, что, вероятно, обусловлено патофизиологическими особенностями течения ОДСН на фоне предиабета, а также различиями в кинетике данных маркеров.

Описательный обзор S. Fasio et al. (2026) показывает необходимость изучения эпидемиологической и патофизиологической взаимосвязи между инсулинорезистентностью, являющейся патогенетическим механизмом как предиабета, так и СД 2 типа, и ХСН, особенно с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, возможных механизмов, с помощью которых инсулинорезистентность может лежать в основе не только стабильной ХСН, но и при ее ухудшении, а также фактических и будущих терапевтических последствий этого взаимодействия [74]. Авторы считают, что распространенность инсулинорезистентности у пациентов с ХСН является значительной, как и их причинно-следственная связь. Патогенетическими механизмами такой взаимосвязи могут быть как изменение сосудистого гомеостаза, приводящее к эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии, так и рост клеток миокарда и сосудистой стенки, приводящий к микрососудистым и макрососудистым изменениям коронарного кровообращения, и концентрическое ремоделирование левого желудочка, приводящее к повышенной жесткости и диастолической дисфункции ЛЖ. Некоторые из этих механизмов были показаны в нашем исследовании. Авторы обзора в качестве модели взаимосвязей ухудшения ХСН и инсулинорезистентности рассматривают концепцию «диабетической кардиомиопатии», мы в работе показали, что негативное взаимодействие

наступает еще раньше, на этапе «предиабета». Авторы обзора указывают на необходимость дальнейших исследований для изучения того, может ли ранняя диагностика и специфическое лечение инсулинорезистентности в группах риска предотвратить ХСН или замедлить его прогрессирование.

## 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абросимова, Н.В. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности / Н.В. Абросимова, Н.С. Мещерина, Т.С. Леонтьева, М.А. Степченко // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 17. – С. 34-43.
2. Алиева, А.М. Адренomedуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы / А.М. Алиева, Н.В. Теплова, К.В. Воронкова, Т.В. Пинчук, Р.К. Валиев, Л.М. Шнахова, А.М. Рахаев, И.Г. Никитин // CardioСоматика. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 64-69.
3. Барбараш, О.Л. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений / О.Л. Барабаш, М.И. Воевода, Г.Р. Галстян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 83-91.
4. Барсуков, И.А. Предиабет: факторы риска вместо жалоб? / И. А. Барсуков, А. А. Демина // Focus Эндокринология. – 2025. – Т. 6, № 1. – С. 52-57.
5. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения хроническое сердечной недостаточности /Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев В.Ю. // М.: Медиа Медика. – 2000. С. 266.
6. Бойцов, С.А. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, Ю.А. Васюк и [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4083.
7. Вайсберг, А.Р. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра / А.Р. Вайсберг, Е.И. Тарловская, И.В. Фомин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 22-28.
8. Веклич, А.С. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и

латентном железодефиците / А.С. Веклич, Н.А. Козиолова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 33-42.

9. Галявич, А.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А.С. Галявич, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, Ф.Т. Агеев, Д.М. Аронов, Г.П. Арутюнов и [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.

10. Глизер, С.Л. Биомаркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и почечным повреждением / С.Л. Глизер, О.А. Штегман, М.М. Петрова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 65-71.

11. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 12-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 5S. – С. 1-175.

12. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1S. – С. 1-148.

13. Демидова, Т.Ю. Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Т. Ю. Демидова, В. М. Плахотняя // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 124-132.

14. Демидова, Т.Ю. Предиабет: что мы знаем о нем сегодня? / Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 8(42). – С. 168-173.

15. Драпкина, О.М. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85. - №11. - С. 75-81.

16. Жиров, И.В. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности /

И.В. Жиров, Н.В. Сафронова, С.Н. Терещенко // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S2. – С. 60-69.

17. Иванникова, Е.В. Пациенты с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа / Е.В. Иванникова, О.М. Смирнова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 26. – С. 50-55.

18. Калькулятор скорости клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину С [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://medlabdiag.ru/calculators/clearance\\_cre\\_cys](https://medlabdiag.ru/calculators/clearance_cre_cys) (дата обращения: 14.09.2025).

19. Калькулятор скорости клубочковой фильтрации по цистатину С [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://medlabdiag.ru/calculators/clearance\\_cys/](https://medlabdiag.ru/calculators/clearance_cys/) (дата обращения: 14.09.2025).

20. Кисляк, О.А. Предиабет - состояние с высоким кардиометаболическим риском. Возможности диагностики и лечения / О.А. Кисляк, Т.Ю. Демидова, Т.О. Мышляева [и др.] // Лечебное дело. – 2024. – № 3. – С. 106-111.

21. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Перевод на русский язык: А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 141-221.

22. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. – 2024

23. Кобалава, Ж.Д. Острый кардиоренальный синдром у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, А.С. Клименко [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 3. – С. 62-68.

24. Кобалава, Ж.Д. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова,

Е.В. Кохан, М.Р. Исламова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №1. – С.3666.

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

26. Лазуткина, А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации / А.Ю. Лазуткина // Патогенез. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 55-61.

27. Ларина, В.Н. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / В.Н. Ларина, В.А. Кокорин, В.Г. Ларин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 142-153.

