

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям

Факторы риска острой декомпенсации ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа

Вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных АГ в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов

Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск смерти

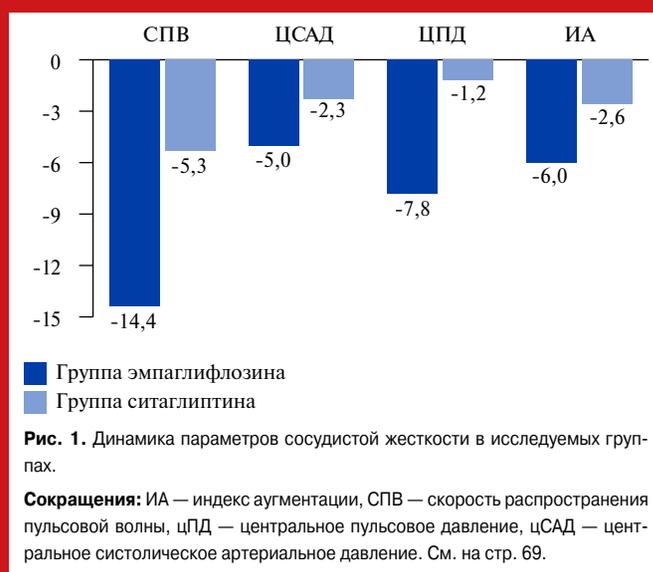
Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

ХСН и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы

Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам: управление сердечно-сосудистыми рисками

В ФОКУСЕ:

Сахарный диабет







РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих  
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ**

**Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2017) 3,152  
импакт-фактор (2017) 0,690**

**Полнотекстовые версии** всех номеров  
размещены на сайте Научной Электронной  
Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам и текущим  
номерам**

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография “OneBook”,  
ООО “Сам Полиграфист”,  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 25 (4) 2020**

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Алекян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Беленков Ю. Н.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Бойцов С. А.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Васюк Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Воевода М. И.* (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Галявич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор

*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Каиталап В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Козилова Н. А.* (Пермь) д.м.н., профессор

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор

*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор

*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург) д.м.н.

*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

*Оганов Р. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Ревизивили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Скибицкий В. В.* (Краснодар) д.м.н., профессор

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н.

*Чумакова Г. А.* (Барнаул) д.м.н., профессор

*Шальнова С. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Якушин С. С.* (Рязань) д.м.н., профессор

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Таратухин Е. О.* (Москва)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

*Недогода С. В.* (Волгоград)

## Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комаджа* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массад* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Поповичи* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пунто* (Португалия)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панос Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Выпускающий редактор** *Рыжова Е. В.*

**Научный редактор** *Морозова Е. Ю.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

**Дизайн, верстка** *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Russian Society of Cardiology**

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year

**Circulation** — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ**

**Russian Citation Index:  
SCIENCE INDEX (2017) 3,152  
Impact-factor (2017) 0,690**

**Complete versions** of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:** [www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Open Access**

**For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher**

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

**№ 25 (4) 2020**

*founded in 1996*

## **EDITOR-IN-CHIEF**

*Evgeny V. Shlyakhto* (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

## **ASSOCIATE EDITORS**

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yuri N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yuri A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St-Petersburg) Professor, Corresponding member of RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Eugeny N. Mikhaylov* (St-Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St-Petersburg) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St-Petersburg)

*Rafael G. Oganov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) MScD

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## **EXECUTIVE SECRETARY**

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

## **EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE**

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

## **Editorial office:**

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## **Publisher:**

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)

*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St-Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panos Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Assistant Managing Editor** *Elena V. Ryzhova*

**Science Editor** *Elena Yu. Morosova*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

**Distribution department** *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям	7	Address to the readers
<b>НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>CLINICAL MEDICINE NEWS</b>
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	8	Clinical medicine updates: a review of international news
<b>ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</b>		<b>BEST PRACTICES FOR ORGANIZATION OF CARDIAC CARE IN THE CONSTITUENT ENTITIES OF THE RUSSIAN FEDERATION</b>
<i>Шлякто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Авдонина Н. Г., Медведева Е. А., Ендубаева Г. В., Карлина В. А., Соловьев А. Е., Федоренко А. А., Зайцев В. В., Панарина С. А., Ерастов А. М., Виноградова Н. Г., Фомин И. В., Рогозина Н. П., Шлосберг Ж. А., Моисеева О. М., Ситникова М. Ю.</i> Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками	9	<i>Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Soloveva A. E., Avdonina N. G., Medvedeva E. A., Endubaeva G. V., Karlina V. A., Solovlev A. E., Fedorenko A. A., Zaitsev V. V., Panarina S. A., Erastov A. M., Vinogradova N. G., Fomin I. V., Rogozina N. P., Shlosberg Zh. A., Moiseeva O. M., Sitnikova M. Yu.</i> Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<i>Козиолова Н. А., Веклич А. С., Караваев П. Г.</i> Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа	19	<i>Koziolova N. A., Veklich A. S., Karavaev P. G.</i> Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients
<i>Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.</i> Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа	27	<i>Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.</i> Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes
<i>Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.</i> Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения	35	<i>Akhtereyev R. N., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M.</i> Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina
<i>Недогода С. В., Сабанов А. В., Бычкова О. И.</i> Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов	39	<i>Nedogoda S. V., Sabanov A. V., Bychkova O. I.</i> Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients
<b>МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>METHODS OF STUDY</b>
<i>Рымар О. Д., Щербаклова Л. В., Щетинина А. О., Мустафина С. В., Симонова Г. И., Рагино Ю. И., Бобак М., Малиютина С. К.</i> Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти	46	<i>Rymar O. D., Scherbakova L. V., Shchetinina A. O., Mustafina S. V., Simonova G. I., Ragino Yu. I., Bobak M., Malyutina S. K.</i> Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death
<i>Мершина Е. А., Куликова О. В., Мясников Р. П., Лукина Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Пилус П. С., Корецкий С. Н., Харлап М. С., Пономарев Р. В., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Бойцов С. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М.</i> Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетических методов исследований в диагностике	54	<i>Mershina E. A., Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Lukina E. A., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Pilyus P. S., Koretsky S. N., Kharlap M. S., Ponomarev R. V., Tsvetaeva N. V., Nikulina O. F., Boytsov S. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M.</i> The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy? The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ	CLINIC AND PHARMACOTHERAPY
Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	65 Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Sanina T. N., Smirnova V. O., Popova E. A. The effect of various classes of glucose-lowering medications on the blood vessel elasticity in patients with type 2 diabetes
МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ	OPINION ON A PROBLEM
Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий	72 Konradi A. O., Nedoshivin A. O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CLINICAL CASE
Щукин Ю. В., Терешина О. В., Рябов А. Е., Ирбахтина И. С., Айдумова О. Ю. Трудности диагностики электродного эндокардита	75 Shchukin Yu. V., Tereshina O. V., Ryabov A. E., Irbakhtina I. S., Aydumova O. Yu. Difficulties in diagnosing cardiac device-related endocarditis
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEW
Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С., Голодников И. А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы	79 Bagriy A. E., Suprun E. V., Mikhaylichenko E. S., Golodnikov I. A. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem
Намитокоев А. М., Ишевская О. П., Фетисова В. И., Космачёва Е. Д., Порханов В. А. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19	86 Namitokov A. M., Ishevskaya O. P., Fetisova V. I., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic
Сарачан Д. А., Скребцов А. В., Захарьян Е. А., Собинов Д. С. Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения	95 Sarachan D. A., Skrebtsov A. V., Zakharyan E. A., Sobinov D. S. Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	CLINICAL GUIDELINES
Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, ЕАСД) 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям	101 The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)  2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD
ИНФОРМАЦИЯ	INFORMATION

**Уважаемый читатели!**

Перед Вами очередной номер журнала.

В нем два материала, которые требуют очень внимательного прочтения — 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям и статья, посвященная организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации с учетом лучших имеющихся практик. Две эти публикации отражают современные тенденции в организации помощи больным с патологиями, которые встречаются приблизительно у 30% кардиологических пациентов и часто присутствуют одновременно. Их эффективное лечение способно существенно снизить сердечно-сосудистую и общую смертность. Хотелось бы обратить внимание на то, что Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям отличаются большим “радикализмом” по сравнению с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями по лечению сахарного диабета, постулируя более широкое применение новых классов сахароснижающих препаратов ингибиторов SGLT 2 и агонистов GLP 1, рассматривая их как альтернативу метформина. Однако применение этих классов препаратов при сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа практически полностью гармонизировано с позицией специалистов Российского кардиологического общества. Сов-



ременное состояние вопроса по этой проблеме также нашло отражение в качественном обзоре литературы.

Отличительной особенностью номера, делающего его еще более актуальным, являются публикации о COVID-19 и его влиянии на ведение пациентов с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией.

Представленные оригинальные исследования органично дополняют фундаментальные публикации по главной тематике номера — взаимоотношению сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Недогода Сергей Владимирович  
д.м.н., профессор

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Южной Кореи, Hong, et al. (2020), приводят данные исследования вариативности уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) у здоровых лиц во взаимосвязи с риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Измерялся исходный уровень ГГТ и её вариативность, выраженная в различных формах (стандартное отклонение и др.). В лонгитюд было включено 119 тыс. лиц когорты национальной страховой системы. Наблюдение длилось 8 лет. Случилось 1,4 тыс. случаев госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. После многофакторного анализа (включая потребление алкоголя) было установлено, что в верхнем квартиле вариативности ГГТ относительный риск госпитализации выше на 22% в сравнении с нижним квартилем. Авторы отмечают, что такой показатель может быть предиктором более тяжёлого течения сердечной недостаточности.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Исследование DECLARE-TIMI 58 было посвящено влиянию дапаглифлозина на течение фибрилляции предсердий у пациентов с диабетом 2 типа. Zelniker, et al. (2020), от имени команды исследователей приводят результаты. Было включено 17 тыс. пациентов с диабетом 2 типа и факторами риска, либо уже установленным диагнозом атеросклероза. Изучалось влияние дапаглифлозина на возникновение фибрилляции предсердий. Показано, что препарат снижал риск развития событий нарушения ритма на 19%, независимо от анамнеза фибрилляции предсердий. Наличие факторов риска или установленного атеросклероза не влияло на такой эффект препарата. Также на эффект не влиял пол, анамнез ишемического инсульта, уровень гликированного гемоглобина, индекс массы тела и некоторые другие показатели.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Авторы Maron, et al. (2020) изучали клинические исходы у пациентов с умеренной или тяжёлой ишемией миокарда по отношению к стратегиям “первично-инвазивная плюс лекарственная” и “лекарственная, а при неуспехе инвазивная”. Было рандомизировано 5 тыс. пациентов, наблюдение продолжалось 3 года. Авторы пришли к выводу, что у лиц со стабильной умеренной и тяжёлой ишемией миокарда нет данных о том, что исходно инвазивная стратегия имеет преимущество перед исходно консервативной по снижению риска смерти от любой причины и по риску сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения. Результаты исследования были чувствительны к определению инфаркта миокарда.

(По данным: *NEJM*, 2020)

Авторы из Соединённого Королевства, Crowe, et al. (2020), приводят результаты исследования фенотипов коморбидной патологии у пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца. Исследование проводилось по данным амбулаторных историй болезни, включило данные 92 тыс. лиц с ИБС и двумя (медиана) сопутствующими патологиями (межквартильный размах 1-3). Наблюдение длилось 3,2 года, за это время умерли 17,6 тыс. пациентов. Среди групп сопутствующей патологии, имевших худшее влияние на вероятность смерти, были “сосудистые и мышечно-скелетные заболевания”, “сосудистые и респираторные заболевания”. В группах с низким числом сопутствующих заболеваний худшее влияние на смертность имели кардиометаболические и психические заболевания.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Caforio, et al. (2020) изучали аутоиммунизацию против сердца как патогенетический компонент аритмогенной дисплазии правого желудочка. Было включено 42 пробанда, с медианой возраста 42 года, а также 37 родственников с клинически вовлечённых и 96 здоровых. Измерялись уровни аутоантител к тканям сердца. В контроле были здоровые лица, а также лица с ишемической сердечной недостаточностью. Показано, что у всех генетически связанных лиц уровни аутоантител были существенно выше (до 37%), чем у лиц в контроле (1%). Наличие аутоантител было связано с клинической картиной сердцебиения, наличием кардиовертера и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Авторы заключают, что необходимо установить причинно-следственную связь аутоантител и развития заболевания.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Vaduganathan, et al. (2020) провели анализ имеющихся данных о связи патогенеза новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и препаратов, влияющих на систему ренина-ангиотензина (блокаторов РААС). Авторы указывают, что в настоящий момент есть данные как о негативном (т.е. способствующем развитию), так и о позитивном влиянии блокаторов РААС на течение COVID-19. Пока нет оснований отменять препараты из данной группы пациентам с инфекцией или для снижения риска инфекции. Вирус уменьшает количество рецепторов АПФ2 на клетках. Это, среди прочего, может вести к привлечению нейтрофилов, а также к локальной активации РААС ввиду накопления ангиотензина. Дизрегуляция системы АПФ2 сама по себе может повреждать лёгкие, а блокаторы РААС могут иметь, напротив, регулирующий эффект. Авторы отмечают, что в настоящее время идут исследования рекомбинантного АПФ2 и лозартана при COVID-19.

(По данным: *NEJM*, 2020)

### **Дорогие коллеги!**

В современном мире устойчивое снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее приоритетных целей, достижение которой невозможно, с одной стороны, без активного участия каждого специалиста и всего кардиологического сообщества в целом, с другой — без реализации региональных и общенациональных государственных программ, направленных на развитие инфраструктуры системы здравоохранения, повышение качества медицинской помощи, доступности самых современных и эффективных методов лечения.

В настоящее время в Российской Федерации реализуется уникальный по своему масштабу комплекс мер по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в рамках Национальных проектов. Важной их частью является изменение роли ведущих медицинских учреждений страны — Национальных медицинских исследовательских центров — с приданием им полномочий по координации деятельности по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями с крупнейшими учреждениями в субъектах Российской Федерации.

Тесное взаимодействие с учреждениями в регионах и глубокий анализ ситуации позволяет Национальным медицинским исследовательским центрам выявить уникальные, передовые практики, касаю-

щиеся профилактики, контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, скрининга, моделей организации медицинской помощи, льготного лекарственного обеспечения, координации и интеграции помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях на региональном уровне.

Практический опыт реализации эффективных мер по улучшению помощи кардиологическим пациентам бесценен и является наилучшим руководством к действию. С 2020г Российский кардиологический журнал планирует новую серию публикаций, посвящённых лучшим практикам, успешно реализованным в различных регионах страны.

Детальные описания успешных проектов и анализ их результатов, подтверждающий эффективность, выявленные барьеры на пути реализации и опыт их преодоления — то лучшее, что необходимо представить коллегам для обсуждения, внедрения и широкого использования, дальнейшего улучшения и развития. С нашей точки зрения, широкое представление наилучших практик — важнейшая задача профессионального сообщества и ключевой шаг к обеспечению наилучшей помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях во всех регионах страны и достижению самых амбициозных целей по снижению смертности.

Главный редактор  
Президент Российского кардиологического общества  
Академик РАН Е. В. Шляхто

**Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками**Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Звартау Н. Э.<sup>1</sup>, Виллевалде С. В.<sup>1</sup>, Яковлев А. Н.<sup>1</sup>, Соловьева А. Е.<sup>1</sup>, Авдонина Н. Г.<sup>1</sup>, Медведева Е. А.<sup>1</sup>, Ендубаева Г. В.<sup>1</sup>, Карлина В. А.<sup>1</sup>, Соловьев А. Е.<sup>1</sup>, Федоренко А. А.<sup>1</sup>, Зайцев В. В.<sup>1</sup>, Панарина С. А.<sup>1</sup>, Ерастов А. М.<sup>1</sup>, Виноградова Н. Г.<sup>2,3</sup>, Фомин И. В.<sup>2</sup>, Рогозина Н. П.<sup>4</sup>, Шлосберг Ж. А.<sup>5</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>1</sup>

Высокий и растущий уровень заболеваемости и смертности пациентов с сердечной недостаточностью (СН) определяет необходимость приоритетного внимания к данной проблеме при разработке плана мероприятий по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Представлен анализ реализованных элементов организации медицинской помощи при СН в 40 курируемых субъектах Российской Федерации (Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского, Южного федеральных округов), некоторые из лучших практик, а также перспективы и возможности улучшения подходов в рамках формирования системы управления сердечно-сосудистыми рисками.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, модели оказания медицинской помощи, преемственность медицинской помощи.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; <sup>3</sup>Городской центр лечения ХСН, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород; <sup>4</sup>Комитет по здравоохранению Псковской области, Псков; <sup>5</sup>ГБУЗ Псковской области Псковская городская больница, Псков, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Звартау Н. Э.\* — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, специалист службы анализа Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Карлина В. А. — врач-кардиолог, специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных

проектов, ORCID: 0000-0001-9912-7789, Соловьев А. Е. — специалист отдела анализа нормативных документов в здравоохранении и экспорта медицинских услуг Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940, Федоренко А. А. — врач-кардиолог, специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Зайцев В. В. — ассистент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации, врач-кардиолог главного клинического комплекса клиник, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Панарина С. А. — специалист отдела регионального взаимодействия Управления по реализации федеральных проектов, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0003-3450-9916, Ерастов А. М. — к.м.н., специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3218-3502, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, руководитель Городского центра лечения, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, директор института терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Рогозина Н. П. — к.м.н., заместитель председателя Комитета, ORCID: 0000-0001-8184-8350, Шлосберг Ж. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2288-0104, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
zvartau\_ne@almazovcentre.ru

АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦХСН — центр лечения ХСН, BNP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — NT-предшественник натрийуретического пептида.

Рукопись получена 13.03.2020

Рецензия получена 19.03.2020

Принята к публикации 26.03.2020



**Для цитирования:** Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Авдонина Н. Г., Медведева Е. А., Ендубаева Г. В., Карлина В. А., Соловьев А. Е., Федоренко А. А., Зайцев В. В., Панарина С. А., Ерастов А. М., Виноградова Н. Г., Фомин И. В., Рогозина Н. П., Шлосберг Ж. А., Моисеева О. М., Ситникова М. Ю. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3792.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792

## Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems

Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>, Zvartau N. E.<sup>1</sup>, Villevalde S. V.<sup>1</sup>, Yakovlev A. N.<sup>1</sup>, Soloveva A. E.<sup>1</sup>, Avdonina N. G.<sup>1</sup>, Medvedeva E. A.<sup>1</sup>, Endubaeva G. V.<sup>1</sup>, Karlina V. A.<sup>1</sup>, Solovov A. E.<sup>1</sup>, Fedorenko A. A.<sup>1</sup>, Zaitsev V. V.<sup>1</sup>, Panarina S. A.<sup>1</sup>, Erastov A. M.<sup>1</sup>, Vinogradova N. G.<sup>2,3</sup>, Fomin I. V.<sup>2</sup>, Rogozina N. P.<sup>4</sup>, Shlosberg Zh. A.<sup>5</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>, Sitnikova M. Yu.<sup>1</sup>

The high and growing incidence and mortality of patients with heart failure (HF) should receive priority attention when developing an action plan to reduce cardiovascular mortality in the Russian Federation. The article provides an analysis of the implemented elements of HF care in 40 Russian regions (Northwestern, North Caucasian, Volga, Southern Federal districts), some of the best practices, as well as prospects for implementation of the cardiovascular risk management system.

**Key words:** heart failure, health care models, transitional care.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg; <sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; <sup>3</sup>Heart Failure Therapy Center, City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod; <sup>4</sup>Committee on Healthcare of the Pskov Region, Pskov; <sup>5</sup>Pskov city hospital, Pskov, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Zvartau N. E.\* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Soloveva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Avdonina N. G. ORCID: 0000-

0001-9871-3452, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Karlina V. A. ORCID: 0000-0001-9912-7789, Solovov A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940, Fedorenko A. A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Panarina S. A. ORCID: 0000-0003-3450-9916, Erastov A. M. ORCID: 0000-0003-3218-3502, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Rogozina N. P. ORCID: 0000-0001-8184-8350, Shlosberg Zh. A. ORCID: 0000-0002-2288-0104, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177.

**Received:** 13.03.2020 **Revision Received:** 19.03.2020 **Accepted:** 26.03.2020

**For citation:** Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Soloveva A. E., Avdonina N. G., Medvedeva E. A., Endubaeva G. V., Karlina V. A., Solovov A. E., Fedorenko A. A., Zaitsev V. V., Panarina S. A., Erastov A. M., Vinogradova N. G., Fomin I. V., Rogozina N. P., Shlosberg Zh. A., Moiseeva O. M., Sitnikova M. Yu. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3792. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792

### Сердечная недостаточность — целевая группа для программ, направленных на снижение смертности от болезней системы кровообращения

Внедрение эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов, но также определило стремительный рост распространенности сердечной недостаточности (СН). Глобальный демографический сдвиг в сторону старения населения [1] и неудовлетворительный контроль сердечно-сосудистых факторов риска [2] также вносят вклад в рост распространенности СН [3]. В Российской Федерации (РФ) число пациентов с СН в период с 1998г по 2014г удвоилось, преимущественно за счет случаев III-IV функционального класса (ФК), а распространенность СН достигла 8,8% [4]. При этом, несмотря на наличие эффективных медикаментозных и аппаратных методов лечения СН, прогноз остается неблагоприятным. Увеличение возраста и коморбидности при СН, частые обращения за медицинской помощью, риск повторных событий и смерти определяют за пациентом с СН место в группе “супер-потребителей” для системы здравоохранения — с высокой потребностью в медицинской помощи и высокой ее стоимостью. Социальные и экономические потери подчеркивают необходимость приоритетного внимания к проблеме СН при разработке плана мероприятий по снижению глобального бремени ССЗ во всем мире [5].

### Основные направления и необходимые элементы улучшения качества оказания медицинской помощи при СН

Несмотря на обоснованность и продемонстрированное в ряде случаев положительное влияние на жесткие конечные точки, эффективность внедрения отдельных элементов организации медицинской помощи при СН остается противоречивой. Условия большинства из них невозможно транслировать в рутинную клиническую практику, а изолированное использование в качестве моностратегий может не привести к ожидаемому результату.

Принципиальное значение имеет организация “бесшовной” модели оказания помощи пациентам с СН [6] — с информационным взаимодействием между учреждениями, обеспечением своевременного осмотра медицинским работником после выписки, широким использованием реабилитации и паллиативной помощи. Оправдано наличие междисциплинарных программ для коморбидных пациентов, поскольку существенную долю повторных госпитализаций могут составлять не-сердечно-сосудистые причины [7]. В недавнем анализе продемонстрирована экономическая эффективность различных подходов, обеспечивающих преемственность госпитального и амбулаторного этапов у пациентов с СН в возрасте старше 75 лет (визиты в клинику СН с мультидисциплинарным ведением, визиты медицинских сестер на дом для осмотра и обучения, программа наблюдения под руководством медсестры, включающая в себя

обучение по уходу за собой и телефонную поддержку после выписки, а также при необходимости посещение на дому) по сравнению со стандартным подходом [8]. Эти данные подчеркивают, что обеспечение преемственности должно стать стандартом оказания помощи для улучшения исходов после выписки, в особенности, пожилых пациентов с СН.

Результаты трёхлетнего наблюдения пациентов, включенных в Российский госпитальный регистр хронической СН (ХСН) (RUS-HFR) [9], демонстрируют, что ведение пациентов в многопрофильных центрах со специализированными отделениями СН и дальнейшим наблюдением специалистами по СН характеризуется большей частотой назначения оптимальной медикаментозной терапии и использования высокотехнологичных методов лечения, что ассоциируется с улучшением исходов.

Необходимость своевременного распознавания ухудшения для предотвращения госпитализаций с декомпенсацией СН делает привлекательным использование телемедицинских технологий для удаленного мониторинга состояния пациента. Влияние телеметрии на смертность и повторные госпитализации с СН удалось продемонстрировать не во всех наблюдательных и рандомизированных исследованиях и их мета-анализах [10]. Улучшение приверженности и повышение эффективности мониторинга пациента может быть достигнуто при использовании мобильного приложения [11]. При коррекции терапии СН на основе измерения давления в легочной артерии устройством

CardioMems удалось снизить количество госпитализаций по поводу СН и смерти, при низкой частоте осложнений и ситуаций неисправности устройства [12]. Тем не менее, высокая стоимость и инвазивность вмешательства существенно ограничивают его использование в широкой практике. Увеличение количества телемедицинских консультаций между врачами первичного звена и специалистами “опорных” учреждений региона может существенно улучшить качество оказания медицинской помощи при сложных и нестандартных случаях СН и стать основой “командного” подхода в лечении данной когорты пациентов.

Мультидисциплинарный подход, необходимый для эффективного контроля над заболеваемостью и смертностью от СН, может быть реализован в рамках формирования системы управления сердечно-сосудистыми рисками (рис. 1) [13]. Система управления сердечно-сосудистыми рисками — постоянно меняющийся, адаптирующийся и совершенствующийся комплекс правил и мероприятий по идентификации, оценке рисков, реагированию на риски, а также мониторингу и контролю их уровня на уровне каждого региона и в масштабах страны в целом.

**Реализованные региональные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с СН**

Анализ подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с СН в 40 субъектах РФ (Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского, Южного федеральных округов) продемонстрировал,

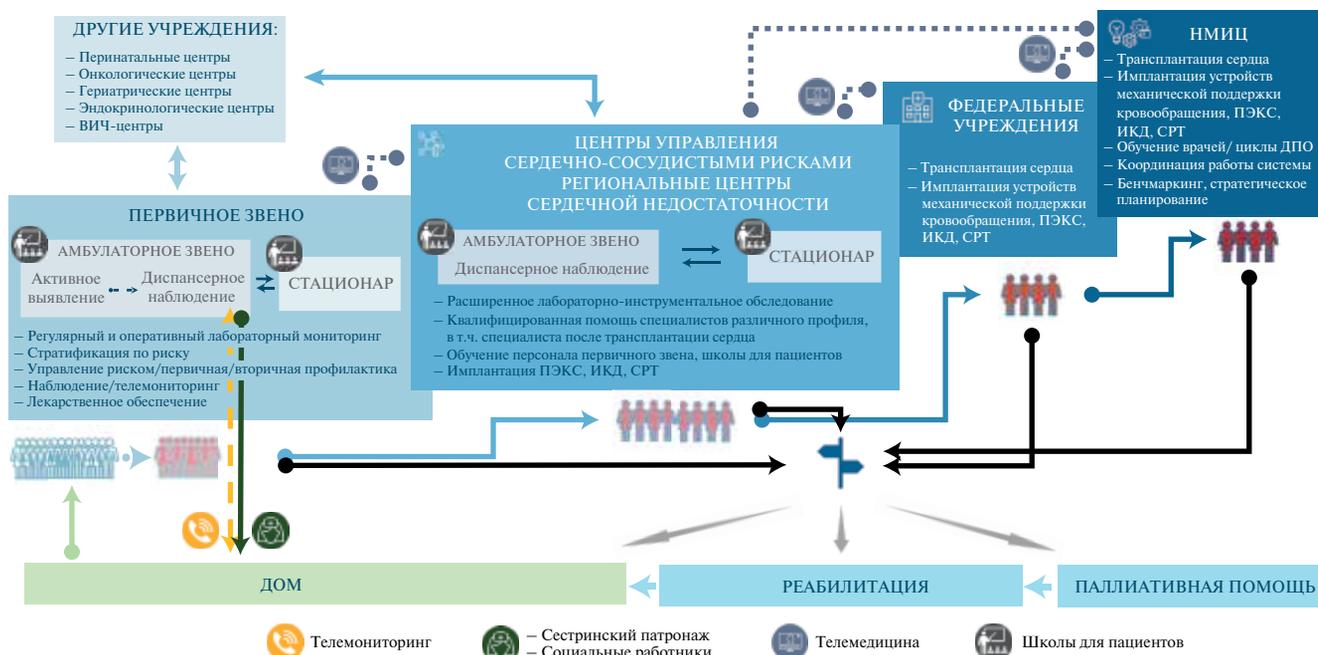
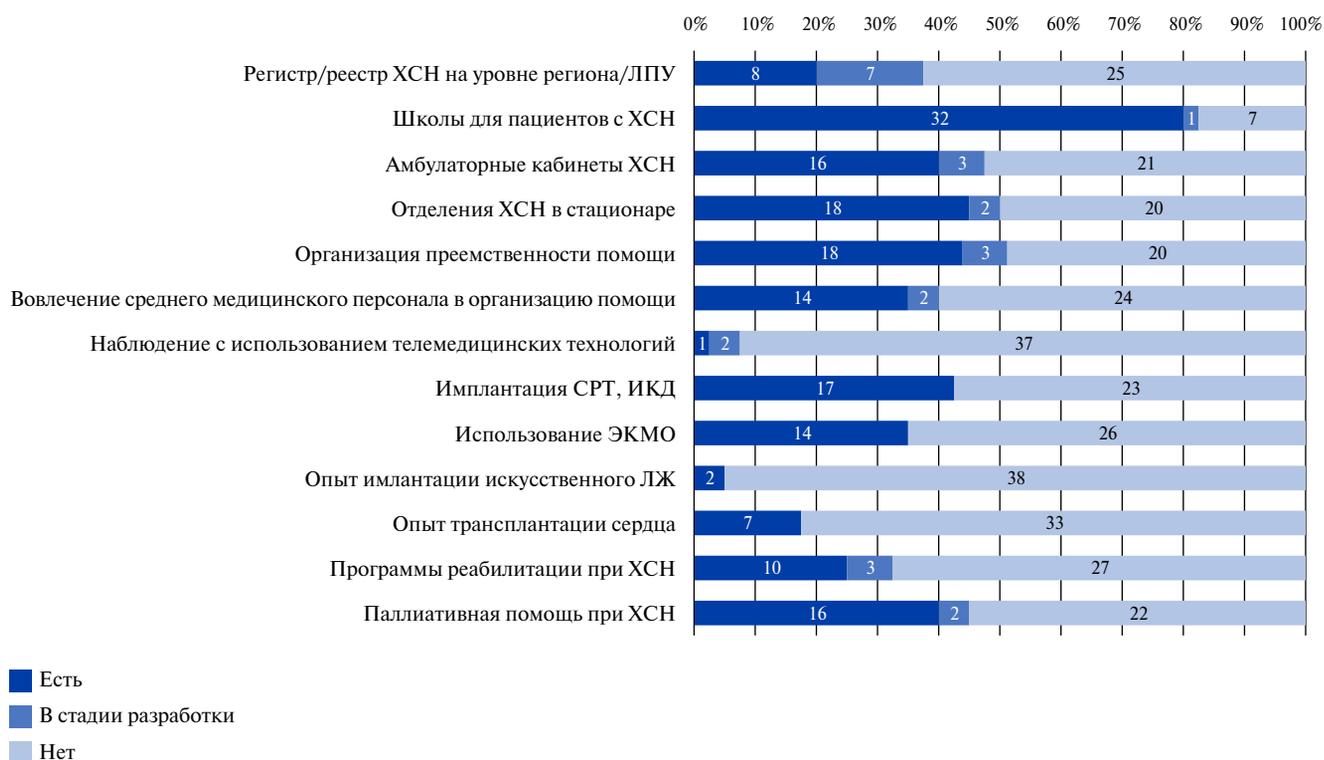


Рис. 1. Система управления сердечно-сосудистыми рисками для популяции пациентов с СН.

Сокращения: ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ДПО — дополнительное профессиональное образование.



**Рис. 2.** Реализованные и планируемые элементы оказания медицинской помощи пациентам с ХСН в 40 курируемых субъектах РФ.  
**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЛЖ — левый желудочек.

что подходы по совершенствованию помощи при СН и снижению ассоциированного риска в регионах существенно различаются (рис. 2). Наиболее широко используемой специализированной стратегией при СН являются школы для пациентов. Мы представляем лучшие практики организации оказания помощи пациентам с СН в субъектах РФ.

**Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН в Нижегородской области**

В Нижнем Новгороде 04.03.2016 был создан Городской центр лечения ХСН (ЦХСН) на базе ГБУЗ НО “Городская клиническая больница № 38” — стационара, в который ежедневно экстренно поступают пациенты с острой декомпенсацией СН (ОДСН) с нестабильной гемодинамикой и необходимостью внутривенного назначения петлевых диуретиков. Госпитализация пациентов осуществляется бригадами скорой медицинской помощи или с амбулаторного приема в ЦХСН при выявлении пациентов с ОДСН. ЦХСН включает кардиологическое отделение (30 коек), реанимационное отделение (6 коек), кабинет консультативной помощи пациентам с ХСН (кабинет врача кардиолога и медицинской сестры — специалистов по СН), рассчитанный на 400 амбулаторных консультаций в мес. (рис. 3).

В ЦХСН реализуется принцип “бесшовного” амбулаторного ведения пациентов с ХСН после выпи-

ски из стационара. В стационаре проводится диуретическая терапия, титрация доз базисных лекарственных препаратов, обучение в Школе пациента ХСН, начинается физическая реабилитация. Пациенты осваивают ведение дневников веса, диуреза, артериального давления и пульса, питания. При выписке пациентам рекомендуется продолжить наблюдение в консультативном кабинете ЦХСН, где продолжается титрация основных лекарственных средств, лечение сопутствующей патологии, реабилитация, информирование и обучение пациентов. Пациенты, не согласившиеся на наблюдение в ЦХСН, наблюдаются в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) по месту жительства. В ЦХСН повторный осмотр проводится через 1-2 нед. после выписки в зависимости от тяжести состояния пациента, далее по индивидуальному плану 1 раз в 1-3 мес. Амбулаторные консультации врача-кардиолога дополняются активным сестринским контролем (структурированные телефонные звонки 1 раз в мес.) и частичным сестринским вмешательством (коррекция образа жизни и приверженности пациентов к лечению, коррекция доз антагониста витамина К и петлевых диуретиков). Сформирован регистр пациентов, госпитализированных в стационар с ОДСН.

Уже через 6 мес. наблюдения общая смертность оказалась выше в группе пациентов, наблюдавшихся в АПУ, по сравнению с пациентами, наблюдавшимися в ЦХСН: 13,7% против 1,2%, отношение шансов

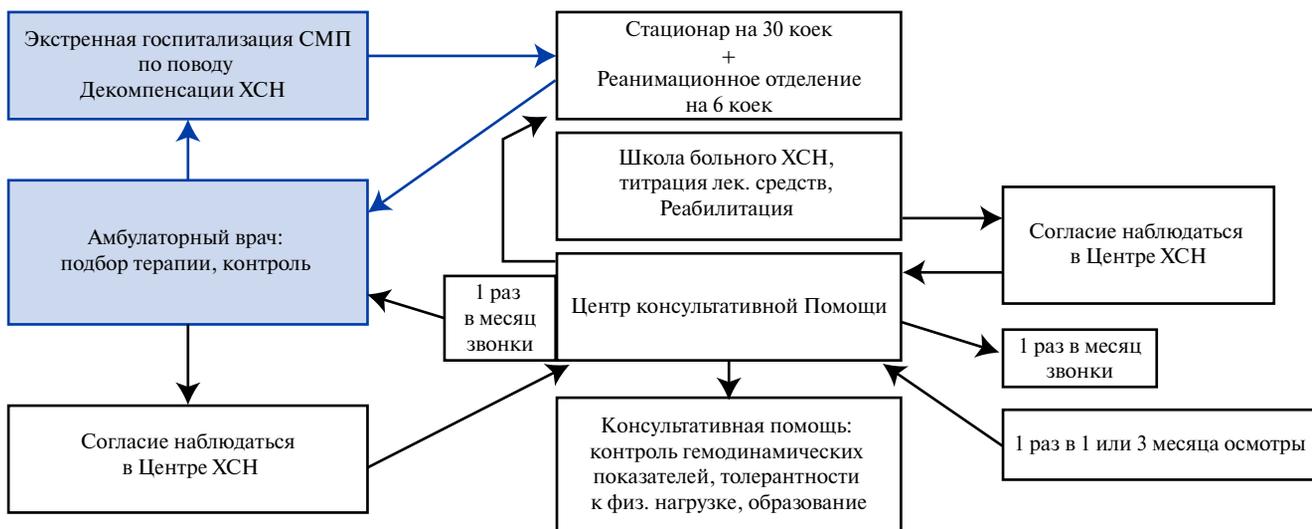


Рис. 3. Структура Городского центра лечения ХСН г. Нижнего Новгорода.

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СМП — скорая медицинская помощь.

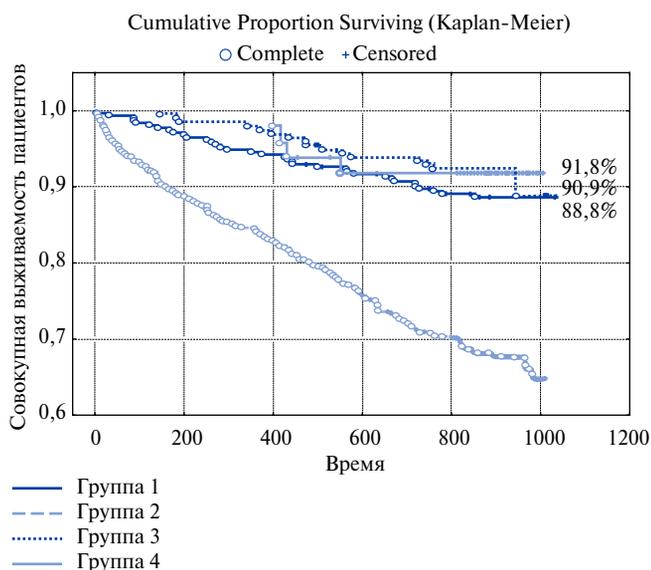


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана-Майера в зависимости от приверженности пациентов к наблюдению в ЦХСН.

Сокращение: ЦХСН — центр лечения хронической сердечной недостаточности.

(ОШ) 12,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,5-45,0;  $p < 0,001$  [14].

Высокая частота фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН послужила основанием для осуществления амбулаторным кабинетом ЦХСН также функций контроля антикоагулянтной терапии. Было показано, что реальная эффективность лечения варфарином у пациентов с ХСН составила 12,6%, что значительно ниже расчетной эффективности по шкале SAME-TT2R2, а исходы хуже в группах пациентов, которые не принимали антикоагулянты. Общая смертность в группе отсутствия любой антикоагулянтной терапии оказалась выше в сравнении с груп-

пой пациентов, получавших антикоагулянты (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,0-5,7;  $p = 0,03$ ) [15].

Через 1 год 38,6% пациентов группы ЦХСН перестали посещать ЦХСН, напротив, 11,3% пациентов из группы АПУ стали регулярно посещать ЦХСН на протяжении второго года наблюдения. Вся выборка пациентов ( $n = 942$ ) была распределена на 4 группы: группа 1 ( $n = 313$ ) — постоянно наблюдались в ЦХСН в течение двух лет (не менее 4 консультаций ежегодно); группа 2 ( $n = 383$ ) — после выписки никогда не наблюдались в ЦХСН, группа 3 ( $n = 197$ ) — наблюдались в ЦХСН только в течение первого года, группа 4 ( $n = 49$ ) — после выписки отказались от наблюдения в ЦХСН, но наблюдались в течение второго года. Общая смертность за 2 года наблюдения была выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (ЦХСН) (32,4% против 11,2%, ОШ 3,8, 95% ДИ 2,5-5,7;  $p < 0,001$ ), так же как и по сравнению с группами 3 и 4. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от приверженности пациентов с ХСН к наблюдению в ЦХСН представлены на рисунке 4 [16].

Таким образом, пациенты группы постоянного наблюдения в ЦХСН характеризовались меньшим риском общей смертности в сравнении с группой постоянного наблюдения в АПУ по месту жительства. Результаты работы ЦХСН свидетельствуют о высокой эффективности выбранной модели наблюдения пациентов с ХСН после эпизода ОДСН в условиях реальной клинической практики Российской Федерации.

В 2019г на основании полученных данных в Нижегородской области была разработана региональная программа “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в части, касающейся ХСН, а 31.12.2019 издан приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области “Об открытии межрайонных кар-

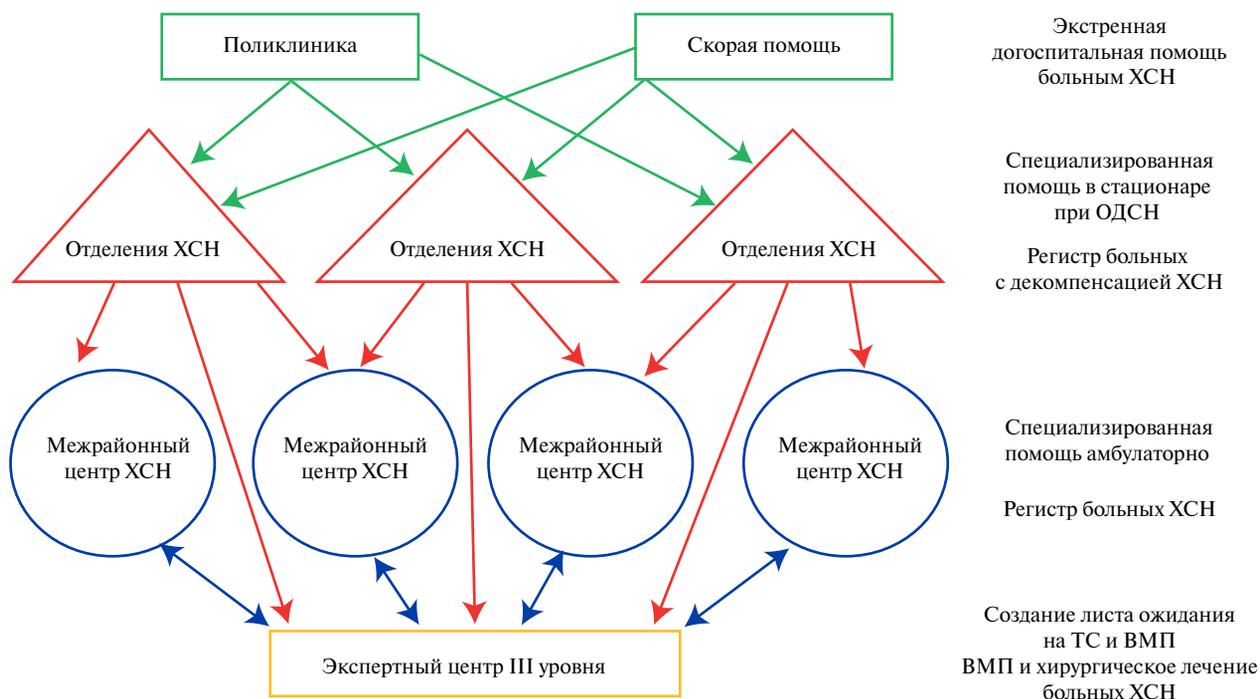


Рис. 5. Структура оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН в Нижегородской области.

**Сокращения:** ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

диологических кабинетов с функцией центра лечения ХСН и антикоагулянтного кабинета I уровня”. На данный момент в Нижегородской области открыты и функционируют 3 межрайонных кардиологических кабинета с функцией центра лечения ХСН и антикоагулянтного кабинета I уровня. Структура оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН в Нижегородской области представлена на рисунке 5.

#### Центр лечения ХСН в Псковской области

В 2017г на базе ГБУЗ “Псковская городская больница” организован Центр лечения ХСН, который включает кабинет врача кардиолога для больных ХСН, кабинет “Школа сердечной недостаточности”, службу сестринского патронажа для больных ХСН, койки для больных ХСН в составе кардиологического отделения с блоком интенсивной терапии (10-12 коек).

Функциями **Кабинета врача кардиолога** для больных ХСН являются диспансерное наблюдение пациентов IV функционального класса (ФК) NYHA и III ФК при гемодинамической нестабильности, отбор и направление пациентов на госпитализацию в стационарное подразделение Центра, а также для оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи (имплантация ресинхронизирующих устройств, трансплантация сердца). Направление пациентов с ХСН в Кабинет осуществляется врачами кардиоло-

гического отделения по завершении курса стационарного лечения либо врачами иных медицинских организаций г. Пскова. В случае принятия врачом Кабинета на основании первичного осмотра решения о включении пациента в группу диспансерного наблюдения в направляющую медицинскую организацию передается соответствующая информация; лечение по поводу ХСН и повторные явки назначаются врачом Кабинета. При не-включении пациента в группу диспансерного наблюдения на руки пациенту выдается консультативное заключение с рекомендациями по лечению, диспансерному наблюдению и реабилитации.

“Школа сердечной недостаточности” осуществляет деятельность как в консультативно-диагностическом отделении (для пациентов, получающих первичную специализированную медицинскую помощь), так и в кардиологическом отделении с блоком интенсивной терапии. По согласованию возможно проведение выездных занятий Школы в других медицинских организациях г. Пскова. Основными функциями Школы являются проведение занятий с больными ХСН и их родственниками, осуществляющими уход за пациентами, обеспечение печатными материалами (методички, памятки, дневники пациента), повышение приверженности к лечению пациентов с ХСН, обучение навыкам самопомощи. Критерии отбора для направления в Школу устанавливает направляющий врач (пациенты с ХСН I-III ФК, име-

ющие вопросы к врачам, пациенты с низкой приверженностью к лечению и др.).

**Служба сестринского патронажа** создается для мониторинга состояния пациентов с ХСН. Мониторинг осуществляется посредством телефонных контактов в установленные сроки (в первый месяц после выписки из стационара — еженедельно, далее при условии стабильности клинического состояния — ежемесячно). В ходе телефонного контакта путем использования стандартизированного опросника оценивается степень стабильности состояния пациента. При появлении симптомов, свидетельствующих об ухудшении состояния пациента, патронажная медсестра докладывает врачу Кабинета для принятия решения. Вариантами решения могут быть: приглашение пациента в Центр для коррекции терапии; передача информации в подразделение ГБУЗ “Псковская городская поликлиника” по месту жительства (прикрепления) для активного посещения пациента врачом терапевтом; вызов скорой медицинской помощи для госпитализации по экстренным показаниям.

Для оказания **специализированной медицинской помощи** в отделении кардиологии с блоком интенсивной терапии ГБУЗ “Псковская городская больница” выделено 10-12 специализированных коек для лечения больных ХСН. Специализированные койки закрепляются за выделенным врачом ординатором отделения кардиологии.

Медицинскими показаниями для госпитализации на специализированные койки являются:

- декомпенсация ХСН ишемического и неишемического генеза с фракцией выброса <35% или III-IV ФК у пациентов, находящихся на постоянной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, петлевыми диуретиками;

- привычная декомпенсация ХСН у пациентов с низкой приверженностью к лечению;

- ХСН III-IV ФК у пациентов, впервые госпитализированных по данному поводу;

- острая СН неишемического генеза (острая СН ишемического генеза при остром коронарном синдроме является показанием для госпитализации в региональный сосудистый центр).

Направление пациента для экстренной госпитализации осуществляется непосредственно медицинским работником, установившим наличие медицинских показаний (фельдшер скорой медицинской помощи, врач скорой медицинской помощи, фельдшер поликлиники, ведущий терапевтический прием, врач-терапевт, врач-терапевт участковый, врач общей практики, врач-кардиолог медицинской организации). Направление пациента для госпитализации в неотложной и плановой формах оформляется кар-

диологом Кабинета Центра после консультации (очной либо дистанционной).

В настоящее время в программу наблюдения включено около 400 пациентов.

### **Пилотный проект “Совершенствование медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью” в г. Санкт-Петербурге**

С 2017г в Санкт-Петербурге реализуется проект по сердечной недостаточности на базе концепции “ценностной медицины”, предполагающий создание и внедрение новых подходов к управлению заболеванием с использованием методологии клинических путей, оптимизацию маршрутизации пациентов, обучение врачей, организацию школ для пациентов, а также осуществление систематического сбора данных для мониторинга эффективности мероприятий.

На этапе инициации в проекте приняли участие 3 стационара Санкт-Петербурга с достаточным уровнем развития информационных технологий, из них 2 — с большим количеством прикрепленных пациентов с СН, а также близлежащие учреждения амбулаторного звена. В рамках подготовки проекта оценена текущая ситуация, включая структуру госпитализаций, качество оказания медицинской помощи пациентам с СН в стационаре и на амбулаторном этапе [17]. Для оценки преемственности проанализирована база данных территориального фонда обязательного медицинского страхования (информация о повторных госпитализациях, амбулаторных визитах и вызовах скорой медицинской помощи после выписки из стационара). В стационарном звене установлено отсутствие необходимых диагностических обследований (36%), неназначение или недостаточная титрация рекомендованных препаратов (23%), отсутствие подробных рекомендаций по продолжению амбулаторного ведения (34%). После выписки из стационара выявлены поздняя обращаемость (<30% пациентов приходят на амбулаторный прием в течение 10 дней после выписки из стационара), недостаточная преемственность стационарного и амбулаторного этапов в отношении удержания терапии, отсутствие продолжения титрации доз препаратов, низкая информированность пациентов о ранних признаках декомпенсации, симптомах для ежедневного мониторинга.