28. Ледяхова, М.В. Острое повреждение почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: возможность ранней диагностики / М.В. Ледяхова, И.В. Жиров, С.Н. Насонова [и др.] // Неотложная кардиология. – 2018. – № 4. – С. 3-13.

29. Ложкина, О.А. Факторы риска плохого годового прогноза у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности / О.А. Ложкина, А.А. Шмидт, А.Г. Нишпапа и [др.] // Тер Арх. – 2026. – Т. 98, № 1. – С. 28-34.

30. Мареев, Ю.В. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача–кардиолога. Российский согласительный документ / Ю.В. Мареев, О.Н. Джигоева, О.Т. Зоря [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61, №11. – С.4-23.

31. Мусина, Н.Н. Взаимосвязь показателей обмена железа с параметрами углеводного обмена и липидного спектра у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / Н. Н. Мусина, Я. С. Славкина, Д. А. Петрухина [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 3. – С. 124-135.

32. Норузбаева, А.М. Выявление латентных нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии с помощью орального теста толерантности к глюкозе / А.М. Норузбаева, Б.Т. Курманбекова, Г.Э. Османкулова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2017.– Т.12, № 3. С. 60-65.

33. Окунев, И.М. Структура коморбидности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И.М. Окунев // Инновационное развитие врача. – 2024. – № 1. – С. 15-24.

34. Окунев, И.М. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы / И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 184-195.

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

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

37. Терещенко, С.Н. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК). Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2024) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 2. – С.6-76.

38. Толкачева, В.В. Поражение печени у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, в зависимости от степени нарушения углеводного обмена /

В.В. Толкачева, М.Л. Диане, Н.И. Хуцишвили [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 107-115.

39. Толкачева, В.В. Статус гидратации у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией острой сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена / В.В. Толкачева, М.Л. Диане, Н.И. Хуцишвили [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 114-121.

40. Фомин, И.В. ЭПОХА-СН: Как зеркало современных проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике / Кардиология // И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и [др.] – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 48-61.

41. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.

42. Цыганкова, О.В. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. / О.В. Цыганкова, Н.Е. Евдокимова, В.В. Веретюк // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 535-547.

43. Albdour, Z. Pro-adrenomedullin as a prognostic biomarker in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis / Z. Albdour, K. Albdour, O. Ismail [et al.] // JRSM Cardiovascular Disease. – 2025. – Vol. 14. – P. 1-11.

44. Alpert, M.A. Heart failure and obesity in adults: pathophysiology, clinical manifestations and management / M.A. Alpert, H. Agrawal, K. Aggarwal, S.A. Kumar, A. Kumar // Curr Heart Fail Rep. – 2014. – Vol.11, №2. – P. 156-165.

45. Amiguet, M. Dapagliflozin and short-term changes on circulating antigen carbohydrate 125 in heart failure with reduced ejection fraction / M. Amiguet, P. Palau, E. Dominguez [et al.] // Sci Rep. - 2023. – Vol.13, №1. – P. 10591.

46. Anastasio, F. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients: The Prognostic Role of Pulse Wave Velocity, Augmentation Index and Stiffness Index / F. Anastasio, M. Testa, C. Ferreri [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11, №12. – P. 3507.
47. Ani, C. Glycemic status, non-traditional risk and left ventricular structure and function in the Jackson Heart Study / C. Ani, D. Shavlik, S. Knutsen [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol.22, №1. – P. 186.
48. Appiani, F. Combination of the Fibrosis 4 Index and Carbohydrate Antigen 125 to Predict Morbidity and Mortality in Acute Heart Failure / F. Appiani, R. Lopez-Vilella, V. Donoso [et al.] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2025. – Vol.26, №12. P. 42797.
49. Arun, A.J. Beyond Diuresis: Rethinking Fluid and Sodium Strategies in Heart Failure / A.J. Arun, M. Baig, B. Darji, W.H. Frishman // *Cardiol Rev.* – 2025.
50. Barandiaran, A. A. Iron deficiency impacts prognosis but less exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction / A. A. Barandiaran, W.S. Sanders-van, H.P. Brunner-La Rocca [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. - Vol.8, №2. – P. 1304-1313.
51. Beaubien-Souligny, W. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / W. Beaubien-Souligny, P. Rola, K. Haycock / *Ultrasound J.* - 2020. -Vol.12, №1.- P.16.
52. Beer, B.N. Pro-adrenomedullin associates with congestion in acute heart failure patients / B.N. Beer, S. Keshtkaran, C. Kellner [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2024. – Vol.11, №6. – P. 3598-3606.
53. Bornfeldt, K.E. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis / K.E. Bornfeldt, I. Tabas // *Cell Metabolism.* – 2011. – Vol.14, №5. – P. 575-585.
54. Brann, A. Biomarkers of Hemodynamic Congestion in Heart Failure / A. Brann, S. Selko, E. Krauspe, K. Shah // *Curr Heart Fail Rep.* – 2024. – Vol.21, №6. P. 541-553.

55. Brnton, K. Bioactive adrenomedullin a prognostic biomarker in patients with mild to moderate dyspnea at the emergency department: an observational study / K. Brnton, T. Wessman, K. Gransbo, J. Schulte, O. Hartmann, O. Melander // *Intern Emerg Med.* – 2022. - Vol.17, №2. – P. 541-550.
56. Cai, X. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis / X. Cai, X. Liu, L. Sun [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2021. - Vol.23, №8. – P. 1746-1753.
57. Castiglione, V. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro, L. Saccaro, C. Passino, M. Emdin // *Heart Fail Rev.* – 2022. - Vol.27, №2. – P. 625-643.
58. Castillo Costa, Y. Prognostic Value of Insulin Resistance Assessed by HOMA-IR in Non-Diabetic Patients with Decompensated Heart Failure / Y. Castillo Costa, V. Mauro, E. Fairman [et al.] // *Curr Probl Cardiol.* – 2023. - Vol.48, №6. P. 101112.
59. Chen, Y.Y. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction and low NT-proBNP levels / Y.Y. Chen, L. Liang, P.C. Tian [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2023. - Vol.102, №47. – e.36351.
60. Cheng, W. The neutrophil-to-apolipoprotein A1 ratio is associated with adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure at different glucose metabolic states: a retrospective cohort study / W. Cheng, T. Li, X. Wang [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2024. - Vol.23, №1. – P. 118.
61. Chishiki, T. Divergent effect of blood glucose dysregulation on long-term clinical outcome in acute decompensated heart failure: A reappraisal in contemporary practice / T. Chishiki, Y. Nagatomo, M. Saji [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2022. - Vol.365. P. 91-99.
62. Chow, S.L. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand // *Circulation.* - 2017. - Vol.135, №22. – e1054-e1091.

63. Cruciat, R.C. Unlocking the potential of biomarkers: The promise of adrenomedullin and its precursors in diagnosing and assessing heart failure / R.C. Cruciat, G. Gazi, A. Ismaiel [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2025. - Vol.418. – P. 132659.
64. Dagogo-Jack, S. Pathobiology of Prediabetes: Understanding and Interrupting Progressive Dysglycemia and Associated Complications. S. Dagogo-Jack // *Diabetes.* - 2025. - Vol.74, №12. – P. 2155-2167.
65. Datla, S. Chronic kidney disease prevalence and outcomes in patients with type 2 diabetes or prediabetes at high cardiovascular risk: results from the CINEMA program / S. Datla, Z. Albar, E. Eaton [et al.] // *Am J Prev Cardiol.* – 2025. - Vol.22. – P. 101004.
66. de Jong, M. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank / M. de Jong, M. Woodward, S.A.E. Peters. *Diabetes Care.* - 2020. - Vol.43, №9. – P. 2050-2059.
67. de la Espriella, R. Long-Term Prognostic Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Admission in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure / R. de la Espriella, J. Navarro, A. Mollar [et al.] // *Cardiorenal Med.* - 2022. - Vol.12, №4. – P. 179-88.
68. Deanfield, J. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial / J. Deanfield, S. Verma, B.M. Scirica [et al.] // *Lancet.* - 2024. - Vol.404 (10454). P. 773-786.
69. Di Pino, A. HbA1c Identifies Subjects With Prediabetes and Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction / A. Di Pino, S. Mangiafico, F. Urbano [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. - Vol.102, №10. – P. 3756-3764.
70. Echouffo-Tcheugui, J.B. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review / J.B. Echouffo-Tcheugui, L. Perreault, L. Ji, S. Dagogo-Jack // *JAMA.* - 2023. - Vol.329, №14. – P. 1206-1216.

71. Echouffo-Tcheugui, JB. Glycemic Markers and Heart Failure Subtypes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.B. Echouffo-Tcheugui, O. Ogunmoroti, S.H. Golden [et al.] // J Card Fail. - 2022. - Vol.28, №11. P. 1593-1603.
72. Egerstedt, A. Bioactive adrenomedullin for assessment of venous congestion in heart failure / A. Egerstedt, T. Czuba, K. Brnton [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. - Vol.9, №5. – P. 3543-3555.
73. Elrokh, M.E. Assessing volume status in heart failure: The role of renal duplex ultrasound in evaluating cardiorenal morbidity and heart failure mortality / M.E. Elrokh, W.S. Hassan, R.A. Khalil [et al.] // J Crit Care Med (Targu Mures). – 2025. - Vol.11, №3. – P. 275-289.
74. Fazio, S. Insulin resistance with associated hyperinsulinemia as a risk factor for the development and worsening of HFpEF / S. Fazio, G. Carlomagno // Front Cardiovasc Med. - 2026. - Vol.13. P. 1719492.
75. Fazio, S. Insulin Resistance/Hyperinsulinemia, Neglected Risk Factor for the Development and Worsening of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. Fazio, V. Mercurio, V. Fazio, A, Ruvolo, F, Affuso // Biomedicines. - 2024. - Vol.12, №4. P. 806.
76. Feng, R. Carbohydrate antigen 125 in congestive heart failure: ready for clinical application? / R. Feng, Z. Zhang, Q. Fan // Front Oncol. – 2023. - Vol.31, №13. P. 1161723.
77. Ferreira, J.P. Carbohydrate antigen 125 concentrations across the ejection fraction spectrum in chronic heart failure: The EMPEROR programme / J.P. Ferreira, M. Packer, N. Sattar [et al.] // Eur J Heart Fail. - 2024. - Vol.26, №4. – P. 788-802.
78. Frigy, A. Elevated CA-125 as Humoral Biomarker of Congestive Heart Failure: Illustrative Cases and a Short Review of Literature / A. Frigy, B. Belenyi, A. Kirchmaier [et al.] // Case Rep Cardiol. - 2020. - Vol.2020. – P. 1-5.
79. Garcia, M. Prognostic impact of C-reactive protein in elderly patients with acute heart failure and preserved ejection fraction: the modulating role of

carbohydrate antigen 125 / M. García, P. Llacer, F. Croset [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* - 2025. - Vol.12. – P. 1-9.