Следующим шагом стала разработка и внедрение системы наблюдения больных СН, охватывающей все этапы оказания медицинской помощи и обеспечивающей преемственность между ними с использованием информационных технологий. Были разработаны критерии качества оказания помощи пациентам с СН. На уровне медицинских информационных систем (МИС) учреждений внедрены шаблоны ведения пациентов с СН. Экспертами ФГБУ “НИИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России разработан

“Выписной эпикриз пациента с ХСН” и “Амбулаторная справка пациента с ХСН” как часть электронной истории болезни или электронной амбулаторной карты, показатели из которых сохраняются в МИС и передаются в структурированном виде в региональную интегрированную электронную медицинскую карту (“Электронная медицинская карта петербуржца”). При этом врач, работая в МИС, заполняет стандартную документацию, в которую автоматически добавляются результаты лабораторных и инструментальных методов исследований. На основе данных, полученных из медицинской карты, при помощи регистровой платформы создан регистр ХСН. Регистровая платформа позволяет выгружать случаи оказания помощи пациентам с определенным диагнозом в режиме реального времени, оперативно мониторить реализацию проекта и выполнять оценку качества оказания медицинской помощи.

Важной задачей проекта является также сравнение эффективности различных моделей наблюдения пациентов с СН на амбулаторном этапе — участковыми терапевтами, участковыми терапевтами и врачами кардиологами с увеличенным временем приема и только врачами кардиологами с увеличенным временем приема. Результаты анализа могут послужить основой для формирования предложений по изменению тарификации ведения пациентов с СН.

Для подготовки специалистов, работающих в рамках той или иной модели, проведены дополнительные образовательные мероприятия по повышению информированности врачей о современных подходах и рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХСН. В 2018–2019 гг для специалистов медицинских организаций, участвующих в проекте, сотрудниками научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России проведено 7 Школ для врачей по совершенствованию помощи пациентам с ХСН, 26 разборов сложных клинических случаев пациентов

с ХСН. Разработан алгоритм клинической диагностики ХСН для врачей. В повседневную практику амбулаторных и госпитальных лечебных учреждений внедрены регулярные Школы для пациентов с ХСН. Для пациентов изданы брошюры “Дневник пациента с сердечной недостаточностью”, “5 правил пациента с сердечной недостаточностью”.

Одним из планируемых направлений проекта является внедрение системы дистанционного наблюдения пациентов с ХСН с созданием службы анализа ее эффективности на базе ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России. В настоящее время проводится работа по увеличению количества медицинских организаций Санкт-Петербурга, вовлеченных в проект.

### Заключение

Отсутствие или недостаточная реализация необходимых элементов оказания медицинской помощи при СН могут препятствовать достижению необходимого темпа снижения смертности от ССЗ, установленного Федеральным проектом “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Необходимо признание социально-экономической значимости СН, создание регистра пациентов с СН, своевременное выявление и мультидисциплинарный подход в ведении пациентов с СН. Создание системы управления сердечно-сосудистыми рисками, с обеспечением преемственности медицинской помощи, своевременным направлением пациентов в специализированное учреждение, доступностью высокотехнологичных методов лечения и наличием программ реабилитации и паллиативной помощи, должно стать основой прогрессивного развития региональных систем здравоохранения для преодоления бремени СН и ССЗ в целом.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Beard J, Officer A, Cassels A. World report on ageing and health, World Health Organization, Geneva (2015) <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/> (accessed Feb 19, 2020).
2. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 3. pii:S0140-6736(19)32008-2. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
3. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368-78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S). (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S). doi:10.18087/cardio.2475.
5. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart*. 2019 Sep;14(3):197-214. doi:10.1016/j.gheart.2019.07.004.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
7. Fudim M, O'Connor CM, Dunning A, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb;20(2):304-14. doi:10.1002/ehf.1020.
8. Blum MR, Øien H, Carmichael HL, et al. Cost-effectiveness of transitional care services after hospitalization with heart failure” *Ann Intern Med* 2020; doi:10.7326/M19-1980.
9. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(S10):9-19. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В., и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(S10):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
10. Mareev YuV, Zinchenko AO, Myasnikov RP, et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(9S):4-15. (In Russ.) Мареев Ю. В., Зинченко А. О., Мясников Р. П., и др. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(9S):4-15.

11. Grebennikova AA, Stoliarov AU, Lopatin YuM. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2017;57(S4):11-8. (In Russ.) Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(S4):11-8. doi:10.18087/cardio.2413.
12. Veenis JF, Brughts JJ. Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management. *Neth Heart J*. 2020 Jan;28(1):3-13. doi:10.1007/s12471-019-01342-8.
13. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82. (In Russ.) Шлякто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
14. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Polyakov DS, et al. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):4-10. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Поляков Д.С., и др. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2017;57(4S):4-10. doi:10.18087/cardio.2430.
15. Vinogradova NG. Effectiveness of specialized medical care in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(2):122-32. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Эффективность специализированной медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(2):122-32.
16. Vinogradova NG. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. *Kardiologiya*. 2019;59(S10):13-21. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(S10):13-21. doi:10.18087/cardio.n613.
17. Murtazaliev PM, Karelkina EV, Shishkova AA, et al. Pilot project "Improvement of medical care for patients with chronic heart failure": results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):44-50. (In Russ.) Муртазалиева П.М., Карелкина Е.В., Шишкова А.А., Зайцев В.В., Звартау Н.Э., Моисеева О.М. Пилотный проект "Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью": результаты I этапа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-44-50.

## Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа

Козиолова Н. А., Веклич А. С., Караваев П. Г.

**Цель.** Определить факторы риска развития острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** В условиях кардиологического отделения было зарегистрировано в течение 8 мес. 129 больных с ОДСН, из них 59 (45,7%) больных с СД 2 типа. В исследование было включено 117 больных ОДСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа. Первую группу составили 49 (41,9%) больных с СД 2 типа, вторую — 67 (55,9%) без СД 2 типа. ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии и застоя, что потребовало экстренной госпитализации и инотропной поддержки и/или внутривенной диуретической терапии. В первые 48 ч от начала госпитализации проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), определялись концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и креатинина крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации.

**Результаты.** Распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар составила 45,7%. Факторами риска развития ОДСН для больных СД 2 типа явились диабетический кетоацидоз ( $p=0,002$ ), гипертонический криз ( $p=0,017$ ), острый коронарный синдром в анамнезе ( $p=0,048$ ), фибрилляция предсердий ( $p=0,030$ ), хроническая болезнь почек ( $p=0,003$ ), пневмония ( $p=0,035$ ), нарастание хронической анемии ( $p=0,049$ ), низкая частота применения бета-адреноблокаторов ( $p<0,001$ ), использование нерекомендованных при хронической сердечной недостаточности сахароснижающих препаратов (препараты сульфонилмочевины, инсулин). ОДСН, оцененная по уровню NT-proBNP, была статистически значимо более тяжелой у больных с СД 2 типа ( $p<0,001$ ) с высокой выраженностью симптомов застоя ( $p<0,001$ ), что привело к увеличению потребности в диуретической терапии ( $p=0,002$ ). Ремоделирование сердца при ОДСН у больных СД 2 типа отличается преимущественно сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ (ДД ЛЖ) и выраженной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

**Заключение.** Развитие ОДСН у больных СД 2 типа взаимосвязано с множественными факторами риска и характеризуется выраженными признаками застоя, высокой потребностью в диуретической терапии, преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ в сочетании с тяжелой ДД ЛЖ и ГЛЖ.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация сердечной недостаточности, сахарный диабет.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А. \* — д. м. н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Веклич А. С. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335, Караваев П. Г. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-1103-3812.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ДКА — диабетический кетоацидоз, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 09.01.2020

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 19.01.2020



**Для цитирования:** Козиолова Н. А., Веклич А. С., Караваев П. Г. Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3717.

doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3717

## Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients

Koziołova N. A., Veklich A. S., Karavaev P. G.

**Aim.** To identify risk factors for acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** In the cardiology department, 129 patients with ADHF were registered within 8 months, 59 (45,7%) of them had T2D. The study included 117 ADHF patients who were divided into two groups depending on the presence of T2D: group 1 ( $n=49$ ; 41,9%) — patients with T2D, group 2 ( $n=67$ ; 55,9%) without T2D. The ADHF was verified by rapid progress of hypoperfusion and congestion, which required emergency hospitalization and inotropic and/or intravenous diuretic therapy. In the first 48 hours of hospitalization, echocardiography was performed, levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and creatinine were determined; the glomerular filtration rate was estimated.

**Results.** The incidence of T2D among patients with ADHF was 45,7%. There were following risk factors for ADHF in T2D patients: diabetic ketoacidosis ( $p=0,002$ ), hypertensive crisis ( $p=0,017$ ), history of acute coronary syndrome ( $p=0,048$ ),

atrial fibrillation ( $p=0,030$ ), chronic kidney disease ( $p=0,003$ ), pneumonia ( $p=0,035$ ), progression of anemia ( $p=0,049$ ), low prevalence of beta-blockers use ( $p=0,001$ ), use of inappropriate antidiabetic drugs for HF patients (sulfonylureas, insulin). ADHF, assessed by NT-proBNP level, was significantly more severe in T2D patients ( $p=0,001$ ) with pronounced congestion symptoms ( $p=0,001$ ), which led to an increase in the need for diuretic therapy ( $p=0,002$ ). Cardiac remodeling in T2D patients with ADHF is characterized mainly by the preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), severe LV diastolic dysfunction (LVDD) and LV hypertrophy (LVH).

**Conclusion.** The development of ADHF in T2D patients is associated with various risk factors and is characterized by severe congestion symptoms, high need for diuretic therapy, mainly preserved LVEF in combination with severe LVDD and LVH.

**Key words:** acute decompensated heart failure, diabetes.

Relationships and Activities: not.

Received: 09.01.2020 Revision Received: 19.01.2020 Accepted: 19.01.2020

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziolova N. A.\* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Veklich A. S. ORCID: 0000-0002-8769-7335, Karavaev P. G. ORCID: 0000-0003-1103-3812.

**For citation:** Koziolova N. A., Veklich A. S., Karavaev P. G. Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3717. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3717

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа среди госпитализированных больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 44%, среди больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 46% [1]. У больных острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) частота встречаемости СД 2 типа достигает 34%, предиабета — 17% [2].

По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) и регистров СД 2 типа увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности у больных острой сердечной недостаточностью на 32%, повторных госпитализаций — на 16% [3]. Риск смерти среди больных СД 2 типа и ОДСН увеличивается в 1,7 раза во время госпитализации, в 1,4 раза — через 18 мес., в 1,3 раза — через 5 лет [4].

Целевые диапазоны глюкозы для больных СД 2 типа и ОДСН не определены. По данным наблюдательного исследования Shirakable A, et al. было найдено, что увеличение глюкозы более 22,2 ммоль/л увеличивает риск смерти у больных после ОДСН в течение года в 2,3 раза, снижение <5,6 ммоль/л — в 3,25 раза [5].

Имеются противоречивые данные о факторах риска развития, клинических особенностях ОДСН, вариантах ремоделирования сердца и органов-мишеней, потребности и длительности парентеральной диуретической терапии, необходимости в инотропной поддержке и модификации базисной терапии ХСН, выборе сахароснижающей терапии в момент события и после него у больных СД 2 типа [1-3].

Решение этих вопросов позволит своевременно предупреждать госпитализации, связанные с ОДСН, что может значительно улучшить прогноз и качество жизни больных с СД 2 типа.

Цель настоящего исследования — определить факторы риска развития ОДСН у больных СД 2 типа.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование всеми больными было подписано информированное согласие.

В условиях кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в течение 8 мес. было зарегистрировано 129 боль-

ных с ОДСН, из них 59 (45,7%) больных — с СД 2 типа.

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии (низкое пульсовое артериальное давления (АД), холодные конечности, заторможенность, олигурия) и застоя (ортопноэ, набухание яремных вен, отеки нижних конечностей, асцит, гепатомегалия), что потребовало экстренной госпитализации, инотропной поддержки и/или внутривенной диуретической терапии.

СД 2 типа верифицировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг).

Критерием включения в исследование было наличие ОДСН. Критериями исключения были следующие: кардиогенный шок, отек легких, острые тромбоэмболические осложнения, СД 1 типа, предиабет, острый коронарный синдром (ОКС) давностью менее месяца, инсульт давностью менее месяца, расслаивающая аневризма или диссекция аорты, острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.), большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, острые гепатиты и циррозы, терминальная хроническая болезнь почек (ХБП), злоупотребление алкоголем, отечный синдром экстракардиальной патологии, онкологические заболевания, деменция и психические заболевания.

Всего было обследовано 117 больных ОДСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа. Первую группу составили 49 (41,9%) больных с СД 2 типа, вторую — 67 (55,9%) без СД.

Наличие застоя определяли по шкале клинической оценки застоя консенсусного документа Европейского общества кардиологов (2010).

В зависимости от наличия симптомов и признаков застоя и гипоперфузии выделены фенотипы ОДСН по гемодинамическому профилю на основании классификации Forrester JS и Stevenson LW.

Для оценки состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) в первые 48 ч от начала госпитализации с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ.

Концентрацию N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида

Таблица 1

## Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=117)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	p
Возраст, лет	66,0±6,8	70,0±9,2	0,008
Пол, м/ж, абс./%	18/31 (37/63)	41/27 (60/40)	0,012/0,012
Курение, абс./%	17/34,7	29/42,6	0,755
Длительность ХСН, лет	5,8 [2,1;7,2]	5,2 [2,6;6,9]	0,237
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,2 [2,5;3,8]	3,0 [2,4;3,6]	0,261
Длительность СД 2 типа, лет	9,1 [3,8;17,5]	-	
ДКА, абс./%	7/14,3	0/0	0,002
ГБ, абс./%	47/95,9	62/91,2	0,317
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	4/8,2	0/0	0,017
ИБС, абс./%	33/67,3	38/55,9	0,211
ОКС в анамнезе, абс./%	24/49,0	21/30,9	0,048
КШ в анамнезе, абс./%	11/22,4	6/8,8	0,040
ЧКВ в анамнезе, абс./%	12/24,5	13/19,1	0,485
ФП в анамнезе, абс./%	10/20,4	9/13,2	0,300
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	8/16,3	3/4,4	0,030
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	2/4,1	0/0	0,093
Желудочковые нарушения ритма, абс./%	25/51,0	38/55,9	0,603
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	12/24,5	7/10,3	0,182
ХБП 3-4 стадий, абс./%	23/46,9	14/20,6	0,003
Пневмония, абс./%	5/10,2	1/1,5	0,035
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	7/14,3	9/13,2	0,871
Обострение ХОБЛ, абс./%	4/4,1	1/1,5	0,078
Острые воспалительные заболевания, абс./%	2/4,1	2/3,0	0,738
Прогрессирование хронической анемии, абс./%	6/12,2	2/3,0	0,049

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ДКА — диабетический кетоацидоз, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

(NT-proBNP) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием NT-proBNP для ОДСН считали значение >300 пг/мл.

Состояние почек определяли по концентрации креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based).

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки были представлены в виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего ( $M \pm SD$ ) или медианы и квартилей ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для

качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера при  $n \leq 5$ . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

Распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар в течение 8 мес. составила 45,7%.

В таблице 1 представлены анамнестические данные до и во время госпитализации по группам обследуемых. Из таблицы 1 видно, что причинами ОДСН в первой группе по сравнению со второй статистиче-

Таблица 2

Сравнительная оценка лабораторных показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=117)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	p
Гемоглобин, г/л	121,5 [98,6;139,0]	130,7 [112,4;140,8]	0,011
Гематокрит, %	40,5 [34,5;44,1]	41,2 [36,8;45,0]	0,267
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,1 [4,3;22,8]	5,5 [3,6;8,0]	<0,001
Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сут., абс./%	12/24,5	0/0	0,001
HbA <sub>1c</sub> , %	9,8 [6,7;12,5]	5,3 [4,5;5,9]	<0,001
Холестерин общий, ммоль/л	5,2 [3,4;6,1]	5,7 [3,5;6,6]	0,672
Общий белок	62,8 [61,3;69,5]	66,5 [62,2;71,6]	0,348
Альбумины	36,8 [33,4;39,8]	38,1 [33,5;39,0]	0,389
Уровень Na плазмы крови, ммоль/л	144,3±6,1	142,8±6,4	0,078
Уровень K плазмы крови, ммоль/л	4,8 [4,2;5,1]	4,2 [3,6;4,6]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	18,3 [12,5;20,0]	19,4 [13,2;22,4]	0,189
АЛТ, МЕ/л	22,8 [18,9;38,6]	25,0 [19,2;36,7]	0,672
АСТ, МЕ/л	34,6 [22,3;45,1]	32,9 [21,7;43,0]	0,785
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	111,6 [86,2;143,1]	99,8 [78,4;132,9]	<0,001
Мочевина	8,0 [5,7;10,8]	7,8 [5,7;9,2]	0,763
СКФ (СКД-ЕР1), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,3 [44,8;72,7]	68,7 [49,1;77,5]	0,005
СОЭ, мм/ч	23,8 [15,3;47,3]	18,7 [12,3;27,9]	0,008
C-реактивный белок, мг/л	14,5 [4,1;26,2]	8,2 [3,3;12,4]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	987,9 [563,0;1676,7]	846,6 [453,3;1156,8]	<0,001

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, Na — натрий, K — калий, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3

Сравнительная оценка клинических характеристик больных с ОДСН по группам обследуемых (n=117)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	p
Шкала клинической оценки застоя, баллы	4,5 [2,5;6,5]	3,0 [2,0;4,0]	<0,001
Частота застоя по шкале клинической оценки, абс./%	41/83,7	45/66,2	0,035
ЧСС в мин в покое	91,3±22,6	88,8±20,9	0,444
ЧДД в мин в покое	22,6±3,8	21,9±4,0	0,143
САД, мм рт.ст.	138,7±25,5	134,9±23,2	0,373
ДАД, мм рт.ст.	88,7±12,7	86,1±10,8	0,329
Пульсовое АД, мм рт.ст.	52,5±17,4	49,7±15,6	0,315
Фенотипа "влажный-теплый", абс./%	42/85,7	47/69,1	0,038
Фенотип "влажный-холодный", абс./%	2/4,1	7/10,3	0,214
Фенотип "сухой-теплый", абс./%	4/8,2	10/14,7	0,283
Фенотип "сухой-холодный", абс./%	1/2,0	5/7,4	0,199
SpO <sub>2</sub> , %	94,5±3,4	95,1±3,8	0,078

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, SpO<sub>2</sub> — насыщение кислородом артериальной крови.

ски чаще являлись диабетический кетоацидоз (ДКА), гипертонический криз, ОКС в анамнезе, частота сердечных сокращений (ЧСС) >110 уд./мин при фибрилляции предсердий (ФП), ХБП, пневмонии, нарастающие хронической анемии.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей по группам обследуемых представлена в таблице 2.

Статистически значимые отличия лабораторных показателей между группами подтверждают различия

частоты встречаемости коморбидной патологии. ОДСН, оцененная по уровню NT-proBNP, была статистически значимо более выражена у больных с СД 2 типа.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и СД 2 типа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи глюкозы плазмы крови (r=0,41; p=0,035), систолического АД (r=0,38; p=0,011), ЧСС >110 уд./мин

Таблица 4

**Сравнительная оценка терапии ХСН и СД 2 типа  
до и после поступления в стационар по группам обследуемых (n=117)**

Препараты до/после поступления в стационар, абс./% (p)	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	P <sub>1-2</sub>
ИАПФ	22/44,4 38/77,6 p* < 0,001	33/48,5 55/80,9 p* < 0,001	0,698 0,660
АРА	10/20,4 11/22,4 p* = 0,806	12/17,6 13/19,1 p = 0,825	0,707 0,660
Бета-адреноблокаторы	12/24,5 44/89,8 p* < 0,001	36/52,3 66/97,1 p* < 0,001	0,003 0,103
АМКР	5/10,2 40/81,6 p* < 0,001	7/10,3 56/82,4 p* < 0,001	0,988 0,921
Петлевые диуретики пероральные	18/36,7 42/85,7 p* < 0,001	23/33,8 61/89,7 p* < 0,001	0,745 0,512
Дигоксин	9/18,4 12/24,5 p* = 0,461	8/11,8 12/17,6 p* = 0,333	0,318 0,366
Антикоагулянты	5/10,2 15/30,6 p* = 0,013	4/5,9 21/30,9 p* < 0,001	0,387 0,976
Препараты сульфонилмочевины	23/46,9 18/36,7 p* = 0,306	-	-
Метформин	29/59,2 12/24,5 p* < 0,001	-	-
Инсулинотерапия	10/20,4 27/55,1 p* < 0,001	-	-
Ингибиторы SGLT2	2/4,1 2/4,1 p* = 0,999	-	-
Комбинация сахароснижающих препаратов	35/71,4 16/32,7 p* < 0,001	-	-

**Примечание:** p\* — до и после поступления в стационар.

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, SGLT2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа.

( $r=0,69$ ;  $p=0,002$ ), С-реактивного белка ( $r=0,58$ ;  $p=0,005$ ), обратные высокой степени зависимости — СКФ (СКД-ЕП) ( $r=-0,55$ ;  $p=0,023$ ) и гемоглобина ( $r=-0,56$ ;  $p=0,018$ ) с концентрацией NT-proBNP в крови.

В таблице 3 дана сравнительная характеристика клинической симптоматики больных с ОДСН по группам обследуемых.

У больных ОДСН и СД 2 типа более высокая частота и выраженность симптомов застоя, чаще регистрируется фенотип “влажный-теплый”.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и СД 2 типа была выявлена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между гликированным гемоглобином ( $HbA_{1c}$ ) и средним баллом по шкале застоя ( $r=0,44$ ;  $p=0,026$ ).

Структура терапии ХСН и СД 2 типа до и после поступления в стационар по группам обследуемых представлена в таблице 4.

В обеих группах до госпитализации была низкая частота применения рекомендованных препаратов для лечения ХСН, что потребовала увеличения частоты их приема в стационаре. Статистически значимо реже принимали бета-адреноблокаторы больные ОДСН и СД 2 типа до поступления в стационар. Высока частота применения нереконмендованных при ХСН сахароснижающих препаратов.

В таблице 5 показана структура терапии ОДСН в стационаре по группам обследуемых. Потребность в диуретической терапии в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй.

Таблица 5

Сравнительная оценка терапии ОДСН по группам обследуемых (n=117)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	p
Фуросемид парентеральный			
Стартовая доза в первые сутки, мг	60 [40;100]	60 [60;80]	0,435
Суммарная доза за время госпитализации, мг	640 [480;960]	480 [320;800]	0,002
Продолжительность лечения, дней	7,2 [6,1;9,8]	5,2 [3,0;6,3]	<0,001
Пероральные петлевые диуретики			
Суточная доза фуросемида, мг	40,0 [40,0;80,0]	40,0 [40,0;80,0]	0,873
Суточная доза торасемида, мг	20,5 [5,9;18,5]	15,1 [5,0;12,6]	0,014
Нитроглицерин парентерально, абс./%	25/51,0	30/44,1	0,461
Интропная поддержка/Вазопрессоры, абс./%	4/8,2; 4/8,2	2/2,9; 2/2,9	0,207 0,207

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет.

Таблица 6

Сравнительная оценка эхокардиографических структурно-функциональных показателей сердца по группам обследуемых (n=117)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=49)	Вторая группа (ОДСН, n=68)	p
ФВ ЛЖ, %	52,2±12,7	45,3±13,1	0,004
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	34/69,4	25/38,8	<0,001
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	9/18,4	29/42,6	0,006
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	6/12,2	14/20,6	0,237
Е/е' среднее	11,4 [4,7;17,0]	14,5 [9,7;18,3]	<0,001
Е/е' среднее >14, абс./%	28/57,1	29/42,6	0,122
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112,2 [89,6;131,9]	101,4 [76,5;123,]	<0,001
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	38, 2 [33,1;44,2]	35,1 [25,4;44,03]	0,143
Объем ЛП /ППТ более 34 мл/м <sup>2</sup>	40/81,6	49/72,1	0,232
Малый диаметр ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup>	2,9 [1,8;3,3]	2,6 [1,6;3,1]	0,076
Малый диаметр ПП /ППТ >2,5 см/м <sup>2</sup> , абс./%	37/75,5	40/58,8	0,061
СДЛА, мм рт.ст.	41,7 [30,2;56,4]	37,4 [32,0;49,7]	0,035
Легочная гипертензия, абс./%	38/77,6	47/69,1	0,313
Диаметр НПВ, мм	0,24 [0,20;0,25]	0,20 [0,20;0,23]	0,018
Расширение НПВ, абс./%	23/46,9	22/32,4	0,110
Отсутствие коллабироваия НПВ, абс./%	22/44,9	19/27,9	0,058

**Сокращения:** ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, НПВ — нижняя полая вена.

Структурно-функциональные характеристики сердца по данным ЭхоКГ по группам обследуемых даны в таблице 6.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и частота ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, выраженность диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) были статистически значимо выше у больных ОДСН и СД 2 типа.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и СД 2 типа были выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи ФВ ЛЖ (r=0,32; p=0,018), Е/е' (r=0,49; p=0,002), ИММЛЖ (r=0,65; p<0,001) с  $\text{HbA}_{1c}$ .