80. Ghannam, N. Addressing the Continuum of Dysglycaemia and Vascular Complications in Prediabetes and Type 2 Diabetes: Need for Early and Intensive Treatment / N. Ghannam, S. Alahmed, R. Aldahash [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* - 2023. - Vol.11, №16. P. 105-115.

81. Gheorghiade, M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine / M. Gheorghiade, F. Follath, P. Ponikowski [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2010. –Vol.12. – P. 423–433.

82. Ghio, S. Prognostic impact of diabetes in chronic and acute heart failure / S. Ghio, V. Mercurio, A. Attanasio // *Heart Fail Rev.* - 2023. - Vol.28, №3.

83. Girerd, N. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey / N. Girerd, M.F. Seronde, S. Coiro [et al.] // *JACC Heart Fail.* - 2018. - Vol.6, №4. – P. 273-285

84. Grigore, M. Contemporary Perspectives on Congestion in Heart Failure: Bridging Classic Signs with Evolving Diagnostic and Therapeutic Strategies / M. Grigore, C. Nicolae, A.M. Grigore [et al.] // *Diagnostics (Basel).* - 2025. - Vol.15, №9. – P. 1083.

85. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization. 2024 [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542> (дата обращения: 03.05.2025).

86. Gujral, U.P. Association between varying cut-points of intermediate hyperglycemia and risk of mortality, cardiovascular events and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / U.P. Gujral, R. Jagannathan, S. He [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* - 2021. - Vol.9, №1. – e. 001776.

87. Gupta, B. Utility of VExUS score in the peri-operative care unit, intensive care unit, and emergency setting - A systematic review. / B. Gupta, P. Ahluwalia, A. Gupta // *Indian J Anaesth.* - 2023. - Vol.67, №4. P. 218-226.
88. Hakansson, E. Prevalence and treatment of diabetes and pre-diabetes in a real-world heart failure population: a single-centre cross-sectional study / E. Hakansson, M. Brunstrom, H. Norberg [et al.] // *Open Heart.* - 2022. - Vol.9, №2. P.e002133.
89. Hartopo, A.B. The ADESTE trial: A phase 2 study of enibarcimab, a monoclonal antibody targeting adrenomedullin, in acute heart failure / A.B. Hartopo, A.C. Achyar, H.P. Bagaswoto [et al.] // *ESC Heart Fail.* - 2025. - Vol.12, №3. – P. 1848-1860.
90. Henning, R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity / R.J. Henning // *Am J Cardiovasc Dis.* - 2021. - Vol.11, №4. – P. 504-529.
91. Higgins, A. Carbohydrate antigen 125 in heart failure: congestive kidneys or beyond? / A. Higgins, W.H.W. Tang // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* - 2021. - Vol.10, №5. – P. 484-486.
92. Hill, M.A. Role of the vascular endothelial sodium channel activation in the genesis of pathologically increased cardiovascular stiffness / M.A. Hill, F. Jaisser, J. R. Sowers // *Cardiovascular Research.* – 2022. - Vol.118, №1 – P. 130-140.
93. Honigberg, M.C. Cardiovascular and Kidney Outcomes Across the Glycemic Spectrum: Insights From the UK Biobank / M.C. Honigberg, S.M. Zekavat, J.P. Pirruccello [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2021. - Vol.78, №5. - P. 453-64.
94. Hou, L. Adiposity modifies the association between heart failure risk and glucose metabolic disorder in older individuals: a community-based prospective cohort study / L. Hou, X. Wang, P. Li [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2024. - Vol.23, №1. – P. 318.

95. Hsu J.C. Prediabetes increases the risk of major limb and cardiovascular events / J.C. Hsu, Y.Y. Yang, S.L. Chuang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2023. - Vol.22, №1. – P. 348.
96. Huang, R. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure / R. Huang, Z. Wang, J. Chen J [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2022. - Vol.21, №1. – P. 88.
97. Huynh, K. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways / K. Huynh, B.C. Bernardo, J.R. McMullen [et al.] // *Pharmacol Ther.* - 2014. - Vol.142, №3. – P. 375-415.
98. Ide, T. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF) / T. Ide, H. Kaku, S. Matsushima [et al.] // *Circ J.* - 2021. - Vol.85, №9. – P. 1438-1450.
99. Iwasaki, K. Prognostic Implications of Insulin Resistance in Heart Failure in Japan / K. Iwasaki, K. Nakamura, S. Akagi // *Nutrients.* – 2024. - Vol.16, №12. P. 1888.
100. Janus, A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders / A. Janus, E. Szahidewicz-Krupska, G. Mazur, A. Doroszko // *Mediators Inflamm.* - 2016. - Vol.2016. – P. 1-10.
101. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease / G. Jia, A. Whaley-Connell, J.R. Sowers // *Diabetologia.* – 2018. - Vol.61, №1. – P. 21-28.
102. Jia, G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M.A. Hill, J.R. Sowers // *Circ Res.* - 2018. - Vol.122, №4. – P. 624-638.
103. Jia, G. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy / G. Jia, V.G. DeMarco, J.R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol.* - 2016. - Vol.12, №3. – P. 144-53.

104. Joshi, M. Arterial stiffness in acute decompensated heart failure and acute kidney injury: a prospective observational cohort study protocol in a tertiary hospital setting / M. Joshi, P. Tran, T.M Barber [et al.] // *BMJ Open*. - 2025. - Vol.15, №6. – e097718.
105. Kayani, M. Novel Biomarkers in Early Detection of Heart Failure: A Narrative Review / M. Kayani, N. Fatima, P.C. Yarra [et al.] // *Cureus*. - 2024. - Vol.16, №2. – e53445.
106. KDIGO 2023 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023\\_kdigo\\_guidelines\\_mr\\_c.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023_kdigo_guidelines_mr_c.pdf) (дата обращения: 09.10.2025).
107. Khalaji, A. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis / A. Khalaji, A.H. Behnoush, S. Khanmohammadi // *Cardiovasc Diabetol*. – 2023. - Vol.22, №1. – P. 244.
108. Khan, M. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review / M. Khan, I. Shahid, S. Anker [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2023. - Vol.81, №3. – P. 270-282.
109. Khoo, K. Routine use of HbA1c amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes / K. Khoo, J. Lew, P. Neef [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. - Vol.8, №1. – P. 13564.
110. Kita, T. Translational studies of adrenomedullin and related peptides regarding cardiovascular diseases / T. Kita, K. Kitamura // *Hypertens Res*. – 2022. - Vol.45, №3. – P. 389-400.
111. Kozhuharov, N. Activity of the adrenomedullin system to personalise post-discharge diuretic treatment in acute heart failure / N. Kozhuharov, D. Wussler, I. Strebel [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2021. - Vol.111, №6. – P. 627-637.
112. Kremer, D. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure / D. Kremer, J.M. Ter Maaten, A.A. Voors // *Eur J Heart Fail*. – 2018. - Vol.20, №9. – P. 1363-1365.

113. Kristensen, S.L. CHARM Investigators and Committees. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes / S.L. Kristensen, P.S. Jhund, M.M.Y. Lee MMY [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. - Vol.31, №5-6. – P. 545-549.
114. Lala, A. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from diuretic optimization strategy evaluation in acute decompensated heart failure (DOSE-AHF) and cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure (CARESS-HF) / A. Lala, S.E. McNulty, R. J. Mentz [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – Vol.8. – P. 741–748.
115. Landi, I. Assessment of venous congestion with venous excess ultrasound score in the prognosis of acute heart failure in the emergency department: a prospective study / I. Landi, L. Gueritore, A. Iannaccone [et al.] // *Eur Heart J Open.* - 2024. - Vol.4, №5.
116. Lee, Y.G. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study / Y.G. Lee, Y. Chang, J. Kang [et al.] // *PLoS One.* – 2019. - Vol.14, №5.
117. Li, L. Stress hyperglycemia ratio and the clinical outcome of patients with heart failure: a meta-analysis / L. Li, Z. Zhao, S. Wang, J. Wang // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2024. - Vol.15. P. 1404028.
118. Lin, C.Y. Prediction of Mortality From Symptom Cluster Patterns Among Patients Hospitalized With Decompensated Heart Failure: A Multi-Institutional Database Study / C.Y. Lin, M.F. Tsai, L.F. Chao [et al.] // *J Cardiovasc Nurs.* - 2026. - Vol.41, №2. – P. 85-92.
119. Linssen, P.B.C. Associations of (pre)diabetes with right ventricular and atrial structure and function: the Maastricht Study / P.B.C. Linssen, M.G.I. Veugen, R.M.A. Henry [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. - Vol.19, №1. – P. 88.
120. Llacer, P. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure / P. Llacer, M.A. Gallardo, P. Palau [et al.] // *Med Clin (Barc).* – 2021. - Vol.156, №12. P. 589-594.
121. Lo, C.I. The associations among co-morbidity, cardiac geometries and mechanics in hospitalized heart failure with or without preserved ejection fraction //

C.I. Lo, Y.H. Lai, S.N. Chang [et al.] // Clin Exp Hypertens. – 2017. - Vol.39, №5. – P. 473-80.

122. Lopez-Vilella, R. Predictive Factors of Non-Elevation of Carcinoembryonic Antigen 125 in Acute Heart Failure. / R. Lopez-Vilella, F. Gonzalez-Vilchez, B. Guerrero Cervera [et al.] // Life (Basel). – 2025. - Vol.15, №3. – P. 494.

123. Lourenco, P. CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis / P. Lourenco, F.M. Cunha, C. Elias [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. - Vol.9, №2. – P. 1018-1026.

124. Lucki, M. Risk factors for prolonged hospitalization in acute decompensated heart failure from the HEROES study / M. Lucki, P. Mitkowski, E. Lucka [et al.] // Sci Rep. – 2025. - Vol.15, №1. – P. 29133.

125. Lund, L.H. National Leaders and Investigators. Outcomes of heart failure with reduced, mildly reduced, or preserved ejection fraction: the ESC HF III registry. L.H. Lund, A.P. Maggioni, M.G. Crespo-Leiro [et al.] // Eur Heart J. - 2026.