Ограничениями нашего исследования являются: малая выборка больных с СД 2 типа и ОДСН, для определения предикторного значения выявленных новых факторов риска развития ОДСН у больных СД 2 типа следует составить таблицы сопряженности и рассчитать отношение шансов и относительный риск с указанием чувствительности и специфичности для каждого фактора.

**Обсуждение**

В нашем исследовании распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН составила 45,7%. В литературе в единичных исследованиях представляются данные подобного рода. Аналогичный показатель представлен в исследовании Khoo K, et al., которые

определили, что частота регистрации СД 2 типа среди 1191 госпитализированных пациентов с ОДСН составляет 49% [2].

Клиницистам хорошо известен факт о том, что ДКА может быть причиной ОДСН, особенно у пожилых больных. В нашем исследовании в 14,3% случаев у больных ОДСН регистрировался ДКА. Однако в литературе патогенетические механизмы такой взаимосвязи не представлены. ДКА рассматривается в основном с позиции дыхательной недостаточности, алгоритмы регидратации и диуретической терапии при развитии ОДСН на фоне ДКА отсутствуют [6].

Ряд авторов согласен с тем, что при наличии СД 2 типа риск ОДСН связан, как показано в нашем исследовании, с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, аритмиями в анамнезе, ХБП, низкой частотой применения бета-адреноблокаторов [7]. Многие исследователи также продемонстрировали, что пневмонии и воспалительные заболевания могут быть причиной повторных госпитализаций, связанных с ХСН, уже в течение 30 дней у больных с СД 2 типа [8].

Rubin DJ, et al. предложили специальный калькулятор расчета риска повторных госпитализаций для больных с СД 2 типа — DERRI (Diabetes Early Readmission Risk Indicator), в который включили те же лабораторные параметры, которые представлены в нашем исследовании, как факторы риска ОДСН, подтверждающие коморбидную патологию [9].

В нашем исследовании 46,9% больных с СД 2 типа и ХСН до госпитализации принимали препараты сульфонилмочевины. В последнее время накапливается все больше сведений о том, что эта группа сахароснижающих препаратов не только увеличивает риск развития ХСН, но и госпитализаций, связанных с ней. Так, по данным наблюдательного исследования Heaton PC, et al. было найдено, что препараты сульфонилмочевины увеличивают риск госпитализаций, связанных с ХСН на 29% [10].

Эндокринологи регламентируют, что инсулинотерапию как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных, следует применять только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения [11]. В нашем исследовании лишь у 24,5% больных с СД 2 типа наблюдалась стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки госпитализации, тем не менее, частота применения инсулинотерапии во время госпитализации была статистически значимо увеличена с 20,4% до 55,1% ( $p < 0,001$ ). По данным post-hoc анализа РКИ EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart

Failure Outcome Study with Tolvaptan) известно, что инсулинотерапия у больных с ОДСН увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с ХСН, на 25% [12].

В метаанализе 11 наблюдательных исследований было определено, что применение метформина обеспечивает снижение риска общей смертности на 22% у больных ХСН [13]. В нашем исследовании частота применения метформина при поступлении в стационар составила 59,2%, во время госпитализации она была статистически значимо снижена до 24,5%. Необоснованная отмена метформина при ОДСН, вероятно, связана с боязнью риска развития лактацидоза. По данным Chang CH, et al. частота лактацидоза в группе метформина не выше, чем при использовании другой антидиабетической терапии [14]. Более того, получены данные о том, что использование метформина в лечение больных СД 2 типа при острой сердечной недостаточности снижает риск смертельных исходов на 67% ( $p < 0,001$ ) [15].

Khoо K, et al., подтверждают наши результаты об особенностях структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ у больных СД 2 типа, характеризующиеся преобладанием сохраненной ФВ ЛЖ, выраженной ДД ЛЖ и концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [2].

### Заключение

Распространенность СД 2 типа среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар составила 45,7%. Факторами риска развития ОДСН для больных СД 2 типа явились ДКА, гипертонический криз, ОКС в анамнезе, ФП с ЧСС >110 уд./мин, ХБП, пневмонии, нарастание хронической анемии, низкая частота применения бета-адреноблокаторов, использование нерекомендованных при ХСН сахароснижающих препаратов (препараты сульфонилмочевины, инсулин). ОДСН, оцененная по уровню NT-proBNP, была статистически значимо более тяжелой у больных с СД 2 типа с высокой частотой и выраженностью симптомов застоя, что привело к увеличению потребности в диуретической терапии в сравнении с группой больных без нарушений углеводного обмена. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при ОДСН у больных СД 2 типа отличается преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ, тяжелой ДД ЛЖ и выраженной ГЛЖ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78. doi:10.1161/CIR.0000000000000450.
2. Khoo K, Lew J, Neef P, et al. Routine use of HbA<sub>1c</sub> amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes. *Sci Rep*. 2018;8(1):13564. doi:10.1038/s41598-018-31473-8.
3. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-605. doi:10.2337/dc17-0697.
4. Pochinka IG, Strongin LG, Botova SN, et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Five-Year Survival of Patients Hospitalized Because of Acute Decompensated Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57(9):14-9. (In Russ). Пochинка И.Г., Стронгин Л.Г., Ботова С.Н. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017; 57(9): 14-9. doi:10.18087/cardio.2017.9.10027.
5. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Decreased blood glucose at admission has a prognostic impact in patients with severely decompensated acute heart failure complicated with diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2018;33(9):1008-21. doi:10.1007/s00380-018-1151-3.
6. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes*. 2019;10(1):16-22. doi:10.4239/wjd.v10.i1.16.
7. Thomas MC. Perspective Review: Type 2 Diabetes and Readmission for Heart Failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12:1179546818779588. doi:10.1177/1179546818779588.
8. Enomoto LM, Shrestha DP, Rosenthal MB, et al. Risk factors associated with 30-day readmission and length of stay in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):122-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.10.021.
9. Rubin DJ, Handorf EA, Golden SH, et al. Development and validation of a novel tool to predict hospital readmission risk among patients with diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22(10):1204-15. doi:10.4158/E161391.OR.
10. Heaton PC, Desai VC, Kelton CM, Rajpathak SN. Sulfonylurea use and the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:4. doi:10.1186/s12902-016-0084-z.
11. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31. doi:10.4158/EP09102.RA.
12. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, et al. EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:194-202. doi:10.1093/eurjhf/hfs153.
13. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200. doi:10.7326/M16-1901.
14. Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(10):1196-203. doi:10.1002/pds.4030.
15. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, et al. Metformin and risk of long-term mortality following an admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):69-73. doi:10.2459/JCM.0000000000000420.

## Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

**Цель.** Оценить патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Включено 320 больных АГ II-III стадий и хронической болезнью почек 1-3б стадий в возрасте 45-70 лет: 1 группа — 102 пациента с АГ без ожирения и СД 2 типа, 2 — 90 пациента с АГ и ожирением, 3 — 96 пациента с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 — 32 пациента с АГ и СД 2 типа без ожирения. Группы сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Проводили клиническое обследование, определяли структурные параметры сердца, концентрацию инсулина, рассчитывали индексы, характеризующие инсулинорезистентность. Использовали непараметрические методы статистического анализа, множественный регрессионный, пошаговый линейный дискриминантный и канонический анализы. Данные представлены в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  — медиана,  $Q25$  и  $Q75$  — 25 и 75 процентиля, соответственно. Протокол одобрения Регионального Этического комитета № 192 — 2014 от 11.03.2014г.

**Результаты.** Индекс массы миокарда ЛЖ статистически значимо выше в группе больных АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц "изолированной" АГ ( $107,5 [92,5; 125,6]$  vs  $96,0 [85,1; 106,1]$  г/м<sup>2</sup>, соответственно). Процент лиц с гипертрофией ЛЖ достоверно выше во 2, 3 и 4 группах по сравнению с 1 группой, а также в 3 группе в сравнении со 2 и 4.

Пошаговый дискриминантный анализ выявил, что рост индекса массы тела у больных с АГ ± СД 2 типа сопровождался увеличением метаболического индекса, соотношения триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности. Канонический анализ показал, что повышение медианных значений функции "Инсулинорезистентность" во всех группах лиц сопряжено с ухудшением медианных значений функции "Кардио".

**Заключение.** Полученные данные определяют особенности геометрии ЛЖ при присоединении к "изолированной" АГ ожирения и/или СД 2 типа, а также патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М.Е.\* — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-3306-0312, Деревянченко М.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-6232-4583.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КГ — концентрическая гипертрофия, КДР — конечный диастолический размер, КР — концентрическое ремоделирование, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, МИ — метаболический индекс, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, ОТС — относительная толщина стенок, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, у.е. — условные единицы, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия, НОМА-IR — индекс НОМА.

**Рукопись получена** 13.02.2020

**Рецензия получена** 12.03.2020

**Принята к публикации** 19.03.2020



**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752

## Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes

Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.

**Aim.** To evaluate the insulin resistance contribution to pathogenesis of left ventricular (LV) remodeling in patients with hypertension (HTN) in combination with obesity and type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** The study included 320 patients with stage II-III HTN and stages 1-3B chronic kidney disease (CKD) aged 45-70 years: group 1 (n=102) — HTN patients only, group 2 (n=90) — patients with HTN and obesity, group 3 (n=96) — patients with HTN, obesity and T2D, group 4 (n=32) — patients with HTN and T2D. The groups were comparable in main clinical and demographic parameters. We performed a clinical examination, assessed cardiac structure, insulin levels and insulin resistance indices. We used nonparametric statistics, multiple regression, stepwise linear discriminant and canonical analyzes. Data are presented as  $Me [Q25; Q75]$ , where  $Me$  is the median,  $Q25$  and  $Q75$  — 25 and 75 percentiles, respectively.

$Me [Q25; Q75]$ , where  $Me$  is the median,  $Q25$  and  $Q75$  — 25 and 75 percentiles, respectively.

**Results.** LV mass index was significantly higher in the group of HTN, obesity and T2D compared with HTN patients only ( $107,5 [9,5; 125,6]$  vs  $96,0 [85,1; 106,1]$  g/m<sup>2</sup>, respectively). The percentage of patients with LV hypertrophy was significantly higher in groups 2, 3 and 4 compared with group 1, and also in group 3 compared with groups 2 and 4. A stepwise discriminant analysis revealed that BMI increase in HTN±T2D patients was accompanied by an increase in values of metabolic index, triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio. Canonical analysis showed that an increase in the median values of Insulin Resistance function in all groups was associated with a deterioration in the median values of Cardio function.

**Conclusion.** The data obtained specifies the LV geometry characteristics, as well as the insulin resistance contribution to pathogenesis of LV remodeling in HTN patients with/without obesity and/or T2D.

**Key words:** hypertension, visceral obesity, diabetes, insulin resistance.

**Relationships and Activities:** not.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ремоделирования и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) увеличивался в два раза из-за ожирения и резистентности к инсулину по сравнению со здоровыми людьми — эта тенденция сохранялась с повышением индекса массы тела (ИМТ) [1]. Сообщалось, что инсулинорезистентность индуцировалась даже у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, у которых не было сопутствующего сахарного диабета (СД), и что она делала пациентов склонными к развитию СД [2]. Следовательно, возможно существование тесной связи между инсулинорезистентностью, вызванной ожирением или СД 2 типа, и нарушением структуры сердца. Патогенетические механизмы ремоделирования ЛЖ сложны: секреция воспалительных цитокинов усиливается при ожирении, резистентность к инсулину повышается [3].

Затем инсулинорезистентность дополнительно способствует секреции инсулина. Системное состояние переизбытка инсулина, так же, как и увеличенное окисление жирных кислот, уменьшенное поглощение глюкозы, приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигнала инсулина в различных тканях, в т.ч. метаболизма в миокарде. Следует отметить, что активация симпатической нервной системы, усиление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связанное с этим удержание натрия и увеличение объема циркулирующей плазмы происходят после повышения резистентности к инсулину. Указанные изменения вызывают гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и интерстициальный фиброз.

При присоединении к артериальной гипертензии (АГ) и ожирению СД 2 типа идет дальнейшее прогрессирование нарушений структурно-функционального состояния миокарда. ГЛЖ является характерной чертой морфологических проявлений диабетической кардиомиопатии, обычно представляющей более позднюю стадию заболевания, и распространенным структурным и функциональным нарушением у пациентов с СД 2 типа даже при отсутствии ишемической болезни сердца или АГ. Хотя ГЛЖ часто ассоциируется с повышенной постнагрузкой у больных СД 2 типа с АГ, она также может возникать независимо от перегрузки давлением.

На сегодняшний день не до конца определены особенности геометрии ЛЖ при сочетании АГ с ожи-

Statsenko M. E.\* ORCID: 0000-0002-3306-0312, Derevyanchenko M. V. ORCID: 0000-0002-6232-4583.

**Received:** 13.02.2020 **Revision Received:** 12.03.2020 **Accepted:** 19.03.2020

**For citation:** Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V. Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3752. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3752

рением и/или СД 2 типа, а также не полностью изучен патогенетический вклад инсулинорезистентности в ремоделирование миокарда у больных АГ, АГ и ожирением, АГ и ожирением с СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения.

Цель: оценить патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

### Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 320 больных АГ II-III стадий и хронической болезнью почек (ХБП) 1-3б стадий в возрасте 45-70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). Пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню “офисного” систолического АД (САД) и частоте сокращений сердца (ЧСС) в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СД 2 типа. 1 группа представлена 102 пациентами с АГ без ожирения и СД 2 типа, 2 — 90 пациентами с АГ и ожирением, 3 — 96 пациентами с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 — 32 пациентами с АГ и СД 2 типа без ожирения (табл. 1). Пациенты с СД 2 типа (3 и 4 группы) также были сопоставимы по длительности его течения и дозировкам сахароснижающих препаратов. 1 и 4 группы рассматривались как группы контроля. Критериями исключения из исследования являлись: неконтролируемая злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью <6 мес., гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1 типа, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, ХБП выше 3б стадии, зависимость от алкоголя, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Всем больным проводили клиническое обследование: анализ жалоб, данных анамнеза, факторов риска развития АГ, оценку общего состояния, “офисное” измерение АД, подсчет ЧСС, анализ антропометрических параметров: роста, веса, ИМТ, процента подкожного и висцерального жира методом биоимпедансометрии на аппарате Omron VF-508, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). О наличии

Таблица 1

## Клинико-демографические параметры включенных в исследование больных (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ + ожирение без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Количество больных, n	102	90	96	32
Мужчины/женщины, (%)	34,4/65,6	37,8/62,2	32,3/67,7	34,4/65,6
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,0]	62,0 [55,3; 65,8]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [60,0; 66,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7 <sup>*†</sup> [25,4; 28,7]	32,9 <sup>††</sup> [31,1; 36,0]	34,7 <sup>§§</sup> [32,5; 37,5]	27,2 [25,9; 28,5]
ОТ, см	94,0 <sup>*†</sup> [83,0; 100,0]	105,0 <sup>††</sup> [99,3; 111,8]	107,0 <sup>§§</sup> [102,0; 116,0]	93,5 [88,3; 99,3]
ОБ, см	102,0 <sup>*†</sup> [99,0; 105,0]	115,0 <sup>††</sup> [110,0; 125,0]	116,0 <sup>§§</sup> [108,0; 122,0]	103,5 [98,0; 105,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,91 [0,82; 0,96]	0,91 [0,85; 0,99]	0,94 [0,88; 1,00]	0,91 [0,87; 0,96]
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	51,2 <sup>*†§</sup>	73,7 <sup>**</sup>	86,3	71,9
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	61,0 <sup>*†§</sup>	100,0 <sup>††</sup>	100,0 <sup>§§</sup>	90,6
Подкожный жир, %	30,7 <sup>*†</sup> [26,0; 39,2]	45,1 <sup>††</sup> [39,3; 49,4]	44,7 <sup>§§</sup> [38,1; 50,0]	35,2 [27,0; 40,1]
Висцеральный жир, %	10,5 <sup>*†</sup> [8,0; 13,0]	14,0 <sup>††</sup> [11,0; 16,0]	14,0 <sup>§§</sup> [13,0; 17,0]	9,5 [8,0; 11,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	57,5 <sup>*†</sup>	100,0 <sup>††</sup>	100,0 <sup>§§</sup>	50,0
Курящие, %	21,6	21,1	20,8	21,9
Наличие ХБП, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0; 19,0]	12,0 [7,0; 20,0]	15,0 [9,5; 20,0]	12,0 [7,0; 20,0]
Длительность СД, лет	0 <sup>§</sup>	0 <sup>**††</sup>	7,0 [3,0; 10,0]	7,0 [4,5; 10,0]
САД "офисное", мм рт.ст.	160 [150; 170]	160 [150; 170]	159 [150; 170]	160 [150; 164]
ДАД "офисное", мм рт.ст.	100 <sup>§</sup> [91; 103]	100 <sup>**††</sup> [94; 108]	93 [90; 100]	90 [83; 100]
ПАД "офисное", мм рт.ст.	60 <sup>§</sup> [50; 70]	60 [55; 70]	62 [60; 77]	70 [60; 75]
ЧСС, уд./мин	70 [65; 75]	73 [64; 78]	70 [64; 76]	70 [65; 80]

**Примечание:** \* — достоверность различий между 1 и 2 группами, † — достоверность различий между 1 и 3 группами, § — достоверность различий между 1 и 4 группами, \*\* — достоверность различий между 2 и 3 группами, †† — достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ — достоверность различий между 3 и 4 группами.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

абдоминального ожирения судили по значениям соотношения ОТ/ОБ (ОТ/ОБ >0,9 условных единиц (у.е.) для мужчин и ОТ/ОБ >0,85 у.е. для женщин), а также по величине ОТ (ОТ ≥102 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин), о наличии висцерального ожирения — по величине висцерального жира ≥9% по данным биоимпедансометрии [4]. Анализировали структурные параметры сердца методом эхокардиографии с последующей оценкой геометрии ЛЖ — массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле ASE [5].

Для определения инсулинорезистентности измеряли концентрацию базального инсулина (методом иммуноферментного анализа с помощью наборов DRG, США на биохимическом анализаторе "Униплан", Россия), а также использовали косвенные методы, представляющие собой математические модели в виде различных индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [6]. Применяли расчетный индекс НОМА-IR, отношение триглицеридов (ТГ) к холестерину липопротеидов высокой

плотности (ХС ЛВП) и метаболический индекс (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного обменов. На основании полученных результатов определяли наличие инсулинорезистентности при значении индекса НОМА-IR >2 у.е., соотношения ТГ/ХС ЛВП >1,37 у.е. и МИ ≥7 у.е. [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ "Microsoft Excel 2010", "Statistica 10.0". Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля, соответственно, для качественных величин — частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при  $p < 0,05$ . При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса проводили последующие апостериорные срав-

нения по Бонферрони–Данну. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков использовали множественный регрессионный анализ. Объективность полученной регрессионной модели анализировали с помощью коэффициента множественной детерминации  $R^2$  и уровня статистической значимости. При изучении патогенетических особенностей АГ у больных с ожирением, СД 2 типа использовали пошаговый линейный дискриминантный анализ и канонический анализ.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008г), соглашении по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституции РФ, Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21 ноября 2011г.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Этическим комитетом — протокол одобрения № 192 — 2014 от 11.03.2014г. Письменное информированное согласие получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

### Результаты

Выявлены статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами: ИМТ был выше во 2 и 3 группах ( $p < 0,0001$ ).

ОТ и ОБ также были достоверно больше в группах больных с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами лиц с “изолированной” АГ и АГ + СД 2 типа без ожирения ( $p < 0,0001$ ). Отмечены более высокие значения соотношения ОТ/ОБ среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа, однако различия не достигли уровня достоверности.

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости лиц с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ, по показателю ОТ, а также по уровню висцерального жира во всех исследуемых группах. При этом процент больных с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении со 2, 3 и 4 группами. При оценке процента больных с абдоминальным ожирением по показателю ОТ отмечены достоверные различия между 1 и 2, 1 и 3 группами (табл. 1).

Обнаружены различия по уровню подкожного и висцерального жира: они были ниже в 1 и 4 группах в сравнении со 2 и 3 группами ( $p < 0,0001$  по обоим показателям). При этом не менее половины больных

во всех группах имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по ИМТ в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Отмечены статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню “офисного” диастолического АД (ДАД) —  $p < 0,0001$ : более низкие значения ДАД характерны для больных с СД 2 типа. В связи с этим выявлено закономерное увеличение “офисного” пульсового АД (ПАД) у лиц 3 и 4 групп в сравнении с 1 и 2 группами ( $p = 0,0009$  в обоих сравнениях).

Выявлены корреляции между ОТ и выраженностью висцерального жира ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), САД “офисное” ( $r = 0,13$ ,  $p < 0,05$ ), ПАД “офисное” ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией глюкозы в сыворотке крови ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), инсулина ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), индексами, характеризующими инсулинорезистентность: НОМА-IR ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ/ХС ЛВП ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ), МИ ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), структурными параметрами сердца: толщиной задней стенки ЛЖ — ТЗСЛЖ ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), межжелудочковой перегородки — МЖП ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), конечного систолического размера — КСР ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), конечного диастолического размера — КДР ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), с индексом массы миокарда ЛЖ — ИММЛЖ ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

При оценке структурных параметров сердца (табл. 2) ТЗСЛЖ была достоверно выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ, СД 2 типа без ожирения (1,10 [1,00; 1,15] vs 1,00 [1,00; 1,10] см, соответственно). Толщина МЖП и КДР были закономерно больше в 3 группе в сравнении с 1 (1,10 [1,00; 1,20] vs 1,0 [1,0; 1,05] см ( $p = 0,024$ ) и 5,1 [4,8; 5,3] vs 4,9 [4,6; 5,1] см ( $p = 0,015$ ), соответственно). Интегральный показатель, характеризующий структуру сердца — ИММЛЖ — увеличивался по мере присоединения ожирения и СД 2 типа и был статистически значимо выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц с “изолированной” АГ (107,5 [92,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] г/м<sup>2</sup>, соответственно). Определены достоверные корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ОТ ( $r = 0,56$ ) в 1 группе; между ИММЛЖ и ОТ ( $r = 0,50$ ), уровнем висцерального жира ( $r = 0,57$ ), глюкозы ( $r = 0,57$ ) в 4 группе пациентов.

Результаты регрессионного анализа среди пациентов с АГ и ожирением выявили закономерность между ИММЛЖ и ОТ (ИММЛЖ =  $-35,4 + 1,2 * ОТ$ ; скорректированный  $R^2 = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ); в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа — между ИММЛЖ и степенью выраженности ожирения (ИММЛЖ =  $77,3 - 7,2 * ИМТ + 2,2 * ОТ$ ; скорректированный  $R^2 = 0,77$ ,  $p = 0,041$ ; ИММЛЖ =  $114 + 1,78 * \text{висцеральное ожирение} + 0,22 * ИМТ$ ; скорректированный  $R^2 = 0,76$ ,  $p = 0,047$ ); в группе больных с АГ, СД 2 типа без ожирения — между ИММЛЖ и показателями углеводного и липидного

Таблица 2

## Структурные параметры сердца больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
ТЗСЛЖ, см	1,00 [1,00; 1,05]	1,10 <sup>††</sup> [1,00; 1,20]	1,10 <sup>§§</sup> [1,00; 1,15]	1,00 [1,00; 1,10]
МЖП, см	1,0 <sup>†</sup> [1,0; 1,05]	1,05 [1,00; 1,20]	1,10 [1,00; 1,20]	1,0 [1,0; 1,20]
КСР, см	3,3 [3,0; 3,6]	3,3 [3,0; 3,6]	3,4 [3,0; 3,7]	3,3 [3,0; 3,7]
КДР, см	4,9 <sup>†</sup> [4,6; 5,1]	5,0 [4,8; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]	4,9 [4,6; 5,4]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	96,0 <sup>†</sup> [85,1; 106,1]	98,6 [82,5; 118,5]	107,5 [92,5; 125,6]	101,4 [80,8; 122,5]
ОТС, %	0,42 [0,39; 0,45]	0,44 [0,40; 0,46]	0,43 [0,41; 0,46]	0,40 [0,38; 0,46]
ГЛЖ, %	21,5 <sup>*†§</sup>	53,3 <sup>**</sup>	86,5 <sup>§§</sup>	52,0

**Примечание:** \* — достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>†</sup> — достоверность различий между 1 и 3 группами, <sup>§</sup> — достоверность различий между 1 и 4 группами, \*\* — достоверность различий между 2 и 3 группами, <sup>††</sup> — достоверность различий между 2 и 4 группами, <sup>§§</sup> — достоверность различий между 3 и 4 группами.