126. Mai, L. Association between prediabetes and adverse outcomes in heart failure / L. Mai, W. Wen, M. Qiu [et al.] // Diabetes Obes Metab. - 2021. - Vol.23, №11. P. 2476-2483.

127. Marinescu, M.C. Carbohydrate Antigen 125 (CA 125): A Novel Biomarker in Acute Heart Failure. / M.C. Marinescu, V.D. Oprea, S.N. Munteanu [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. - Vol.14, №8. – P. 795.

128. Marti-Martinez, A. The Role of Antigen Carbohydrate 125 in Modulating Soluble ST2: Prognostic-Related Effects in Acute Heart Failure / A. Marti-Martinez, J. Nunez, H. Lopez-Escribano [et al.] // Biomolecules. – 2025. - Vol.15, №4. – P. 602.

129. Marwick, TH. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy / T.H. Marwick, R. Ritchie, J.E. Shaw, D. Kaye // J Am Coll Cardiol. – 2018. - Vol.71, №3. – P. 339-351.

130. Marx, N. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schutt [et al.] // *Eur Heart J.* - 2023. - Vol.44, №39. P. 4043-4140.
131. Mas-Fontao, S. Prevalence and factors linked to renal involvement in prediabetes patients across Europe in the ePREDICE trial / S. Mas-Fontao, E. Civantos, N. Boukichou [et al.] // *Sci Rep.* - 2024. - Vol.14, №1. – P. 30336.
132. Mather, K. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology // K. Mather, T.J. Anderson, S. Verma // *J Vasc Res.* – 2001. - Vol.38, №5. – P. 415-22.
133. Mbah, J.I. Changes in Haematological Parameters and Lipid Profiles in Diabetes Mellitus: A Literature Review / J.I. Mbah, P.T. Bwititi, P. Gyawali, E.U. Nwose // *Cureus.* – 2024. - Vol.16, №7. – P. 1-15.
134. Meijers, W.C. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021. - Vol.23, №10. – P. 1610-1632.
135. Meijers, W.C. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. W.C. Meijers, T. Hoekstra, T. Jaarsma [et al.] // *Neth Heart J.* – 2016. - Vol.24, №4. P. 287-95.
136. Menghoum, N. Carbohydrate antigen 125: a useful marker of congestion, fibrosis, and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction / N. Menghoum, M.C Badii, M. Deltombe [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2024. - Vol.11, №3. – P. 1493-1505.
137. Minana, G. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction / G. Minana, R. de la Espriella, P. Palau [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. - Vol.12, №1. – P. 1344.
138. Minana, G. Changes in Antigen Carbohydrate 125 in Patients Receiving Dapagliflozin following an Admission for Acute Heart Failure / G. Minana, R. de la

Espriella, M. Lorenzo-Hernández [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2025. - Vol.15, №1. – P. 122-132.

139. Molvin, J. Bioactive adrenomedullin, proenkephalin A and clinical outcomes in an acute heart failure setting / J. Molvin, A. Jujic, S. Navarin [et al.] // *Open Heart.* – 2019. - Vol.6, №2. – P. 1-9.

140. Monika. Conceptual Overview of Prevalence of Prediabetes / Monika, P. Arora, V. Kumar, P. Popli // *Curr Diabetes Rev.* - 2025. - Vol.21, №5.

141. Morbach, C. INH Study Group and the Competence Network Heart Failure. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides / C. Morbach, A. Marx, M. Kaspar [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2017. - Vol.19, №9. – P. 1166-1175.

142. Nanavaty, D. Prediabetes is an incremental risk factor for adverse cardiac events: A nationwide analysis / D. Nanavaty, R. Green, A. Sanghvi [et al.] // *Atheroscler Plus.* – 2023. - Vol.54. – P. 22-26.

143. Neves, J.S. Association of Prediabetes With CKD Progression and Adverse Cardiovascular Outcomes: An Analysis of the CRIC Study / J.S. Neves, S. Correa, R. Baeta Baptista [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. - Vol.105, №4. – P. 1772-80.

144. Nguyen Ngoc Dang, H. The kinetics of CA125 levels as a prognostic marker for in-hospital mortality in patients with acute heart failure: a pilot study / H. Nguyen Ngoc Dang, T. Viet Luong, T. Chi Doan [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2025. - Vol.20, №12. P. 1650143.

145. Ni, W. Association between insulin resistance indices and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction / W. Ni, R. Jiang, D. Xu [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2025. - Vol.24, №1. P. 32.

146. Nunez, J. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review / J. Núñez, R. de la Espriella, G. Miñana [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021. - Vol.23, №9 – P. 1445-1457.