**Сокращения:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КГ — концентрическая гипертрофия, КДР — конечный диастолический размер, КР — концентрическое ремоделирование, КСР — конечный систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Таблица 3

## Показатели инсулинорезистентности у больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Инсулин, мкМЕ/мл	9,8 <sup>*†</sup> [6,0; 12,5]	16,6 [12,6; 24,2]	16,8 [13,0; 24,0]	12,7 [8,6; 18,6]
НОМА-IR, у.е.	2,28 <sup>*†§</sup> [1,49; 3,14]	4,58 [2,80; 6,40]	5,30 [4,22; 7,47]	3,97 [2,45; 5,40]
ТГ/ХС ЛВП, у.е.	1,17 <sup>*†</sup> [0,75; 1,62]	1,50 [1,20; 1,91]	1,57 [1,32; 2,16]	1,30 [0,90; 1,78]
МИ, у.е.	8,72 <sup>*†</sup> [6,34; 9,97]	10,50 <sup>††</sup> [7,91; 13,52]	13,59 <sup>§§</sup> [10,36; 18,43]	9,24 [7,16; 13,85]

**Примечание:** \* — достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>†</sup> — достоверность различий между 1 и 3 группами, <sup>§</sup> — достоверность различий между 1 и 4 группами, \*\* — достоверность различий между 2 и 3 группами, <sup>††</sup> — достоверность различий между 2 и 4 группами, <sup>§§</sup> — достоверность различий между 3 и 4 группами.

**Сокращения:** МИ — метаболический индекс, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, у.е. — условные единицы, НОМА-IR — индекс НОМА.

обменов (ИММЛЖ=57,5+11,5\*глюкоза натошак-9,75\*ХС ЛВП+18,4\*ХС ЛПОНП; скорректированный R<sup>2</sup>=0,30, p<0,01).

Процент лиц с ГЛЖ достоверно выше во 2, 3 и 4 группах по сравнению с 1 группой — таблица 2, а также в 3 группе в сравнении со 2 и 4. Распределение групп по типам ремоделирования ЛЖ представлено на рисунке 1.

Уровень инсулина был статистически значимо ниже среди больных с “изолированной” АГ в сравнении с лицами с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (9,8 [6,0; 12,5] vs 16,6 [12,6; 24,2] и 16,8 [13,0; 24,0] мкМЕ/мл, соответственно) — таблица 3.

НОМА-IR и соотношение ТГ/ХС ЛВП были достоверно ниже среди больных “изолированной” АГ в сравнении с лицами 2, 3 и 4 групп (2,28 [1,49; 3,14] vs 4,58 [2,80; 6,40], 5,30 [4,22; 7,47] и 3,97 [2,45; 5,40] у.е. и 1,17 [0,75; 1,62] vs 1,50 [1,20; 1,91] и 1,57 [1,32; 2,16] у.е., соответственно) (табл. 3).

Величина МИ закономерно увеличивалась при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа, достигая достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, 3 и 4 группами (табл. 3).

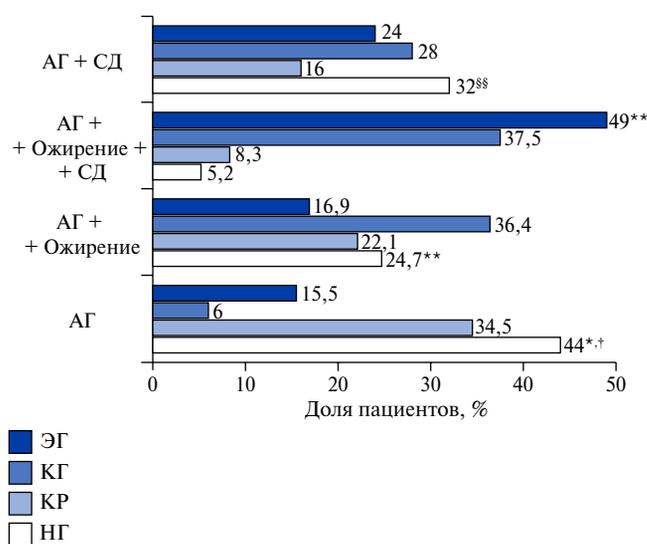
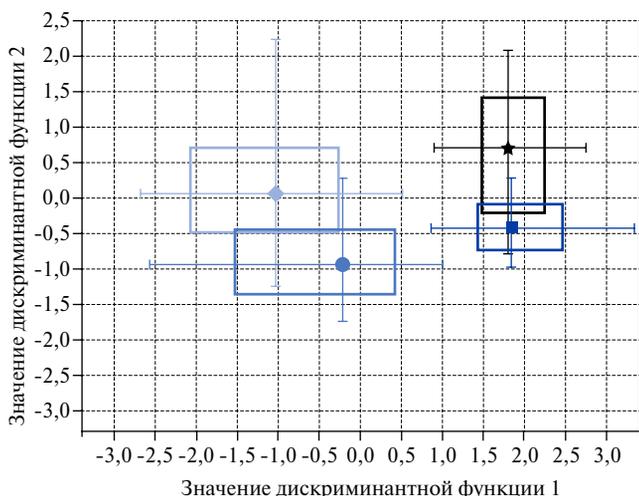


Рис. 1. Типы ремоделирования ЛЖ в изучаемых группах.

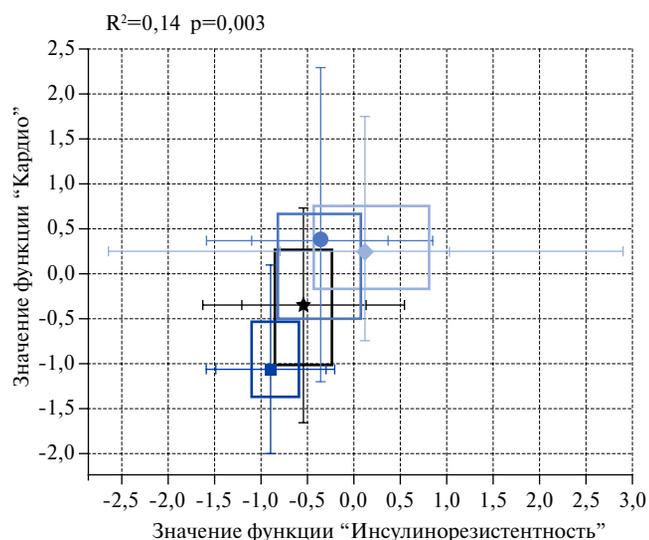
**Примечание:** \* — достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>†</sup> — достоверность различий между 1 и 3 группами, \*\* — достоверность различий между 2 и 3 группами, <sup>§§</sup> — достоверность различий между 3 и 4 группами.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, КГ — концентрическая гипертрофия, КР — концентрическое ремоделирование, НГ — нормальная геометрия, СД — сахарный диабет, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.



- “Изолированная” АГ
- АГ + Ожирение
- ◆ АГ + Ожирение + СД
- ★ АГ + СД

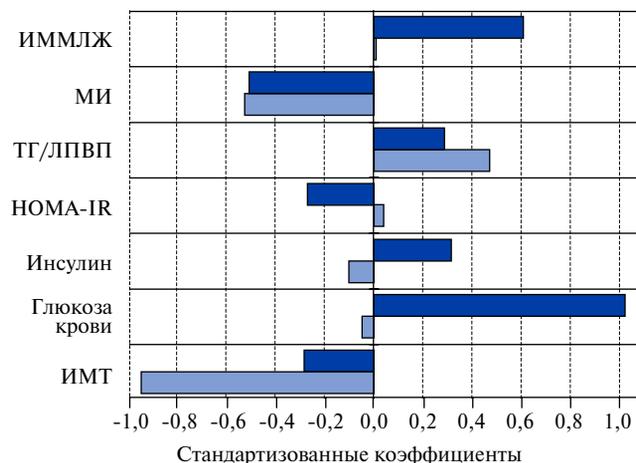
Рис. 2. Распределение исследуемых пациентов по значениям дискриминантных функций.



- “Изолированная” АГ
- АГ + Ожирение
- ◆ АГ + Ожирение + СД
- ★ АГ + СД

Рис. 4. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио”.

С целью выявления патогенетических особенностей АГ при ее сочетании с ожирением и СД 2 типа проводился пошаговый дискриминантный анализ. На рисунке 2 показано, что смещение групп с АГ и ожирением ± СД 2 типа в сторону отрицательных значений по 1 функции связано не только с ростом ИМТ — исходным критерием различий при формировании групп, но и возрастанием степени выраженности инсулинорезистентности. Таким образом, показано, что рост ИМТ у больных с АГ ± СД 2 типа



- Функция 1
- Функция 2

Рис. 3. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов.

**Сокращения:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МИ — метаболический индекс, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, НОМА-IR — индекс НОМА.

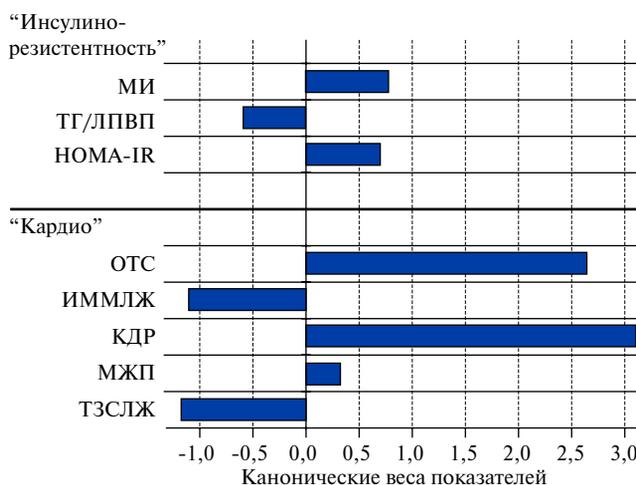


Рис. 5. Относительный вклад показателей, характеризующих инсулинорезистентность и структурные параметры сердца у пациентов исследуемых групп.

**Сокращения:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, МИ — метаболический индекс, ОТС — относительная толщина стенок, ТГ/ХС ЛВП — соотношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, НОМА-IR — индекс НОМА.

сопровождался увеличением МИ и соотношения ТГ/ЛВП.

При присоединении к АГ СД 2 типа независимо от наличия или отсутствия ожирения максимальный дискриминантный вклад вносят концентрация глюкозы сыворотки крови натощак и ИММЛЖ, несколько меньшее значение имеют МИ, уровень инсулина и соотношения ТГ/ЛВП (рис. 3). Таким образом, рост уровня гликемии сопряжен с утяжелением инсулинорезистентности и характеризуется

увеличением ИММЛЖ. В пространстве двух дискриминантных функций группы располагались в разных областях (рис. 2), что свидетельствует о существовании особых состояний системы, присущих только каждой из обсуждаемых групп.

Полученные данные позволяют предположить, что в изучаемых группах различия были наиболее выражены не только по метаболическому профилю, но и структурным параметрам сердца. Анализ в данной системе достаточно затруднителен, поэтому на следующем этапе изучали вклад инсулинорезистентности в формирование ремоделирования сердца в группах больных с АГ, АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио” получен набор канонических функций, размер эффекта которого ( $R^2$ ) = 0,14 при  $p=0,003$  (рис. 4).

Согласно структуре функции “Инсулинорезистентность” её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом МИ и НОМА-IR (рис. 5).

Согласно структуре функции “Кардио” наибольший вклад в ремоделирование миокарда ЛЖ оказывают КДР, ОТС ЛЖ, а также ТЗСЛЖ и ИММЛЖ (рис. 5).

Анализ распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций “Инсулинорезистентность” и “Кардио” (рис. 4) показывает, что повышение медианных значений функции “Инсулинорезистентность” во всех группах лиц сопряжено с ухудшением медианных значений функции “Кардио”. При этом наиболее неоднородной выборкой с высоким разбросом по крайним значениям были пациенты с АГ, ожирением и СД 2 типа, что вероятно связано с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

### Обсуждение

Статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами обусловлены дизайном исследования. С увеличением ИМТ закономерно возрастал процент подкожного и висцерального жира, соотношение ОТ и ОБ.

Практическая значимость выявления высокого процента больных с абдоминальным ожирением в группе больных с “изолированной” АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (с нормальной или избыточной массой тела) и висцерального ожирения в группах лиц с нормальным и избыточным ИМТ заключается в необходимости оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

Для больных с сочетанием АГ и СД 2 типа характерны достоверно более высокие цифры “офисного”

ПАД за счет снижения уровня “офисного” ДАД, что является признаком повышенной жесткости артериальной стенки и субклинического поражения органов-мишеней [7].

Наличие полученных в ходе исследования статистически значимых корреляционных взаимосвязей между ИМТ, ОТ, ОБ, соотношением ОТ/ОБ, уровнями подкожного и висцерального жира и структурными параметрами сердца подтверждает патогенетическую роль ожирения в прогрессировании поражения органов-мишеней. Следует отметить, что помимо общего тренда корреляционного анализа, выявлены особенности взаимосвязей в каждой из изучаемых групп, что свидетельствует о различной степени значимости звеньев патогенеза по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа.

Достоверно более высокий процент встречаемости ГЛЖ среди лиц с АГ и/или ожирением и СД 2 типа (21,5% в группе “изолированной” АГ; 53,3% — при сочетании АГ и ожирения; 52% — при сочетании АГ и СД 2 типа и 86,5% — при сочетании АГ, ожирения и СД 2 типа) связан с процессами ремоделирования ЛЖ вследствие негативного вклада как ожирения, так и СД 2 типа и максимально проявляющегося при их сочетании [8]. Результаты исследования согласуются с данными Mancusi C, et al. (2017), которые при проведении многомерного логистического анализа на выборке 8815 пациентов с АГ без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, разделенных по ИМТ, отметили, что ожирение было связано с более высокой распространенностью ГЛЖ в 6,9 раза (95% доверительный интервал 5,84-8,17,  $p=0,0001$ ), независимо от значимых ассоциаций с женским полом, возрастом, СД, “офисным” САД, антигипертензивным и антиагрегантным лечением [9]. Согласно обзору литературы Sakamoto M, et al. (2018) в основе нарушений структуры и функции сердца у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа лежат следующие механизмы: хроническое воспаление, окислительный стресс в сердце и кровеносных сосудах, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов, ГЛЖ и интерстициальному фиброзу [10]. Частота выявления нами КГ ЛЖ была статистически значимо выше уже при присоединении к АГ или ожирения, или СД 2 типа и сопоставима с группой, где АГ сочеталась и с ожирением, и СД 2 типа. Полученные результаты соотносятся с данными Orhan AL, et al. (2010), которые показали, что среди лиц с ожирением гипертрофия концентрического типа более распространена, чем эксцентрического типа [11].

Возможно, это связано с хронической перегрузкой левого предсердия из-за увеличения объема циркулирующей крови, вызванного ожирением и диастолической дисфункцией ЛЖ [11]. Однако в группе больных АГ с ожирением и СД 2 типа достоверно

чаще встречались пациенты с ЭГ ЛЖ, что свидетельствует о наиболее неблагоприятном варианте реконструкции ЛЖ и ассоциировано с перегрузкой не только давлением, но и объемом [12].

Таким образом, среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с АГ без ожирения и/или СД 2 типа встречаются наиболее неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ.

Внутриклеточные метаболические нарушения и повышенный окислительный стресс из-за гипергликемии, инсулинорезистентности и хронического воспаления являются патогенетическими механизмами, вовлеченными в развитие ремоделирования ЛЖ, вызванного СД 2 типа [10, 13]. Эти механизмы приводят к структурным изменениям в сердце, таким как ГЛЖ и интерстициальный фиброз вследствие чего в последующем развивается сердечная недостаточность.

Полученные в ходе нашего исследования результаты регрессионного анализа с построением уравнений регрессии подтверждают вклад указанных патогенетических звеньев в ремоделирование ЛЖ.

При присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа уровень инсулина статистически значимо возрастал в сравнении с лицами с “изолированной” АГ параллельно с индексами, характеризующими степень выраженности инсулинорезистентности. Полученные результаты согласуются с данными Seravalle G, et al. (2016) [14].

Таким образом, развитие инсулинорезистентности приводит к целому ряду негативных патофизиологических процессов, способных инициировать

механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая сердце, вызывая в них структурно-функциональные нарушения и повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [15].

Канонический анализ определил вклад синдрома инсулинорезистентности в прогрессирование структурных изменений сердца в группах лиц с “изолированной” АГ, АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа. Отмечено, что наибольшее значение функция “Инсулинорезистентность” играет в группе больных с СД 2 типа. При этом среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группой лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения снижение функции “Кардио” было статистически более значимым, что указывает на дополнительный вклад ожирения в патогенез поражения сердечно-сосудистой системы. Неоднородность выборки пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа с высоким разбросом по крайним значениям была, вероятно, связана с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

### Заключение

Таким образом, полученные данные показывают особенности геометрии ЛЖ при присоединении к “изолированной” АГ ожирения и/или СД 2 типа, а также определяют патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41. doi:10.1001/jama.294.3.334.
2. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021.
3. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2018;23(4):32-6. (In Russ.) Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
4. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. National clinical recommendations “Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases.” St. Petersburg, 2017:1-164. (In Russ.) Шлякто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО и др. Национальные клинические рекомендации “Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний”. Санкт-Петербург, 2017:1-164.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
6. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *RPhC*. 2014;10(3):264-74. (In Russ.) Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *РФК*. 2014;10(3):264-74. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, et al. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic study. *J Hypertens*. 2014;32:16-25. doi:10.1097/HJH.0b013e328364fb58.
9. Mancusi C, Gerds E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in the hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2017;244:260-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.045.
10. Sakamoto M, Matsutani D, Kayama Y. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2018;10(11):799-805. doi:10.14740/jocmr3584w.
11. Orhan AL, Uslu N, Dayi SU, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography*. 2010;27(3):236-43. doi:10.1111/j.1540-8175.2009.01024.x.
12. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(8):543-51. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012.
13. Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, et al. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):78. doi:10.1186/s12933-017-0557-z.
14. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:175-9. doi:10.1007/s40292-016-0137-4.
15. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:921-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027.

## Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения

Ахтереев Р. Н.<sup>1</sup>, Галявич А. С.<sup>2</sup>, Балеева Л. В.<sup>2</sup>, Галеева З. М.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от сопутствующего сахарного диабета (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** В исследование было включено 295 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет. Всем пациентам была проведена коронарная ангиография с последующим плановым стентированием. Клинические исходы оценивались в среднем через 44 мес. амбулаторного наблюдения. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 214 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с АГ; 2 группа — 81 пациент с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа.

**Результаты.** В группе пациентов без СД 2 типа за время наблюдения стенокардия напряжения III ФК сохранилась у 92 пациентов (43%). Снижение систолического артериального давления (АД) (САД) и диастолического АД (ДАД) в этой подгруппе составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ), при этом 35 пациентов (38%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ). В группе пациентов с СД 2 типа стенокардия напряжения III ФК сохранилась у 60 пациентов (74,1%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 19 и 12 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Число случаев ИМ в данной подгруппе пациентов составило 58 (96,7%).

**Заключение.** У стентированных пациентов с ИБС с АГ и СД 2 типа с сохранившейся стенокардией напряжения III ФК возникает больше ИМ, чем в аналогичной по выраженности стенокардии группе пациентов без СД 2 типа. Этот факт может говорить о большей значимости СД 2 типа в возникновении ИМ, несмотря на равное снижение систолического АД у пациентов без и с СД 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет, систолическое артериальное давление, стенокардия напряжения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Казань; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Ахтереев Р. Н. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1904-8632, Галявич А. С.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agalyavich@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс.

**Рукопись получена** 21.03.2020

**Рецензия получена** 08.04.2020

**Принята к публикации** 13.04.2020



**Для цитирования:** Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3800. doi:10.15829/1560-4071-2020-3800

## Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina

Akhtereyev R. N.<sup>1</sup>, Galyavich A. S.<sup>2</sup>, Baleeva L. V.<sup>2</sup>, Galeeva Z. M.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the outcomes in hypertensive (HTN) patients receiving a stent for class III angina, depending on concomitant type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** The study included 295 patients aged 45 to 75 years. All patients underwent coronary angiography followed by elective stenting. Clinical outcomes were evaluated after outpatient follow-up (average 44 months). Patients were divided into two groups: group 1 — 214 patients with coronary artery disease (CAD) in combination with HTN; group 2 — 81 patients with CAD in combination with HTN and T2D.

**Results.** In the group of patients without T2D, during the follow-up period, class III angina was observed in 92 patients (43%). The decrease in systolic blood pressure (BP) (SBP) and diastolic BP (DBP) in this subgroup was 18 and 14 mm Hg, respectively ( $p < 0,001$ ); 35 patients (38%) had myocardial infarction (MI). In the group of patients with T2D, class III angina was recorded in 60 patients (74,1%). The decrease in SBP and DBP in this subgroup was 19 and 12 mm Hg, respectively ( $p < 0,001$ ). There were 58 cases of MI in this subgroup (96,7%).

**Conclusion.** After stent insertion, patients with CAD, HTN and T2D still reporting class III angina were more likely to have MI than patients without T2D. This indicates a greater contribution of T2D to MI development, despite an equal decrease of SBP in patients with/without T2D.

**Key words:** hypertension, myocardial infarction, diabetes, systolic blood pressure, angina of effort.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Akhtereyev R. N. ORCID: 0000-0002-1904-8632, Galyavich A. S.\* ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695.

**Received:** 21.03.2020 **Revision Received:** 08.04.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Akhtereyev R. N., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3800. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3800

Известно, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертонией (АГ) значительно ухудшает прогноз пациентов [1]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [2]. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с СД 2 типа существенно ухудшает прогноз пациентов. В связи с этим пациенты с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся к группе очень высокого риска [3].

Наличие выраженной стенокардии требует принятия мер для улучшения качества жизни за счет снижения ишемии миокарда. В этом отношении наряду с лекарственным лечением эффективно применяется реваскуляризация коронарных артерий. Тем не менее, сохранение или возникновение стенокардии после стентирования коронарных артерий встречается у 20–40% пациентов [4]. Данных о сохранившейся стенокардии у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ после проведенного стентирования коронарных артерий и исходах в отдаленном периоде наблюдения весьма незначительно [5].

Целью нашего исследования было изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) пациентов с АГ в зависимости от сопутствующего СД 2 типа.

### Материал и методы

В исследование было включено 295 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст  $61,35 \pm 8,2$  лет). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на включение в исследование. Критериями включения в исследование были: возраст до 75 лет, стабильная стенокардия напряжения III ФК (по классификации Канадской кардиоваскулярной ассоциации 1976г), АГ с уровнями артериального давления (АД) не более 180/110 мм рт.ст., синусовый ритм на электрокардиограмме (ЭКГ). Критериями исключения из исследования были: возраст пациентов старше 75 лет, отказ пациентов подписать информированное согласие на участие в исследовании, хроническая сердечная недостаточность 2 стадии и более, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, выраженная почечная недостаточность (креатинин плазмы крови  $>160$  мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в  $\geq 3$  раза), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады, брадикардия  $\leq 50$  уд./мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации, алкоголизм, наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем пациентам проводилось обследование: общий анализ крови, показатели липидного профиля, определение уровней креатинина, глюкозы, калия плазмы крови, ЭКГ, эхокардиография, коронарная ангиография. Всем пациентам было проведено стентирование коронарных артерий с последующим назначением двойной антиагрегантной терапии и статинов. Общепринятая антигипертензивная терапия подбиралась с учетом индивидуального ответа пациентов и продолжалась в амбулаторных условиях при хорошей переносимости.

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 214 пациентов с ИБС в сочетании с АГ; 2 группа — 81 пациент с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа.

Клиническая динамика течения стенокардии напряжения оценивалась методом расспроса пациентов. Оценка показателей АД основывалась на данных самоконтроля пациентов. Динамика функционального класса стенокардии и степени снижения АД оценивались в среднем через 44 мес. после выписки из стационара методом телефонного опроса.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась в среде операционной системы Windows XP с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое (стандартное) отклонение ( $\sigma$ ) в виде выражения формата  $M \pm \sigma$ . Для описания выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального, использовали медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили ( $Q_1$  и  $Q_3$ ) в формате Me [ $Q_1; Q_3$ ]. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U критерию Манна-Уитни, а качественных показателей по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Для описания качественных признаков рассчитывались относительные частоты и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для определения связи между лабораторными и инструментальными показателями использовался метод корреляционного анализа для непараметрических критериев — критерий Спирмена. Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический критерий Вилкоксона.

### Результаты

Данные по лабораторным показателям обследованных пациентов приведены в таблице 1. Значимые отличия по лабораторным показателям были выявлены по уровню холестерина липопротеидов высокой плотности (которые были выше на 1,9% в группе пациентов без СД 2 типа) и креатинина плазмы крови

Таблица 1

## Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа I, n=214	Группа II, n=81	P
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	
Возраст, лет	61,00 [56,00;68,00]	62,00 [57,00;66,00]	0,36
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,70 [4,30;5,00]	4,70 [4,40;5,00]	0,73
ОХ, ммоль/л	5,32 [4,32;6,21]	5,38 [4,64;6,12]	0,70
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04 [0,89;1,25]	1,02 [0,84;1,16]	0,047
ХС ЛНП, ммоль/л	3,20 [2,47;4,10]	3,15 [2,50;4,04]	0,94
Креатинин, мкмоль/л	98,00 [87,10;109,00]	91,20 [83,30;107,90]	0,026
Глюкоза крови, ммоль/л	5,51 [5,20;5,97]	7,89 [6,55;10,09]	<0,001
Число лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	6,50 [5,65;7,60]	6,79 [5,70;8,35]	0,15

Примечания: ОХ — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

## Изменение функциональных классов стенокардии и уровней АД у пациентов без СД 2 типа в начале и в конце исследования

ФК стенокардии и осложнения	Число пациентов	$\Delta$ САД, мм рт.ст.	$\Delta$ ДАД, мм рт.ст.
III ФК→III ФК	92	18*	14
ИМ	35		
ОНМК	0		
III ФК→IV ФК	122	10*	18
ИМ	110		
ОНМК	10		

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ,  $\Delta$  — разница между показателями давления в начале и в конце исследования.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

(которые были выше на 6,9% в группе пациентов без СД 2 типа).

В группе пациентов без СД 2 типа за время наблюдения III ФК стенокардии напряжения сохранился у 92 пациентов (43%). Снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в этой подгруппе составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ), при этом 35 пациентов (38%) перенесли ИМ (табл. 2). В группе пациентов с СД 2 типа III ФК стенокардии сохранился у 60 пациентов (74,1%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 19 и 12 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Число случаев ИМ в данной подгруппе пациентов составило 58 (96,7%) (табл. 3).

У 122 пациентов без СД (57%) произошло увеличение выраженности стенокардии из III ФК в IV ФК. Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 10 и 18 мм рт.ст., соответственно, за время наблюдения было зарегистрировано 110 случаев ИМ (90,2%) и 10 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (табл. 2). В группе пациентов с СД 2 типа увеличение выраженности стенокардии из III

Таблица 3

## Изменение ФК стенокардии и уровней АД у пациентов с СД 2 типа в начале и в конце исследования

ФК стенокардии и осложнения	Число пациентов	$\Delta$ САД, мм рт.ст.	$\Delta$ ДАД, мм рт.ст.
III ФК→III ФК	60	19*	12*
ИМ	58		
ОНМК	0		
III ФК→IV ФК	21	18*	7
ИМ	17		
ОНМК	4		

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ,  $\Delta$  — разница между показателями давления в начале и в конце исследования.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

ФК в IV ФК было отмечено в 21 случае (26%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 18 и 7 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,05$ ), за время наблюдения было зарегистрировано 17 случаев ИМ (80,9%) и 4 случая ОНМК (табл. 3).

## Обсуждение

Эпидемиологические данные говорят о том, что АГ и СД 2 типа часто сочетаются. В патофизиологии СД 2 типа и АГ имеется много общего, ведущего к взаимному увеличению риска сердечно-сосудистых событий, несмотря на адекватный гликемический контроль и контроль АД. Так, в одном из крупных исследований было проведено наблюдение в течение 12,7 лет за 99720 гипертензивными пациентами, включая 7480 пациентов с СД 2 типа, и 244816 нормотензивными лицами. За период наблюдения было зарегистрировано 14050 случаев смерти, при этом смертность среди пациентов с СД 2 типа была выше, чем среди гипертензивных пациентов без СД: общая смертность 14,05% vs 7,43%, сердечно-сосудистая смертность 1,28% vs 0,7% [6].

Другим неблагоприятным сочетанием является СД 2 типа и ИБС. Данные, полученные на основании компьютерной томографии коронарных артерий, показали, что у пациентов с СД 2 больше выраженность поражения коронарных артерий как в отношении степени, так и в отношении распространенности процесса атеросклероза [7].

Высказывается несколько предположений в отношении механизмов прогрессирования атеросклероза при наличии СД 2 типа. Различные фазы атеросклеротического поражения коронарных артерий регулируются различными механизмами и СД ускоряет возникновение сердечно-сосудистых событий за счет ускорения атеросклеротического процесса, т.к. многие индуцируемые глюкозой сигнальные механизмы опосредуются активными липидами. Активация рецепторов окончательных продуктов гликации рассматривается как медиатор атерогенеза. Имеет значение и воспаление, в котором принимают участие как высокие уровни глюкозы, так и модифицированные частицы липопротеинов или насыщенных жирных кислот [8].

Значение стентирования коронарных артерий в уменьшении симптомов стенокардии при соответствующем оптимальном медикаментозном лечении остается противоречивым [9]. В широко обсуждаемом исследовании ORBITA [10] польза стентирования коронарных артерий в сравнении с плацебо осталась неизвестной, однако это исследование критикуется из-за его методологических ограничений [11]. Одним из возможных механизмов сохранения стенокардии после стентирования коронарных артерий, по мнению исследователей, является микроваскулярная стенокардия [10], которая присутствует в том числе и при СД 2 типа. Установка стента может вызывать или усиливать коронарную микроваскулярную дисфункцию, увеличивая склонность эпикардиальных артерий к вазоспазму. По мнению авторов эти механизмы в сочетании могут быть причинами стено-

кардии после стентирования почти у половины пациентов [4].

Клинические исходы и степень выраженности стенокардии через 1, 6 и 12 мес. после стентирования коронарных артерий были представлены в регистре США, включившем 10 центров [5]. Среди 1080 пациентов у 34% был СД 2 типа. Степень выраженности стенокардии была одинаковой среди пациентов с СД 2 типа и без такового. Пациенты с СД 2 типа в дополнение к бета-блокаторам получали антагонисты кальция и пролонгированные нитраты. При многофакторном анализе выяснилось, что через 1 год риск стенокардии был одинаковым у пациентов с СД 2 типа и без СД (относительный риск 1,04; 0,80-1,36). Авторы пришли к заключению, что у пациентов с ИБС и СД 2 типа степень выраженности стенокардии такая же, как у пациентов без СД. Эти данные противоречат общепринятому утверждению о том, что у пациентов с СД 2 типа проявления стенокардии менее выражены из-за наличия безболевой ишемии миокарда.

**Ограничения исследования:** малое число включенных в исследование пациентов, особенно в группе пациентов с СД 2 типа; применение телефонного метода опроса пациентов.

### Заключение

У пациентов с ИБС с АГ и СД 2 типа, несмотря на сохранение ФК III стенокардии напряжения после проведенного стентирования коронарных артерий, за время наблюдения произошло большее число ИМ, чем в аналогичной группе пациентов без СД 2 типа. Этот факт может говорить о большей значимости СД 2 типа в возникновении ИМ, несмотря на равное снижение САД у пациентов без СД 2 типа и с его наличием.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
- Das S, Everett B, Birtcher K, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JACC*. 2018;24:3200-23. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.020.
- Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Crea F, Merz C, Beltrame J, et al. On behalf of the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:2455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehy857.
- Grodzinsky A, Kosiborod M, Tang T, et al. Residual Angina After Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003553. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003553.
- Safar M, Gnakanéné J-B, Bahous S, et al. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2017;69:1029-35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
- Rana J, Dunning A, Achenbach S, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation N For Clinical Outcomes): an international multicenter registry. *Diabetes Care*. 2012;35:1787-94. doi:10.2337/dc11-2403.
- La Sala L, Praticchizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2S):15-24. doi:10.1177/2047487319878373.
- Stone G, Hochman J, Williams D, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischaemia: the case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:81-99. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.056.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. ORBITA Investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Chaitman B, Mori Brooks M, Fox K, Luscher T. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J*. 2018;39:963-5. doi:10.1093/eurheartj/ehx796.

## Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов

Недогода С. В.<sup>1</sup>, Сабанов А. В.<sup>1</sup>, Бычкова О. И.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить представление врачей первичного звена и пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с различной степенью приверженности лечению о факторах, препятствующих эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) в амбулаторных условиях.

**Материал и методы.** Анкетировались врачи первичного звена и пациенты с АГ, наблюдавшиеся амбулаторно. Анкеты для врачей и пациентов включали информационную часть и опросник с перечнем возможных факторов, препятствующих соблюдению пациентами предписанного лечения. Оценка проводилась с помощью визуально-аналоговых шкал. Также анкета пациентов включала вопросы об АГТ и шкалу Мориски-Грина 8 для определения степени приверженности. Расчет показателей осуществлялся с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты.** В опросе участвовали 298 врачей и 517 пациентов. Среди пациентов ~1% имели высокую степень приверженности, 34% — среднюю, 65% — низкую. Во всех группах АГТ значимо не различалась и характеризовалась низкой частотой назначения фиксированных комбинаций (27,1%). Ранжирование показателей балльной оценки значимости факторов, препятствующих эффективной АГТ, продемонстрировало, что, по мнению врачей, наиболее существенными и равнозначными являются экономические аспекты лечения  $7,9 \pm 2,1$  (95% ДИ: 7,51-8,38), необходимость коррекции пациентами образа жизни  $7,9 \pm 2,4$  (95% ДИ: 7,37-8,38) и, в несколько меньшей степени, наличие у пациентов психологических проблем  $6,8 \pm 2,2$  (95% ДИ: 5,43-6,43). Экономические аспекты лечения и необходимость коррекции образа жизни также получили максимальную оценку в группах пациентов с высокой ( $8,8 \pm 1,8$  (95% ДИ: 7,23-10,37) и  $8,4 \pm 1,7$  (95% ДИ: 6,93-9,87), соответственно) и низкой (95% ДИ:  $6,4 \pm 3,0$  (5,65-7,07) и  $6,2 \pm 2,8$  (95% ДИ: 5,5-6,82), соответственно) приверженностью. Для пациентов со средней приверженностью наиболее существенными и практически равнозначными являлись необходимость коррекции образа жизни  $5,6 \pm 3,3$  (95% ДИ: 4,53-6,71), необходимость регулярного посещения врача  $5,6 \pm 3,1$  (95% ДИ: 4,53-6,58) и необходимость самоконтроля при лечении  $5,6 \pm 2,8$  (95% ДИ: 4,63-6,48).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют формировать предварительное суждение о предполагаемом уровне приверженности больных с АГ, а, следовательно, направлять больше усилий на работу с пациентами с низким уровнем приверженности, тем самым повышая эффективность АГТ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, приверженность лечению, анкетирование, экономические аспекты терапии.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; <sup>2</sup>Военно-медицинская служба УФСБ России по Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Сабанов А. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0003-4170-1332, Бычкова О. И. — к.м.н. подполковник медицинской службы, начальник военно-медицинской службы УФСБ России по Волгоградской области, ORCID: 0000-0002-7075-1235.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

MMAS-8 — 8-item Morisky Medication Adherence Scale (шкала Мориски-Грина 8), АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговые шкалы, ДИ — доверительный интервал, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ФК — фиксированная комбинация.

Рукопись получена 04.03.2020

Рецензия получена 26.03.2020

Принята к публикации 13.04.2020



**Для цитирования:** Недогода С. В., Сабанов А. В., Бычкова О. И. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3776.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3776

## Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients

Nedogoda S. V.<sup>1</sup>, Sabanov A. V.<sup>1</sup>, Bychkova O. I.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the opinion of primary care physicians and hypertensive (HTN) outpatients with different compliance rate on factors preventing effective antihypertensive therapy (AHT).

**Material and methods.** Primary care physicians and HTN outpatients were questioned. Questionnaires for physicians and patients included informative and survey parts, with a list of possible factors aggravated adherence to treatment. The assessment was carried out using visual analogue scale. The patient questionnaire also included questions about AHT and the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). The calculation was carried out with a 95% confidence interval (CI).

**Results.** The survey involved 298 physicians and 517 patients. Among patients, about 1% had a high compliance rate, 34% — moderate, 65% — low. In all groups, AHT did not significantly differ and was characterized by a low frequency of prescribing fixed-dose combinations (27,1%). According to physicians, the most significant and equivalent

are the economic aspects of treatment —  $7,9 \pm 2,1$  (95% CI: 7,51-8,38), the need for lifestyle change —  $7,9 \pm 2,4$  (95% CI: 7,37-8,38) and, to a slightly lesser extent, psychological aspects  $6,8 \pm 2,2$  (95% CI: 5,43-6,43). The economic aspects of treatment and need for lifestyle change were also most significant factors according to patients with high ( $8,8 \pm 1,8$  (95% CI: 7,23-10,37) and  $8,4 \pm 1,7$  (95% CI: 6,93-9,87), respectively) and low (95% CI:  $6,4 \pm 3,0$  (5,65-7,07) and  $6,2 \pm 2,8$  (95% CI: 5,5-6,82) respectively) compliance rates. For patients with moderate compliance rate, the most significant and almost equivalent factors were the need for lifestyle change —  $5,6 \pm 3,3$  (95% CI: 4,53-6,71), the need for regular visits —  $5,6 \pm 3,1$  (95% CI: 4,53-6,58) and the need for self-management —  $5,6 \pm 2,8$  (95% CI: 4,63-6,48).

**Conclusion.** The results obtained make it possible to forecast the compliance rate of patients with HTN, and, therefore, direct more efforts to those with a low rate, thereby increasing the effectiveness of AHT.

**Key words:** hypertension, antihypertensive therapy, adherence to treatment, questionnaire, economic aspects of therapy.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd; <sup>2</sup>Military Medical Service of Volgograd Region Federal Security Service, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V.\* ORCID: 0000-0001-5981-1754, Sabanov A. V. ORCID: 0000-0003-4170-1332, Bychkova O. I. ORCID: 0000-0002-7075-1235.

**Received:** 04.03.2020 **Revision Received:** 26.03.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Nedogoda S. V., Sabanov A. V., Bychkova O. I. Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3776. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3776

Непрерывным условием снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза при артериальной гипертензии (АГ) является достижение целевого уровня артериального давления (АД) [1]. Однако в реальной клинической практике только около трети пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), достигают уровня АД <140/90 мм рт.ст., а чуть более 10% — <130/80 мм рт.ст. [2]. Отсутствие адекватного контроля АД может быть обусловлено врачебным влиянием (нерациональный выбор антигипертензивных препаратов (АГП), их недостаточная доза, низкая частота использования фиксированных комбинаций (ФК) и т.д.), а также факторами, связанными с пациентами. Прежде всего, — это низкий уровень приверженности лечению, выражающийся в несоблюдении или неполном соблюдении пациентами назначенной АГТ, на что, в свою очередь, оказывают влияние различные аспекты фармакотерапии и особенности самих пациентов [3]. Настоящее исследование было посвящено изучению и оценке этих факторов.

Цель: изучить представление врачей первичного звена и пациентов с АГ с различной степенью приверженности лечению о факторах, препятствующих эффективной АГТ в условиях амбулаторной практики.

### Материал и методы

Выполнено многоцентровое (в 18 поликлиниках г. Волгограда и г. Волжского) открытое обсервационное исследование. Проводилось добровольное, анонимное анкетирование врачей-терапевтов и кардиологов первичного звена, а также пациентов с АГ, которые наблюдались амбулаторно. Заполнение анкет врачами осуществлялось самостоятельно. Анкетирование пациентов осуществлялось врачами и проводилось в тех же лечебных учреждениях после получения информированного согласия. Основу анкет составляли вопросы, аналогичные тем, которые использовались в протоколах ранее проведенных исследований [4] и они прошли экспертизу психологов и социологов. Анкета для врачей состояла из двух разделов. Первый носил информационный характер и состоял из вопросов о демографических данных (поле и возрасте), стаже работы по специальности. Во втором разделе был предложен перечень возможных факто-

ров, препятствующих соблюдению пациентами предписанного лечения. Респондентам предлагалось определить степень значимости каждого из них (мнение врача). Оценка этих факторов осуществлялась с помощью визуально-аналоговых шкал (ВАШ), в которых 0 принимался за минимальное, а 10 — за максимальное значение. Содержание этого раздела соответствовало аналогичному разделу анкеты для пациентов. Анкета для пациентов с АГ состояла из трех разделов. В первом были вопросы о социально-демографических данных (поле, возрасте, образовании, семейном положении, социальном статусе (работающий, пенсионер, работающий пенсионер, безработный или иное), материальном положении (субъективно оцененном самим пациентом), о наличии инвалидности, а также вопросы о характере АГТ (количестве принимаемых ежедневно АГП и входящих в них компонентов). Эти вопросы при необходимости уточнялись врачами, проводящими анкетирование. Второй раздел представлял шкалу Мориски-Грина 8 (ММАС-8) [5, 6], необходимую для определения степени приверженности предписанному лечению. Оценка результатов этого теста осуществлялась следующим образом. По 1 баллу начислялось за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день. За положительный ответ на этот вопрос начислялся 1 балл. В вопросе о сложности вспомнить о необходимости ежедневного приема всех назначенных лекарств с ранжированными ответами только за ответ “никогда” начисляется 1 балл. Высоко приверженными считались пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными — получившие 6–7 баллов, и плохо приверженными — те, кто набрал 5 и менее баллов. В третьем разделе анкеты предлагалось оценить значимость факторов, которые, по мнению пациентов, препятствуют соблюдению предписанного лечения (мнение пациента). Оценка осуществлялась с помощью ВАШ, в которых 0 принимался за минимальное, а 10 — за максимальное значение. Этот раздел анкеты для пациентов соответствовал по содержанию второму разделу анкеты для врачей и предназначался для определения степени совпадения мнений врачей и пациентов в отношении основных проблем лечения АГ. Критериями включения являлись: подписание пациентом информирован-

Таблица 1

**Данные пациентов в изучаемой популяции в целом и в подгруппах с различной степенью приверженности назначенному лечению**

Показатели	Значения в изучаемой популяции в целом	Значения в подгруппах с различной степенью приверженности по MMAS-8*								
		Высокая, 8 баллов			Средняя, 6-7 баллов			Низкая, 0-5 баллов		
Доля в изучаемой популяции, % (n)	100 (517)	1 (5)			34 (181)			65 (331)		
<b>Демографические данные</b>										
Мужчины/женщины, % (n)	34/66 (176/341)	40/60 (2/3)			27,6/72,4 (50/131)			36,0/64,0 (119/221)		
Возраст, годы (M±σ)	61,8±12,3	60,4±11,3			63,4±13,4			61,1±11,8		
<b>Социальные данные</b>										
Высшее, % (n)	39,8 (206)	40 (2)			38,9 (70)			1,5 (5)		
Среднее профессиональное, % (n)	59,2 (306)	60 (3)			61,1 (111)			58,2 (193)		
Основное общее, % (n)	0,97 (5)	-			-			40,3 (133)		
<b>Семейное положение</b>										
В браке, % (n)	67,0 (346)	100 (5)			69,4 (126)			65,8 (218)		
Разведен, % (n)	9,7 (50)	-			5,6 (10)			10,4 (34)		
Вдов, % (n)	8,7 (45)	-			19,4 (35)			11,9 (39)		
Холост, % (n)	14,6 (76)	-			5,6 (10)			11,9 (39)		
<b>Социальный статус</b>										
Работающий, % (n)	32 (165)	40 (2)			30,6 (55)			32,8 (109)		
Неработающий пенсионер, % (n)	47,6 (246)	40 (2)			52,8 (96)			44,8 (148)		
Работающий пенсионер, % (n)	20,4 (106)	20 (1)			16,6 (30)			22,4 (74)		
<b>Инвалидность</b>										
Наличие инвалидности, % (n)	17,4 (90)	-			11,1 (20)			21,2 (70)		
Группа инвалидности, % (n)	I II III - 14,5 2,9 (75) (15)	I II III - - -	I II III - - -	I II III - 100 (20)	I II III - 78,6 (55)	I II III - 21,4 (15)				
<b>Материальное положение**</b>										
Выше среднего, % (n)	0,97 (5)	-			2,8 (5)			-		
Среднее, % (n)	84,5 (437)	100 (5)			91,7 (166)			80,6 (267)		
Ниже среднего, % (n)	14,6 (75)	-			5,6 (10)			19,3 (64)		
<b>Количество компонентов антигипертензивной терапии</b>										
В среднем (M±σ)	2,9±1,1	2,0±1,4			2,6±0,9			2,6±1,0		
Один компонент, % (n)	9,7 (50)	0			8,3 (15)			10,6 (35)		
Два компонента, % (n)	38,1 (197)	60 (3)			36,0 (65)			38,0 (126)		
Три компонента, % (n)	35,0 (181)	40 (2)			39,2 (71)			31,7 (105)		
Четыре и более компонента, % (n)	17,2 (89)	0			16,7 (30)			19,6 (65)		
<b>Частота назначения фиксированных комбинаций</b>										
Назначений в группе, % (n)	27,1 (140)	40 (2)			28,7 (52)			26,0 (86)		

**Примечание:** \* — MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale) — шкала Мориски-Грина 8, \*\* — субъективное мнение пациента о своем материальном благосостоянии.

ного согласия, возраст >18 лет, верифицированный диагноз “Артериальная гипертензия” и прием АГП. Критериями, исключения были отсутствие информированного согласия, возраст <18 лет, госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием за прошедшие 3 мес. (включая реваскуляризацию), тяжелое течение и/или выраженная декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, печеночной недостаточности, когнитивные нарушения, симптоматическая гиперурикемия/подагра, беременность, период грудного вскармливания. Анализировались данные пациентов в изучаемой популяции в целом и в подгруппах с раз-

личным уровнем приверженности назначенному лечению. Использовались методы описательной статистики: долевое представление (%), средние (M), среднееквадратическое (стандартное) отклонение (σ). Расчет показателей осуществлялся с 95% доверительным интервалом (ДИ). Оценка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака для оценки статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента для не связанных совокупностей. В случае отличия от нормального распределения признака использовался непараметрический U-критерий

Таблица 2

## Шкала Мориски-Грина (MMAS-8). Результаты опроса пациентов

Вопросы, предполагающие дискретные ответы		
Вопросы	Ответы, %	
	Да	Нет
Не забываете ли вы иногда принимать Ваши лекарства от давления?	31,1	68,9
За прошедшие 2 недели, был ли день, когда Вы забывали принимать Ваши лекарства от давления?	33	67
Вы когда-нибудь сокращали или прекращали прием лекарства от давления без уведомления врача по причине того, что чувствовали себя хуже, чем до приема лекарства?	37,9	62,1
Бывает ли, что Вы забываете принимать Ваши лекарства, находясь в пути или вне дома?	36,9	63,1
Принимали ли Вы Ваши лекарства от давления вчера?	93,2	6,8
Прекращаете ли Вы прием лекарств, когда чувствуете, что Ваше давление под контролем?	46,6	53,4
Вы когда-нибудь чувствовали неудобство от того, что приходится придерживаться схемы лечения Вашего высокого давления?	44,7	55,3
Вопрос, предполагающий выбор одного из вариантов		
Как часто Вам бывает сложно вспомнить, что нужно принять лекарства от Вашего высокого давления? (Выберите один вариант)		
Никогда	49,5	
Практически никогда	26,2	
Иногда	18,4	
Часто	3,9	
Постоянно	1,9	

Таблица 3

## Оценка уровня приверженности по шкале Мориски-Грина 8 (MMAS-8)

Количество набранных баллов, уровень приверженности	Доля пациентов, % (n)
8 баллов, высокий уровень	1 (5)
7 баллов, средний уровень	4,3 (22)
6 баллов, средний уровень	29,8 (154)
5 баллов, низкий уровень	17,8 (92)
4 балла, низкий уровень	17,9 (93)
3 балла, низкий уровень	11,8 (61)
2 балла, низкий уровень	13,3 (69)
1 балл, низкий уровень	3,9 (20)
0 баллов, низкий уровень	0,2 (1)

Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных показателей использовался критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ BIOSTAT и SPSS 16.0.