147. Nunez-Marín, G. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure / G. Nunez-Marín, R. de la Espriella, E. Santas [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2021. - Vol.10, №5. – P. 475-483.
148. Osser, G. Exploring the Relationship Between Ejection Fraction, Arterial Stiffness, NT-proBNP, and Hospitalization Risk in Heart Failure Patients / G. Osser, B. Osser, C. Toth [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. - Vol.14, №24. – P. 2885.
149. Otokozawa, S. Diabetes Mellitus Risk Prediction in the Framingham Offspring Study and Large Population Analysis / S. Otokozawa, C.T. Liu, B.F. Asztalos [et al.] // *Nutrients*. 2025. – 2025. - Vol.17, №7. – P. 1117.
150. Paolillo, S. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues / S. Paolillo, S. Dell'Aversana, I. Esposito [et al.] // *Eur J Intern Med*. - 2021. - Vol.88. P. 9-14.
151. Pathak, A.  $\beta$ -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? / A. Pathak, S. Mrabeti // *Vasc Health Risk Manag*. - 2021. - Vol.17. P. 337-348.
152. Paulus, W, A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / W. Paulus, C. Tschöpe // *JACC*. – 2013. - Vol.62, №4. – P. 263-271.
153. Peh, K.Q.E. An Adaptable Framework for Factors Contributing to Medication Adherence: Results from a Systematic Review of 102 Conceptual Frameworks / K.Q.E. Peh, Y.E. Kwan, H. Goh [et al.] // *J Gen Intern Med*. - 2021. - Vol.36, №9. P. 2784-2795.
154. Pelaez-Martinez, J.D. *De Novo* Acute Heart Failure Versus Acute Decompensated Chronic Heart Failure: Are There Differences in In-Hospital Outcomes and Mortality? / J.D. Pelaez-Martinez, D. Castillo, J. Mainguez [et al.] // *Cardiol Res*. - 2025. - Vol.16, №6. – P. 507-517.

155. Petrie, M.C. Novel neuropeptides in the pathophysiology of heart failure: adrenomedullin and endothelin-1 / M.C. Petrie, S.J. McClure, M.P. Love, J.J. McMurray // *Eur J Heart Fail.* – 1999. - Vol.1, №1. – P. 25-9.
156. Picano, E. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion / E. Picano, P.A. Pellikka // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37, №27. – P. 2097–104.
157. Pop-Busui, R. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, J.L. Januzzi, D. Bruemmer [et al.] // *Diabetes Care.* - 2022. - Vol.45, №7. P. 1670-1690.
158. Pourfaraji, S.M. Carbohydrate antigen 125 and clinical outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / S.M. Pourfaraji, F.O. Shirmard, D. Salabat [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2025. - Vol.25, №1. – P. 637.
159. Rubio-Gracia, J. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure / J. Rubio-Gracia, B. G. Demissei, J. M. Ter Maaten [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol.258. – P. 185–191.
160. Ruiz-Garcia, A. Prevalence rates of chronic kidney disease and its association with cardiometabolic factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-CKD study/ A. Ruiz-Garcia, E. Arranz-Martínez, N. Iturmendi-Martínez [et al.] // *Clin Investig Arterioscler.* 2022. - Vol.35, №2. – P. 64-74.
161. Sakane, K. Disproportionately low BNP levels in patients of acute heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / K. Sakane, Y. Kanzaki, K. Tsuda [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2021. - Vol.327. – P. 105-110.
162. Sandforth, L. Prediabetes remission to reduce the global burden of type 2 diabetes // L.Sandforth, S. Kullmann, A. Sandforth [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.* - 2025. - Vol.36, №10. – P. 899-916.
163. Santas, E. Cytokine Networks and Heart Failure Outcomes: CA125 as a Bridge Between Congestion and Inflammation / E. Santas, A. Martí-Martínez, S. Villar [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2025. - Vol.26, №19. – P. 9527.

164. Schonauer, R. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone / R. Schonauer, S. Els-Heindl, A.G. Beck-Sickinger // *J Pept Sci.* – 2017. - Vol.23, №7-8. – P. 472-485.
165. Schulze, P.C, Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure / P.C. Schulze, A. Biolo, D. Gopal [et al.] // *J Card Fail.* – 2011. - Vol.17, №12. – P. 1004-1011.
166. Self, W.H. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure / W.H. Self, A.B. Storrow, O. Hartmann [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2016. - Vol.34, №2. – P. 257-62.
167. Singh, A.K. New-onset diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in prediabetes: An updated meta-analysis and possible mechanisms / A.K. Singh, A. Singh, R. Singh // *Diabetes Metab Syndr.* - 2023. - Vol.17, №6. P. 102789.
168. Sinha, A. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project / A. Sinha, H. Ning, F.S. Ahmad [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2021. - Vol.20, №1. P. 66.
169. Sobczak, A. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes / A. Sobczak, C.A Blindauer, J.A. Stewart // *Nutrients.* – 2019. - Vol.11, №9. – P. 2022.
170. Son, T.K. Prediabetes and insulin resistance in a population of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction but without diabetes, overweight or hypertension / T.K. Son, N.H. Toan, N. Thang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. - Vol.21, №1. – P. 75.
171. Spoto, S. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurement: A Multimarker Approach to Diagnosis and Prognosis in Acute Heart Failure / S. Spoto, J. Argemi, R. Di Costanzo [et al.] // *J Pers Med.* – 2023. - Vol.13, №7. – P. 1155.
172. Sundstrom, J. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men

/ J. Sundstrom, L. Lind, N. Nystrom [et al.] // *Circulation*. – 2000. - Vol.101, №22. – P. 2595-600.

173. Taub, P.R. Biomarkers of heart failure / P.R. Taub, P. Gabbai-Saldate, A. Maisel // *Congest Heart Fail*. – 2010. - Vol.1. – P. 19-24.