## Результаты

В опросе приняло участие 298 врачей первичного звена (112 мужчин и 186 женщин), средний возраст  $45,6 \pm 11,6$  лет (95% ДИ: 43,28-47,87), средний стаж по специальности  $21,5 \pm 11,9$  лет (95% ДИ: 19,13-23,89). В исследование были включены данные анкет 517 пациентов (176 мужчин и 341 женщины), которые соответствовали критериям включения. Средний возраст пациентов составил  $61,8 \pm 12,3$  (95% ДИ: 59,53-64,15) лет. В таблице 1 представлены данные как для общей

изучаемой популяции пациентов с АГ, так и в группах с различным уровнем приверженности назначенному лечению. По признакам возраста и соотношения мужчин и женщин группы не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ). Результаты опроса пациентов с помощью MMAS-8 представлены в таблице 2, анализ полученных данных отражен в таблице 3. Установлено, что доля пациентов с высокой степенью приверженности в изучаемой популяции составляла ~1% ( $n=5$ ). Средняя степень приверженности отмечена у 34% ( $n=176$ ) пациентов. Остальные 65% ( $n=336$ ) пациентов имели низкую степень приверженности предписанному лечению. У большинства пациентов было среднее профессиональное образование. В группе с низкой приверженностью доля лиц с высшим образованием составила 1,5% ( $n=5$ ), что существенно меньше по сравнению с другими группами ( $p < 0,01$ ) в то же время доля лиц с основным общим образованием (8 или 9 классов) была значительно большей 40,3% ( $n=133$ ), чем в других группах ( $p < 0,01$ ). Во всех группах преобладали лица, состоящие в браке. В изучаемой популяции преобладали неработающие пенсионеры — 47,6% ( $n=246$ ). Достоверно значимых различий между группами по этому признаку выявлено не было. Среди всех пациентов лиц с инвалидностью было 17,4%, причем наибольшая их доля 21,2% ( $n=70$ ) отмечена в группе с низкой приверженностью, что является статистически значимым различием ( $p < 0,05$ ). Ни в одной из групп не было выявлено лиц с I группой инвалидности. Инвалидность отсутствовала у пациентов с высоким уровнем приверженности. Результаты опроса пациентов показали, что большинство респондентов оценили свое материаль-

Таблица 4

**Оценка врачами и пациентами различных факторов,  
препятствующих соблюдению назначенного врачом лечения**

Факторы	Врачи		Пациенты							
	Баллы, М±σ (95% ДИ)	Ранг фактора	В общей популяции		С различной степенью приверженности					
			Баллы, М±σ (95% ДИ)	Ранг фактора	Высокоприверженные		Среднеприверженные		Низкоприверженные	
					М±σ (95% ДИ)	Ранг фактора	М±σ (95% ДИ)	Ранг фактора	М±σ (95% ДИ)	Ранг фактора
Недостаточные знания пациентов о заболевании	5,5±2,3 (5,05-6,01)	8	4,7±3,3 (4,07-5,33)	7	5,8±4 (2,33-9,27)	6	5,1±3,3 (3,91-6,04)	7	4,5±3,4 (3,67-5,28)	7
Недостаточная информированность пациентов о возможности развития осложнений заболевания	5,9±2,4 (5,43-6,43)	6	4,9±3,2 (4,31-5,54)	6	7,6±2,5 (5,4-9,8)	3	5,2±3,2 (4,16-6,23)	6	4,6±3,3 (3,8-5,36)	6
Необходимость регулярного посещения врача	5,9±2,4 (6,37-5,37)	7	5,6±3,1 (5-6,15)	3	5,6±3,8 (2,29-8,91)	7	5,6±3,1 (4,53-6,58)	2	5,6±3,0 (4,86-6,31)	3
Необходимость самоконтроля при лечении	6,3±2,4 (5,79-6,79)	4	5,4±2,9 (4,85-5,93)	5	7,6±2,6 (5,31-9,89)	4	5,6±2,8 (4,63-6,48)	3	5,1±2,8 (4,45-5,82)	5
Необходимость регулярного приема лекарств	6,2±2,7 (5,62-6,74)	5	5,5±3,1 (4,89-6,06)	4	7,4±2,6 (5,11-9,69)	5	5,3±3,3 (4,21-6,34)	5	5,4±3,1 (4,7-6,17)	4
Необходимость коррекции образа жизни	7,9±2,4 (7,37-8,38)	2	6,1±3,3 (5,53-6,64)	2	8,4±1,7 (6,93-9,87)	2	5,6±3,3 (4,53-6,7)	1	6,2±2,8 (5,5-6,82)	2
Психологические проблемы пациента	6,8±2,2 (6,35-7,25)	3	4,7±3,4 (4,13-5,26)	8	5,8±3 (3,14-8,46)	8	5,0±3,1 (4-6)	8	4,4±2,9 (3,74-5,15)	8
Экономические аспекты лечения	7,9±2,1 (7,51-8,38)	1	6,2±3,2 (95% ДИ 5,56-6,77)	1	8,8±1,8 (7,23-10,37)	1	5,4±3,6 (4,27-6,61)	4	6,4±3 (5,65-7,07)	1

**Сокращения:** М — средние, σ — среднеквадратическое (стандартное) отклонение, ДИ — доверительный интервал.

ное положение как среднее (84,5%), однако, в группе с низкой степенью приверженности доля лиц, которые оценили свое материальное положение как ниже среднего уровня была значимо больше — 19,3% (n=64), чем в других группах (p<0,05). Для оценки возможного влияния на мнение пациентов был изучен характер АГТ, который не имел значимых различий в группах. Наиболее часто назначалась двух- и трёхкомпонентная АГТ — 38,1% (n=197) и 35,0% (n=181), соответственно. Частота назначения ФК была крайне низкой во всех группах. Эти препараты применялись менее, чем у трети пациентов. Изучение результатов анкетирования и ранжирование показателей бальной оценки значимости факторов, препятствующих эффективной АГТ, по мнению врачей и пациентов, представлено в таблице 4. С позиции врачей, наиболее существенными и равнозначными являются экономические аспекты лечения 7,9±2,1 (95% ДИ: 7,51-8,38), необходимость коррекции пациентами образа жизни 7,9±2,4 (95% ДИ: 7,37-8,38) и, несколько в меньшей степени, наличие у пациентов психологических проблем 6,8±2,2 (95% ДИ: 5,43-6,43). По мнению врачей, наименьшую оценку получил фактор недостаточности знаний пациентов о своем заболевании — 5,5±2,3 баллов (95% ДИ: 5,05-6,01). Ранжирование результатов опроса пациентов

показало, что экономические аспекты лечения и необходимость коррекции образа жизни получили максимальную оценку в группах пациентов с высокой (8,8±1,8 (95% ДИ: 7,23-10,37) и 8,4±1,7 (95% ДИ: 6,93-9,87), соответственно) и низкой (95% ДИ: 6,4±3,0 (5,65-7,07) и 6,2±2,8 (95% ДИ: 5,5-6,82), соответственно) приверженностью. Для пациентов со средней приверженностью наиболее существенными и практически равнозначными являлись необходимость коррекции образа жизни — 5,6±3,3 (95% ДИ: 4,53-6,71), необходимость регулярного посещения врача — 5,6±3,1 (95% ДИ: 4,53-6,58) и необходимость самоконтроля при лечении — 5,6±2,8 (95% ДИ: 4,63-6,48). Менее значимо ими оценивался фактор экономических аспектов лечения — 5,4±3,6 баллов (95% ДИ: 4,27-6,61). Недостаточные знания о своем заболевании и наличие собственных психологических проблем пациенты всех групп оценивали как наименее значимые факторы. Проведенное межгрупповое сравнение степени выраженности указанных факторов выявило значимое различие оценки необходимости коррекции образа жизни в группах пациентов с низкой и средней приверженностью ( $\chi^2=11,012^2$ ; d.f.=9; p<0,05). Значимых различий выраженности оценки других факторов обнаружено не было.

### Обсуждение

Врачи, принявшие участие в настоящем исследовании, в основном имели большой стаж работы по специальности, что дает основание считать полученную при их анкетировании информацию объективной. Демографические показатели пациентов в подгруппах с различной степенью приверженности значимо не различались. Во всех сравниваемых группах пациентов фармакотерапия АГ не имела значимых различий. Наиболее часто назначалась двух- или трехкомпонентная АГТ, в то же время частота назначения ФК была крайне низкой. Обращает на себя внимание количественная диспропорция групп пациентов с высокой и низкой приверженностью (1% и 65%, соответственно). Вероятно, это обусловлено тем, что у большинства больных АГ, принявших участие в исследовании, имелись особенности, не позволяющие им достичь высокой степени приверженности. Это может быть связано с недостаточно высоким уровнем образования, что может приводить к явному недопониманию необходимости выполнения врачебных рекомендаций, переоценкой собственных познаний в области медицины, а, следовательно, склонности к самолечению. Возможно, именно этими факторами объясняется и неожиданная малочисленность пациентов с высокой приверженностью, и те значимые отличия социально-экономических показателей, которые были обнаружены в группе пациентов с низкой приверженностью: был ниже уровень образования, более низкая оценка собственного материального положения и больше лиц с инвалидностью. Зависимость степени приверженности от уровня образования (чем выше уровень образования, тем выше приверженность) была продемонстрирована в ранее проведенных исследованиях [7]. Проведенное в работе изучение мнения врачей показало, что среди возможных факторов, препятствующих эффективной терапии, наиболее значимыми считались экономические аспекты лечения и, в равной степени, необходимость коррекции пациентами образа жизни, а также фактор наличия психологических проблем у пациентов. Ранжирование значимости факторов в общей выборке пациентов показало, что большинство пациентов считает наиболее значимыми экономические аспекты лечения и, в равной степени, необходимость коррекции образа жизни. Изучение оценки этих факторов в подгруппах выявило некоторые различия. Для пациентов со средней приверженностью наиболее существенными являлись необходимость коррекции образа жизни (что являлось значимым отличием) и необходимость самоконтроля при лечении и, в меньшей степени, необходимость регулярного посещения врача. Экономические аспекты лечения были на четвертой позиции. У паци-

ентов с низкой приверженностью на первой позиции по значимости находились экономические аспекты лечения, за которыми следовали необходимость коррекции образа жизни и необходимость регулярного посещения врача. Возможно, именно социально-экономическая “уязвимость” пациентов данной группы, факторы которой были представлены выше, могла повлиять на результаты исследования. В отличие от мнения врачей в отношении значимости психологических проблем у пациентов, сами пациенты, независимо от степени приверженности, оценили этот фактор как наименее значимый, что, вероятно, обусловлено субъективно-эмоциональной составляющей со стороны пациентов. Влияние психологических факторов на приверженность пациентов было отмечено и в других исследованиях [8]. Как среди врачей, так и среди пациентов невысокую оценку получили факторы недостаточного знания пациентов о заболевании. В ранее проведенных исследованиях [4] была выявлена диссоциация оценки в отношении значимости экономических аспектов лечения, которые врачи ставили на первое место, а пациенты оценивали их в гораздо меньшей степени (5-е место). В нашем исследовании и врачи, и большинство пациентов оценили эту позицию как наиболее значимую, так же как и изменение образа жизни. Таким образом, в настоящее время взгляды врачей и пациентов на АГТ стали более консолидированными.

### Заключение

По мнению большинства врачей и пациентов, экономические аспекты лечения и необходимость коррекции образа жизни являются наиболее значимыми факторами, препятствующими эффективной АГТ. Большинство пациентов имело низкую степень приверженности. Среди них отмечена наименьшая доля лиц с высшим образованием, пятая часть этих пациентов оценила свое материальное положение ниже среднего уровня и у такой же части пациентов имелась инвалидность. Кроме того, наличие психологических проблем у пациентов рассматривалось врачами как один из наиболее значимых факторов неэффективности терапии, однако пациенты оценивали этот фактор как наименее значимый. Полученные результаты позволяют формировать предварительное суждение о предполагаемом уровне приверженности больных с АГ, а, следовательно, направлять больше усилий на работу с пациентами с низким уровнем приверженности, тем самым повышая эффективность АГТ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131-42. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
2. Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):100-9. (In Russ.) Недогода С. В., Сабанов А. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):100-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109.
3. Machilskaya OV. The factors determining adherence to treatment in arterial hypertension patients (literature review). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016;9(3):55-65. (In Russ.) Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(3):55-65. doi:10.17116/kardio20169355-65.
4. Kobalava ZhD, Starostina EG, Kotovskaya YuV, et al. on behalf of ARGUS-2 investigation. Antihypertensive treatment compliance and obstacles to its improvement results of Russian program ARGUS-2. *Therapeutic archive*. 2008;3:76-82. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. от имени исследователей АРГУС-2. Приверженность пациентов к антигипертензивной терапии и препятствия к ее улучшению: Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. *Терапевтический архив*. 2008;3:76-82.
5. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension (Greenwich)* 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
6. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" 2016; (Vol 12) No 1 pp. 63-65 (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12. № 1. С. 63-65.
7. Polunina NV, Kostenko EV. An effect of education and health literacy on the efficacy of rehabilitation of post-stroke patients. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;117,3-2:48-54. (In Russ.) Полунина Н.В., Костенко Е.В. Влияние уровня образования и медицинской грамотности на эффективность реабилитационных мероприятий у больных, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117,3-2:48-54. doi:10.17116/jnevro20171173248-54.
8. Dyusenova LB, Pivina LM, Belikhina TI, et al The influence of psychological factors on adherence of patients with arterial hypertension to treatment. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie (Science & Healthcare)*. 2018;20.3:127-38. (In Russ.) Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Остроумова Е., и др. Влияние психологических факторов на приверженность пациентов с артериальной гипертензией к лечению. *Обзор литературы. Наука и здравоохранение*. 2018;20,3:127-38.

**Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти**Рымар О. Д.<sup>1</sup>, Щербакова Л. В.<sup>1</sup>, Щетинина А. О.<sup>1</sup>, Мустафина С. В.<sup>1</sup>, Симонова Г. И.<sup>1</sup>, Рагино Ю. И.<sup>1</sup>, Бобак М.<sup>2</sup>, Малютина С. К.<sup>1</sup>**Цель.** Оценить базовые клинико-лабораторные показатели и их связь с 14-летним риском сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2).**Материал и методы.** Выполнено проспективное исследование по типу гнездовой "случай-контроль" на выборке жителей г. Новосибирска, имеющих диагноз СД2. Базовое обследование проведено в рамках проекта HAPIEE в 2003-2005гг. Период наблюдения длился по 2017г и составил 13,7±0,7 лет. Группа "случай" — 145 человек, средний возраст 62,0±5,7 лет, у которых произошла сердечно-сосудистая смерть. Группа "контроль" — 272 человека, средний возраст 57,9±6,6 лет, которые не имели фатальных событий на 31 декабря 2017г. Лица, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, были исключены из анализа. Определены показатели антропометрии, артериального давления (АД), некоторые биохимические параметры, социально-демографические данные. Для анализа ассоциации клинико-лабораторных показателей с риском сердечно-сосудистой смерти были использованы модели логистической регрессии.**Результаты.** Лица с СД2, у которых в период 14-летнего наблюдения развились фатальные сердечно-сосудистые события, на исходном обследовании имели более длительный стаж заболевания, у них определены более высокие показатели глюкозы плазмы крови натощак (ГПН); более высокие антропометрические показатели, такие как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) (у женщин), систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). У лиц обоих полов риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,2 раза при ОТ >95 см, в 2,3 раза при повышенном индексе ОТ/ОБ, в 2,2 раза при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>, в 1,9 раз при физической активности менее 3 ч/нед., в 2 раза у курящих в настоящее время, в 2 раза у имеющих семейный статус одинокого, в 3,5 раза при артериальной гипертензии (АГ), в 2 раза при уровне ГПН ≥7,5 ммоль/л и более длительном стаже диабета.**Заключение.** У лиц с СД2 за 14-летний период наблюдения по результатам поло и возраст-стандартизованного анализа получены ассоциации как "традиционных", таких как АГ, абдоминальное ожирение, сниженная физическая активность, курение в настоящее время, семейное положение одинокого, так и связанных с диабетом факторов риска — ГПН и длительность диабета — с сердечно-сосудистой смертью.**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистая смерть, артериальная гипертензия, курение, ожирение.**Отношения и деятельность:** проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1R01AG23522), РНФ (14-45-00030). Настоящий этап поддержан грантом РНФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006.**Благодарности:** к.б.н., с.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; с.н.с. Никитенко Т.М. и м.н.с. Бахарева Ю.С. — за сопоставление данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и базы данных HAPIEE, к.м.н., доценту ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ Сазоновой О.В. за помощь в создании базы данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Steffler,

J. Hubacek за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук СО РАН, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

Рымар О. Д. — д.м.н., г.н.с. с возложением обязанностей зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, Щербакова Л. В. — с.н.с., лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Щетинина А. О.\* — аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7658-7053, Мустафина С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, Симонова Г. И. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-4030-6130, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор, г.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, врио руководителя, ORCID 0000-0002-4936-8362, Бобак М. — докт. философии, профессор эпидемиологии, зам. рук. отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, г.н.с. с возложением обязанностей зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ivaninskaya@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МИ — мозговой инсульт, ОБ — окружность бедер, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 03.04.2020**Рецензия получена** 19.04.2020**Принята к публикации** 24.04.2020**Для цитирования:** Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Щетинина А. О., Мустафина С. В., Симонова Г. И., Рагино Ю. И., Бобак М., Малютина С. К. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3822.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3822

## Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death

Rymar O. D.<sup>1</sup>, Scherbakova L. V.<sup>1</sup>, Shchetinina A. O.<sup>1</sup>, Mustafina S. V.<sup>1</sup>, Simonova G. I.<sup>1</sup>, Ragino Yu. I.<sup>1</sup>, Bobak M.<sup>2</sup>, Malyutina S. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate the basic clinical and laboratory parameters and their relationship with the 14-year risk of cardiovascular death in individuals with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** A prospective case-control study of a sample of Novosibirsk residents with T2D was performed. An initial examination was conducted as part of the HAPIEE project in 2003-2005. The follow-up period lasted until 2017 and amounted to 13,7±0,7 years. The case group consisted of 145 people (mean age — 62,0±5,7 years) with recorded cardiovascular death. Control group — 272 people (mean age — 57,9±6,6 years) without recorded death as of December 31, 2017. Persons with a history of non-fatal myocardial infarction and/or stroke at the initial examination were excluded. Blood pressure (BP), biochemical, anthropometric and socio-demographic data were determined. Logistic regression models were used to analyze the association of clinical and laboratory parameters with the risk of cardiovascular death.

**Results.** T2D subjects with recorded cardiovascular death at the initial examination had a longer duration of the disease, higher fasting plasma glucose (FPG) and anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference (WC) (in women)), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). In individuals of both sexes, the risk of cardiovascular death increased 2,2 times with WC >95 cm, 2,3 times with an increased WC/HC ratio, 2,2 times with a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, 1,9 times with physical activity <3 hours/week, 2 times for smokers and those with a single marital status, 3,5 times for hypertensive people, 2 times with FPG ≥7,5 mmol/L and longer duration of diabetes.

**Conclusion.** Fourteen-year follow-up revealed that individuals with T2D have associations of cardiovascular death with both conventional risk factors such as hypertension, abdominal obesity, low level of physical activity, smoking, single marital status, and diabetes-related ones — FPG and the duration of diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, cardiovascular death, hypertension, smoking, obesity.

**Relationships and Activities:** The HAPIEE project was supported by grants of the Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1RO1AG23522), and Russian Science Foundation (14-45-00030). This stage was supported by the Russian Science Foundation grant № 20-15-00371 and the budget of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine № AAAA-A17-117112850280-2 and № 0259-2019-0006.

**Acknowledgments:** Ph.D., Senior Research Fellow E. G. Verevkin for the harmonization of databases; Senior Research Fellow Nikitenko T. M. and Junior Research Fellow Bakhareva Yu. S. for comparing the data of Novosibirsk Civil Registry archive and the HAPIEE database; Ph.D., associate professor of Novosibirsk State Medical University Sazonova O. V. for helping create a database of type 2 diabetes patients; H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler, J. Hubacek for valuable advice in planning an article and discussing the results.

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>University College London, London, UK.

Rymar O. D. ORCID: 0000-0003-4095-0169, Scherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Shchetinina A. O.\* ORCID: 0000-0001-7658-7053, Mustafina S. V. ORCID: 0000-0003-4716-876X, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

**Received:** 03.04.2020 **Revision Received:** 19.04.2020 **Accepted:** 24.04.2020

**For citation:** Rymar O. D., Scherbakova L. V., Shchetinina A. O., Mustafina S. V., Simonova G. I., Ragino Yu. I., Bobak M., Malyutina S. K. Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3822. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3822

В структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на 1 января 2019г по данным Государственного регистра больных СД 84 регионов России хроническая сердечная недостаточность (26,6%), нарушения мозгового кровообращения (12,3%), острые сердечно-сосудистые заболевания (10,6%) и инфаркт миокарда (ИМ) (4,6%) составили 52% всех случаев, значительно опережая смертность больных СД2 от диабетической комы, гангрены, онкологических и других заболеваний [1]. Известно, что пациенты с СД2 имеют более чем в 2 раза выше риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем лица без диабета. ССЗ являются одной из основных причин смерти людей с СД2 в большинстве стран мира и могут составлять 50% или более причин смерти. ССЗ и СД2 часто встречаются вместе. Существуют сложные взаимосвязи между ССЗ и СД2. Известно, что “традиционные” факторы риска (ФР) почти одинаковые у лиц с СД2 и без диабета, такие как пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек, курение. Однако абсолютный риск ССЗ увеличивается у людей с диабетом. Этот избы-

точный риск у лиц с диабетом частично объясняется “связанными с диабетом” факторами, такими как продолжительность диабета, гликемический контроль, наличие ретинопатии, микроальбуминурии или протеинурии. Основным пусковым фактором развития осложнений при СД2 является гипергликемия. Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их сердечно-сосудистого риска. В соответствии с этим представляется актуальным изучение связей ФР ССЗ, оцениваемых в реальной клинической практике, с риском сердечно-сосудистой смерти.

Цель исследования: оценить базовые клинико-лабораторные показатели и их связь с 14-летним риском сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД2.

### Материал и методы

Выполнено проспективное исследование по типу гнездовой “случай-контроль” на выборке лиц, имеющих диагноз СД2, проживающих в двух типичных районах г. Новосибирска. Базовое обследование проведено в рамках проекта HAPIEE: “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной

Европе: мультицентровое когортное исследование” в 2003-2005гг [2]. Период наблюдения длился по 2017г и составил в среднем  $13,7 \pm 0,7$  лет (медиана = 13,8). В группу “случай” вошли 145 человек (74 мужчины, 71 женщин, средний возраст для лиц обоего пола  $62,0 \pm 5,7$  лет) из числа лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть. Случаи смерти были идентифицированы путем сопоставления данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и сбора информации при повторных обследованиях и почтовых опросах в выборке НАРИЕЕ. Сердечно-сосудистая смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): I (0-99). Группа “контроль” — 272 человека (111 мужчины, 161 женщины, средний возраст для лиц обоего пола  $57,9 \pm 6,6$  лет) с СД2, сформирована из числа участников НАРИЕЕ, которые не имели фатальных событий на 31 декабря 2017г. Лица, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный ИМ и/или мозговой инсульт (МИ), были исключены из анализируемых групп. Программа обследования описана ранее [3]. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом “НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 118а от 17.12.2018г). В рамках базового скрининга были собраны социально-демографические данные (семейное положение, курение, количество часов физической нагрузки в неделю), параметры антропометрии (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), данные измерения артериального давления (АД), определены некоторые биохимические показатели (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП, ХС ЛНП), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)). Забор крови осуществлялся из локтевой вены, натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. Измерение АД проводилось на правой руке, в положении пациента сидя. Измерение АД проводили три раза с интервалом в две минуты. Для анализа использовали среднее из трех показателей АД. Гипертензию определяли при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст., диастолическом (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. и/или в случае приёма антигипертензивных препаратов (АГП). Рост измеряли с помощью вертикального ростомера (точность измерения до 0,1 см). Определение массы тела производили на рычажных весах. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ . Абдоминальное ожирение определялось с помощью отношения ОТ/ОБ у мужчин  $>0,9$ , у женщин  $>0,85$ . Для постановки диагноза СД2 использованы критерии Американской диабетической ассоциации (2003, 2013гг): уровень ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л однократно, после 8-часового голодания. Также в группу с СД2 вошли лица с глике-

мией натощак  $<7,0$  ммоль/л, но указавшие, что имеют СД2 и получающие антигипергликемическую терапию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS v.11. Описание данных представлено в виде относительных и абсолютных частот, а также в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — стандартное отклонение;  $Me (25\%;75\%)$ , где  $Me$  — медиана выборки (25%;75%) — интерквартильный размах. Для анализа ассоциации клинико-лабораторных показателей с риском сердечно-сосудистой смерти были использованы модели логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты

Лица с СД2, у которых развились фатальные сердечно-сосудистые события, были старше, среди них было большее количество человек, которые наблюдались с СД2 до скрининга, т.е. имели более длительный стаж заболевания, у них определены более высокие показатели ГПН. В обеих группах более чем у половины СД2 выявлен впервые. Проведен анализ “традиционных” ФР ССЗ на базовом скрининге у лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть в сравнении с лицами, которые не имели фатальных событий и продолжали наблюдаться на период 2017г (табл. 1, 2). У лиц с СД2, у которых произошла смерть от ССЗ, обнаружены более высокие исходные антропометрические показатели, такие как ИМТ, ОТ (у женщин), а также значения АД, как САД, так и ДАД. Лица с СД2, умершие от ССЗ, на базовом скрининге имели более высокую частоту ожирения, АГ, среди них было больше курящих в настоящее время, более низкий уровень физической активности, они чаще находились в разводе, были одиноки. Из тех, кто знал, что у них повышается АД, реже принимали АГП (табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа был оценён риск фатальных событий у лиц обоего пола с СД2 за период наблюдения 14 лет (табл. 4). Анализ проведен в модели, стандартизованной по полу и возрасту. У лиц обоих полов риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,2 раза при ОТ  $>95$  см, в 2,3 раза при повышенном соотношением ОТ/ОБ, в 2,2 раза при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, в 1,9 раз при физической активности  $<3$  ч/нед., в 2 раза у курящих в настоящее время, в 2 раза кто холост/разведен, в 3,5 раза при АГ, в 2 раза при уровне ГПН  $\geq 7,5$  ммоль/л и более длительном стаже диабета.