174. Ter Maaten, J.M. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure / J.M. Ter Maaten, D. Kremer, B.G. Demissei [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2019. - Vol.21, №6. – P. 732-743.

175. Unlu, O. Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Hospitalized Patients / O. Unlu, A.S. Bhatt, A.J. Blood // *JACC Adv*. - 2024. - Vol.3, №7. P. 101024.

176. Valensi, P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications / P. Valensi // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. - Vol.20, №1. – P. 170.

177. Valensi, P. Evidence of a bi-directional relationship between heart failure and diabetes: a strategy for the detection of glucose abnormalities and diabetes prevention in patients with heart failure / P.Valensi // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. - Vol.23, №1. – P. 354.

178. Veiraiah, A. Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease / A. Veiraiah // *Angiology*. – 2005. - Vol.56, №4. – P. 431-438.

179. Volke, V. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs / V.Volke, U. Katus, A. Johannson [et al.] // *BMC Endocr Disord*. - 2022. - Vol.22, №1. P. 251.

180. Voordes, G. Biologically active adrenomedullin as a marker for residual congestion and early rehospitalization in patients hospitalized for acute heart failure: Data from STRONG-HF / G. Voordes, B. Davison, J. Biegus [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2024. - Vol.26, №7. P. 1480-1492.

181. Voors, A.A. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application / A.A. Voors, D. Kremer, C. Geven [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2019. - Vol.21, №2. – P. 163-171.

182. Wang, F. Insulin resistance surrogates predict major adverse cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease: a retrospective cohort study / F. Wang, W. Huang, Z. Wang [et al.] // *Lipids Health Dis.* - 2025. - Vol.24, №1. P. 349.

183. Wang, T. Association Between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk Varies According to Glucose Tolerance Status: A Nationwide Prospective Cohort Study / T. Wang, M. Li, T. Zeng [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. - Vol.45, №8. – P. 1863-1872.

184. Wang, Y. Prognostic value of the C-reactive protein-to-albumin ratio in acute decompensated heart failure across different glucose metabolism statuses / Y. Wang, R. Huang, Z. Wu [et al.] // *Sci Rep.* 2025 Nov 21;15(1):41226. doi: 10.1038/s41598-025-25099-w. – 2025. - Vol.15, №1. – P. 41226.

185. Werhahn, S.M. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials / S.M. Werhahn, C. Becker, M. Mende [et al.] // *ESC Heart Fail.* - 2022. - Vol.9, №1. – P. 100-109.

186. Westermeier, F. New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy / F. Westermeier, J.A. Riquelme, M. Pavez [et al.] // *Front Physiol.* – 2016. - Vol.12, №7. – P. 125.

187. Wilson, B.J. Diuretic Strategies in Acute Decompensated Heart Failure: A Narrative Review / B.J. Wilson, D. Bates // *Can J Hosp Pharm.* – 2024. - Vol.77, №1. P. 3323.

188. Witteles, R.M. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options / R.M. Witteles, M.B. Fowler // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. - Vol.51, №2. – P. 93-102.

189. Wu, T. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus / T. Wu, L. Gong, C. Zhang [et al.] // *Quant Imaging Med Surg.* – 2023. - Vol.13, №12. – P. 7753-7764.

190. Xie, E. Association of prediabetes and insulin resistance on prognosis of patients with moderate-to-severe coronary artery calcification: a prospective

cohort study / E. Xie, H. Cai, Z. Ye [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2025. - Vol.24, №1. P. 262.

191. Yin, M. Effect of Glucose Metabolic State Transition on Progression from Stage A to Stage C Heart Failure / M. Yin, X. Xu, J. Li [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2025. - Vol.18. – P. 1683-1693.

192. Yu, Z. Prediabetes-related inflammatory biomarkers modulate left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction / Z. Yu, J. Wang, F. Zheng [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2025. - Vol.135, №5 – P. 17021.

193. Zhang, Z. Insulin resistance assessed by estimated glucose disposal rate and risk of incident cardiovascular diseases among individuals without diabetes: findings from a nationwide, population based, prospective cohort study / Z. Zhang, L. Zhao, Y. Lu [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. - Vol.23, №1. – P. 194.

194. Zhao, L. GV effects of diabetes mellitus on clinical outcomes of patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis / L. Zhao, J. Zhang, W. Liu // *PLoS One.* - 2025. - Vol.20, №12. P. e0338653.

195. Zheng, L. Effect of glycemic gap on prognosis and complications in vulnerable period of acute heart failure / L. Zheng, W. Zheng, M. Zhang, B. Li // *J Med Biochem.* - 2025. - Vol.44, №2. P. 221-225.

196. Zhou, M.S. Link between the renin–angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease / M.S. Zhou, I.H. Schulman, Q. Zeng // *Vascular Medicine.* – 2012. - Vol.17, №5. – P. 330-341.

197. Zhou, Q. The impact of the stress hyperglycemia ratio on mortality and rehospitalization rate in patients with acute decompensated heart failure and diabetes / Q. Zhou, J. Yang, W. Wang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2023. - Vol.22, №1. P. 189.

198. Zhou, Z. Comparative study on the predictive value of TG/HDL-C, TyG and TyG-BMI indices for 5-year mortality in critically ill patients with chronic heart failure: a retrospective study / Z. Zhou, Q. Liu, M. Zheng [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2024. - Vol.23, №1. P. 213.