### Обсуждение

Данные о том, что возраст является одним из наиболее важных ФР в прогнозировании сердечно-сосудистых событий, не вызывает сомнений и согласуется с результатами предыдущих исследований [3, 4].

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели у лиц (45-69 лет) с СД2, у которых развились/не развились фатальные сердечно-сосудистые события за наблюдаемый период 2003(5)-2017гг

Показатель	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=272		Развились фатальные ССЗ, n=145		p
	M±SD	Me (25%;75%)	M±SD	Me (25%;75%)	
Возраст (оба пола), лет	57,9±6,6	58,1 (52,25;64,0)	62,0±5,7	63,3 (58,08;66,92)	<0,001
Муж/Жен, n (%)	111 (40,8%)/161 (59,2%)		74 (51%)/71 (49%)		0,045
ОХС, ммоль/л	6,8±1,5	6,6 (5,79;7,6)	6,7±1,3	6,5 (5,77;7,61)	0,623
ХС-ЛВП у женщин, ммоль/л	1,4±0,3	1,4 (1,14;1,58)	1,4±0,37	1,3 (1,16;1,61)	0,907
ХС-ЛВП у мужчин, ммоль/л	1,4±0,3	1,3 (1,16;1,60)	1,37±0,31	1,3 (1,16;1,51)	0,267
ТГ, ммоль/л	2,4±1,6	2,0 (1,39;3,04)	2,2±1,36	1,8 (1,34;2,51)	0,148
ХС-ЛНП, ммоль/л	4,3±1,3	4,2 (3,32;5,07)	4,3±1,22	4,3 (3,55;4,97)	0,867
ОТ у мужчин, см	99,6±11,8	100,0 (90,95;109,05)	102,6±12,88	102,0 (91,08;112,0)	0,095
ОТ у женщин, см	97,2±11,6	96,0 (89,0;104,3)	103,5±13,54	114,0 (106,0;125,0)	<0,001
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	30,7±5,1	29,9 (27,41;34,13)	31,9±6,3	31,3 (27,21;36,07)	0,033
САД, мм рт.ст.	149,1±24,1	147,0 (132,3;164,67)	162,9±26,6	160,7 (143,0;182,17)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	93,4±12,6	92,3 (85,0;101,5)	97,7±13,8	96,7 (87,5;105,17)	<0,001
ГПН, моль/л	8,6±2,5	7,6 (7,14;8,94)	9,8±3,4	8,3 (7,43;11,41)	<0,001
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	1,9 ±1,7	1,5 (0,91;2,36)	1,7±1,35	1,4 (0,87;2,03)	0,267
Индекс ОХС/ХС-ЛВП	5,1±1,6	4,9 (3,98;5,89)	5,0±1,49	4,9 (4,08;5,9)	0,871

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

На базовом скрининге лица, у которых не случились фатальные события за 14 лет наблюдения, были моложе, по сравнению с умершими впоследствии от ССЗ — средний возраст 58 и 62 лет,  $p < 0,001$ . В связи с этим модели анализа для каждого изучаемого фактора были стандартизованы по полу и возрасту.

Не вызывает сомнений, что нарушение жирового обмена тесно связано с гипергликемией и по мере нарастания массы тела риск ССЗ возрастает. В нашей работе на исходном скрининге у лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть, обнаружены более высокие исходные антропометрические показатели, такие как ИМТ, ОТ (у женщин), соотношение ОТ/ОБ  $> 0,85$  (у женщин), 85% пациентов имели абдоминальный тип ожирения, 59% — ИМТ  $\geq 30$  кг/м. На этом фоне у 95% больных определялась гиперхолестеринемия, у 60% — гипертриглицеридемия и у 63% — гипо-ХС ЛВП.

Обращает внимание, что у женщин значимо большие показатели ОТ в изучаемых группах: 103 и 97 см ( $p < 0,001$ ), чем предложенные в различных классификациях метаболического синдрома (МС) — до 80 или 88 см. Показатели ОТ у женщин с СД2, которые продолжают наблюдаться, близки к отрезной точке, предложенной Мустафиной С. В. и др. — 95 см, выше которой значимо увеличивается риск развития СД2 типа у женщин Новосибирска [5]. Показатели ОТ у мужчин в изучаемых группах сопоставимы: 100

и 102 см — и близки к показателям ОТ в различных классификациях МС — до 94 или 102 см. У лиц обоих полов с СД2, по нашим данным, риски смерти от ССЗ увеличиваются в 2 раза при абдоминальном ожирении (ОТ  $> 95$  см, ОТ/ОБ  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,85$  у женщин) и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

В группе лиц, умерших от ССЗ, на момент базового обследования было больше курящих в настоящее время — 26%, чем в группе, продолжающей наблюдение — 17% ( $p = 0,037$ ). Многочисленные исследования показали, что как курение, так и СД2, являются ФР сердечно-сосудистых событий и смерти. Однако есть немного исследований, показывающих в какой степени курение может быть риском ССЗ у лиц с СД2. Qin R, et al. провели анализ литературных источников до апреля 2011г в MEDLINE и EMBASE, дополненные ручным поиском. Критериями включения являлись проспективные когортные исследования. Проведена оценка связи между курением и общей смертностью, сердечно-сосудистой смертностью, частотой развития ИБС, МИ и ИМ у больных СД2. Из 3758 исследований, представленных в литературе, 46 включены в анализ с общим количеством 130 тыс. больных СД2. Относительный риск (RR) при сравнении курильщиков с некурящими составил 1,48 (95% ДИ: 1,34-1,64) для общей смертности (27 исследований), 1,36 (1,22-1,52) для сердечно-сосудистой смертности (9 исследований), 1,54 (1,31-1,82) для ИБС (13 исследований), 1,44 (1,28-

Таблица 2

**Исходная частота факторов риска ССЗ у лиц (45-69 лет) с СД2, у которых развились/не развились фатальные сердечно-сосудистые события**

Показатель	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=272, n (%)	Развились фатальные ССЗ, n=145, n (%)	p
ОХС ≥4,5 ммоль/л	260 (95,9)	136 (94,4)	0,487
ХС ЛВП: у мужчин ≤1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	172 (63,2)	92 (63,4)	0,966
ТГ ≥1,7 ммоль/л	164 (60,5)	97 (60,4)	0,984
ХС ЛНП ≥2,5 ммоль/л	254 (93,7)	136 (94,4)	0,770
ТГ ≥1,7 ммоль/л, ХС ЛВП: у мужчин ≤1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	63 из 162 (38,9)	36 из 89 (40,4)	0,809
ОТ у женщин ≥80 см, ОТ у мужчин ≥94 см	224 (82,4)	123 (84,8)	0,520
ОТ у женщин ≥88 см, ОТ у мужчин ≥102 см	171 (62,9)	97 (66,9)	0,414
ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	33 (12,2)	20 (13,8)	0,628
Избыточный вес 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	103 (38,0)	39 (26,9)	0,025
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	135 (49,8)	86 (59,3)	0,064
Мужчины ОТ/ОБ >0,9	91 (82,7)	68 (91,9)	0,075
Женщины ОТ/ОБ >0,85	107 (66,5)	57 (80,3)	0,033
Физическая активность <3 ч/нед.	208 (76,5)	126 (96,9)	0,011
АД ≥140/90 мм рт.ст. и/или получают антигипертензивные препараты	213 (78,3)	134 (92,4)	<0,001
АД ≥140/90 мм рт.ст.	133 (48,9)	94 (64,8)	0,002
Получают антигипертензивные препараты, осведомленные о АГ	130 из 183 (71,0)	71 из 118 (60,2)	0,052
<b>Курение, n (%)</b>			
Никогда не курили	182 (66,9)	89 (61,4)	0,259
Курение в прошлом	44 (16,2)	19 (13,1)	0,404
Курение в настоящее время	46 (16,9)	37 (25,5)	0,037
<b>Семейное положение</b>			
Женат (замужем)/живет с партнером	212 (77,9)	99 (68,3)	0,031
Холост/разведен	27 (9,9)	25 (17,2)	0,032
Вдовец/вдова	33 (12,1)	21 (14,5)	0,496
<b>СД2</b>			
Впервые выявлен на скрининге	187 (68,8)	81 (55,9)	0,009
Выявлен до скрининга	85 (31,2)	64 (44,1)	0,009

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

**Терапия СД2 у лиц, которым диабет выявлен до скрининга 2003-2005гг**

Показатель, n (%)	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=85	Умершие от ССЗ, n=64	p
<b>Сахароснижающая терапия у лиц, которым СД2 выявлен до скрининга, n (%)</b>			
Только диета	10 (11,8)	7 (10,9)	0,875
Диета + инсулин	9 (10,6)	10 (15,6)	0,363
Диета + ПСПС	61 (71,8)	43 (67,2)	0,548
Диета + ПСПС + инсулин	2 (2,4)	1 (1,6)	0,734
Не лечатся	3(3,5)	3 (4,7)	0,722
Осведомлены о повышенном ОХС	69 (25,4)	32 (22,1)	0,454
<b>Липидснижающая терапия у осведомлённых о ДЛП, n (%)</b>			
Только диета	25 (36,2)	15 (46,9)	0,311
Диета + статины	16 (23,2)	2 (6,3)	0,041
Статины	2 (2,9)	2 (6,3)	0,424
Не лечатся	26 (37,7)	13 (40,6)	0,778

**Сокращение:** ПСПС — пероральные сахароснижающие препараты.

1,61) для МИ (9 исследований) и 1,52 (1,25-1,83) для ИМ (7 исследований). Кроме того, избыточный риск был отмечен среди курящих в прошлом и нынешних курильщиков с большим риском у курящих в настоящее время. Анализ подгрупп показал, что повышенный риск оказался независимым от других ФР с RR в диапазоне от 1,31 до 1,94 для смерти от всех причин, от 1,37 до 2,28 для ИБС, от 1,21 до 1,87 для МИ, от 1,13 до 1,74 для сердечно-сосудистой смертности и от 1,15 до 2,01 для ИМ. Авторы метаанализа делают заключение, что курение усиливает риск смерти и ССЗ. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению риска среди бросивших курить [6].

По данным литературы АГ (>140/85 мм рт.ст.) является ФР ИБС при СД2 [7]. По данным нашего исследования на базовом скрининге средний уровень САД и ДАД был в группе умерших от ССЗ значимо выше, чем в группе, продолжающей наблюдение 162,9±26,6 мм рт.ст. и 149,1±24,0 мм рт.ст., соответственно, p<0,001; 97,7±13,8 и 93,4±12,6, соответ-

Таблица 4

**Результаты логистического регрессионного анализа (однофакторный анализ) связи факторов риска ССЗ с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц обоих полов с СД2 за 14 лет наблюдения**

Показатель	Модель*		
	ОШ	95% ДИ	p
<b>ОТ, см</b>			
≤102 у мужчин и ≤88 у женщин	1,0		
>102 у мужчин и >88 у женщин	1,53	0,94-2,49	0,086
<b>ОТ, см</b>			
≤95	1,0		
>95	2,20	1,37-3,52	0,001
<b>ОТ/ОБ</b>			
≤0,9 у мужчин и ≤0,85 у женщин	1,0		
>0,9 у мужчин и >0,85 у женщин	2,25	1,26-4,01	0,006
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>			
18,5-24,9	1,54	0,75-3,16	0,243
25-29,9	1,0		
≥30	2,15	1,30-3,54	0,003
<b>АД &lt;140/90 мм рт.ст. и не получают АГП (нормотензия)</b>			
АД ≥140/90 мм рт.ст. и/или получают АГП (АГ)	3,484	1,697-7,154	0,001
<b>АД &lt;140/90 мм рт.ст.</b>			
АД ≥140/90 мм рт.ст.	1,753	1,132-2,717	0,012
<b>Физическая активность, ч/нед.</b>			
>3	1,0		
≤3	1,87	1,04-3,35	0,037
<b>Курение</b>			
Никогда не курили	1,0		
Курение в прошлом	0,77	0,37-1,60	0,482
Курение в настоящее время	2,03	1,05-3,94	0,036
<b>Семейное положение</b>			
Женат/живет с партнером	1,0		
Холост/разведен	2,28	1,19-4,36	0,013
Вдовец/вдова	1,21	0,61-2,37	0,590
<b>Дислипидемия</b>			
ТГ <1,7 ммоль/л и ХС ЛВП: у мужчин ≥ 1,0, у женщин ≥ 1,3 ммоль/л	1,0		
ТГ ≥1,7 ммоль/л и ХС ЛВП: у мужчин < 1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	1,258	0,681-2,325	0,463
<b>Уровень ГПН, ммоль/л</b>			
<7,5	1,0		
≥7,5	2,17	1,36-3,44	0,001
<b>СД2</b>			
Впервые выявленный СД2	1,0		
СД2 выявлен до скрининга	1,92	1,22-3,03	0,005

**Примечание:** \* — стандартизация по полу и возрасту.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды.

в 3,5 раза выше у лиц с АГ. Обращает внимание, что среди лиц, которые не имели фатальных сердечно-сосудистых событий, больше получающих антигипертензивные препараты: 71 vs 60%, p < 0,05.

ственно, p < 0,001. Обращает внимание, что полученные показатели САД и ДАД, в обеих изучаемых группах выше целевых значений, рекомендованных в современных алгоритмах и клинических рекомендациях. Целевыми цифрами САД у лиц 18-65 лет являются ≥120 и <130 мм рт.ст., а у лиц старше 65 лет ≥130 и <140 мм рт.ст., ДАД ≥70 и <80 мм рт.ст. у обеих возрастных групп [8]. Ранее в новосибирской когорте проекта MONICA показан независимый вклад АГ в 10-летний риск фатальных ССЗ. Смертность от ССЗ существенно не менялась при уровнях САД до 134 мм рт.ст. и ДАД до 89 мм рт.ст. Тенденция к увеличению появлялась в диапазоне 135-139 мм рт.ст. и 90-93 мм рт.ст. и стабильный рост смертности — в 8-10 децилях САД и ДАД [9]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучалось влияние интенсивного контроля АД (САД <120 мм рт.ст.) по сравнению со стандартным контролем АД (САД <140 мм рт.ст.) среди лиц с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий. В популяции 4733 пациентов интенсивный контроль АД не приводил к уменьшению комбинированного показателя основных ССЗ (ИМ, МИ или смертности, RR 0,88, 95% ДИ 0,73-1,06), тогда как МИ снижался на 41% — 0,59 (0,39-0,89). Отмечена частота побочных эффектов, связанных с интенсивной терапией АД (3,3 vs 1,3%) за счет увеличения случаев гипотензии, электролитных нарушений и повышения концентрации креатинина плазмы [7]. Brunström M, et al. в проведенном метаанализе показали, что если исходное САД превышало 150 мм рт.ст., интенсивная терапия АД снижала риск смерти от всех причин RR 0,89 (95% ДИ 0,80-0,99), сердечно-сосудистой смерти 0,75 (0,57-0,99), ИМ 0,74 (0,63-0,87), МИ 0,77 (0,65-0,91) и терминальной стадии почечной недостаточности 0,82 (0,71-0,94). Если исходное САД составляло 140-150 мм рт.ст., дополнительное лечение снижало риск смерти от всех причин RR 0,87 (95% ДИ 0,78-0,98), ИМ 0,84 (0,76-0,93) и сердечной недостаточности 0,80 (0,66-0,97). Однако если исходное САД было ниже 140 мм рт.ст., то дальнейшее лечение увеличило риск сердечно-сосудистой смерти 1,15 (1,00-1,32), с тенденцией к увеличению риска смерти от всех причин 1,05 (0,95-1,16). Метаанализ показал худший лечебный эффект с более низким базовым САД для сердечно-сосудистой смерти 1,15 (1,03-1,29) для снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. и ИМ 1,12 (1,03-1,22) для снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. [10]. Однако в другом метаанализе достижение интенсивных целевых показателей АД (<130/80 мм рт.ст.) не было связано со значительным снижением риска смерти 0,76 (0,55-1,05) или ИМ 0,93 (0,80-1,08), но было связано со снижением риска МИ 0,65 (0,48-0,86) [11].

По полученным нами данным АГ выявлена у 92% лиц, умерших от ССЗ, vs 78%, p=0,024. RR смерти

В нашей работе не получено связи показателей липидов с рисками сердечно-сосудистой смерти, что может быть обусловлено небольшим размером групп. В исследовании Strong Heart Study (SHS) (продолжающееся проспективное когортное исследование американских индейцев из Южной Дакоты, Северной Дакоты, Оклахомы и Аризоны) Lee JS, et al. изучали связь комбинации высокого уровня ТГ и низкого уровня ХС ЛВП с риском развития ССЗ в зависимости от дизгликемии, пола или ХС ЛНП [12]. С помощью моделей Кокс регрессии оценивали ОР (отношение рисков) и 95% ДИ для случаев ишемического МИ и ИБС в отношении комбинации “высокий уровень ТГ и низкий ХС ЛВП”, где уровень ТГ натощак  $\geq 150$  мг/дл был “высоким”, а уровень ХС ЛВП натощак  $< 40$  мг/дл для мужчин — “низкий”. Модели включали возраст, пол, ИМТ, курение, СД2, уровень ХС ЛНП натощак, приём АГП, физическую активность, расчетную скорость клубочковой фильтрации и отношение альбумин/креатинин в моче. Комбинация “высокий уровень ТГ и низкий ХС ЛВП” в 1,54 (1,15-2,06) раза увеличивала риск развития ИБС и в 2,13 (1,06-4,29) раза риск развития МИ у участников с СД2, но ассоциаций не наблюдалось у участников без диабета. Дополнительная корректировка на показатели гликированного гемоглобина в многомерных моделях не привела к существенному изменению оценок риска развития ИБС 1,41 (1,04-1,90), но уменьшила риск развития МИ 1,78 (0,88-3,63). Для небольшой подгруппы с летальным исходом ИБС риски оказались ниже, чем для нефатальной ИБС; скорректированный риск 1,10 (0,72-1,68) [13].

По данным литературы, абсолютный риск сердечно-сосудистых событий увеличивается у людей с диабетом. Этот избыточный риск частично объясняется “связанными с диабетом” факторами [8]. По полученным нами данным в группе лиц, у которых произошла смерть, исходно диагноз СД2 был установлен до скрининга большему проценту людей, по сравнению с группой без фатальных событий (44 vs 31%), т.е. имели более длительный стаж заболевания. Возраст на момент постановки диагноза СД2 является прогностически важным для оценки продолжительности жизни и сердечно-сосудистых рисков, что имеет значение для определения сроков и интенсивности коррекции ФР, для принятия клинических решений и оказания специализированной помощи. Наши наблюдения согласуются с мнением, что нужно направлять усилия на предотвращение/задержку начала СД2 у более молодых людей. Был проведён анализ данных Шведского национального регистра сахарного диабета (N=318083). Авторы оценивали связь между возрастом начала СД2 и ССЗ и риском смерти. За участниками наблюдали с 1998 по 2013гг в отношении исходов ССЗ и до 2014гг в отношении смертности. В течение приблизительно 5 лет наблюдения пациенты с выставленным диагнозом СД2

до 40 лет имели самый высокий риск общей смертности ОР 2,05 (1,81-2,33) и сердечно-сосудистой смертности ОР 2,72 (2,13-3,48), сердечной недостаточности ОР 4,77 (3,86-5,89), и ИБС ОР 4,33 (3,82-4,91). Было показано, что увеличение возраста при постановке диагноза постепенно ослабляет риски, причем те пациенты, которым был поставлен диагноз в возрасте  $> 80$  лет, имели прогноз, аналогичный прогнозу контроля [13].

В изучаемых нами группах исходные показатели медианы ГПН составили 7,6 и 8,3 ммоль/л, соответственно, у лиц без фатальных событий и продолжающих наблюдаться, показатель близок к целевым значениям ( $< 7,5$  ммоль/л). Риск смерти увеличивался в 2 раза у лиц обоих полов с СД2 при уровне ГПН  $\geq 7,5$  ммоль/л и более длительном стаже диабета. Известно, что при СД2 гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия повышают восприимчивость сосудов к развитию атеросклероза, изменяя функциональное состояние эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, что определяет необходимость контроля уровня гликемии.

По опыту создания и использования моделей, которые позволяют выявлять лиц с высоким риском развития СД2 и планировать необходимые профилактические мероприятия [14, 15], актуальным является создание моделей 5- и/или 10-летнего риска фатальных/нефатальных сердечно-сосудистых событий, оптимизированных для лиц с СД2, поскольку пациенты с диабетом неоднородны в своей популяции и отличаются по возрасту начала заболевания, стажу болезни, показателям гликемии, АД, поведенческими ФР, наличием коморбидной патологии. Модели должны быть просты в использовании в повседневной клинической практике. Персонализированная оценка сердечно-сосудистого риска для каждого пациента с диабетом может привести к индивидуальному выбору целей и вида терапии.

### Заключение

У лиц с СД2 за 14-летний период наблюдения по результатам поло и возраст-стандартизованного анализа получены ассоциации как “традиционных”, таких как АГ, абдоминальное ожирение, сниженная физическая активность, курение в настоящее время, семейное положение одинокого, так и связанных с диабетом ФР — ГПН и длительность диабета с сердечно-сосудистой смертью. Стандартные меры по профилактике, регулирование ФР, персонализированный комплексный подход к каждому пациенту с диабетом с учётом ФР может привести к индивидуальному выбору целей и вида терапии и снизить смертность у лиц с СД2.

**Благодарности:** к.б.н., с.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; с.н.с. Никитенко Т.М. и м.н.с. Бахарева Ю.С. — за сопоставление данных архива

Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и базы данных НАРИЕЕ, к.м.н., доценту ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ Сазоновой О. В. за помощь в создании базы данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler, J. Hubacek за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

**Отношения и деятельность:** проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1R01AG23522), РФФ (14-45-00030). Настоящий этап поддержан грантом РФФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006.

### Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4-61. doi:10.14341/DM12208.
2. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the НАРИЕЕ study. *BMC Public Health*. 2006;18(6):255-65. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2002 Jun;102(6):679.
4. D'Agostino RB, Sr Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
5. Simonova GI, Mustafina SV, Nikitin YP, et al. Waist circumference as indicator components of metabolic syndrome in the siberian population. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):88-94. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., и др. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(2):88-94 doi:10.20538/1682-0363-2014-2-88-94.
6. Qin R, Chen T, Lou Q, et al. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 31;167(2):342-50. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.100.
7. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEngl J Med*. 2010;362:1575-85. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
8. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AU. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Edited by (9th edition) *Diabetes mellitus*. 2019. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2019. ISBN 978-5-91487-136-6, doi: 10.14341/DM221S1.
9. Malyutina SK, Simonova GI, Gafarov VV. Cohort analysis of conventional risk factors impact on the risk of cardiovascular diseases in Novosibirsk population. In: *Monitoring of cardiovascular incidence, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) in two volumes*. Ed. Y.P. Nikitin. Novosibirsk: Academic Publishing House "Geo". 2016;293-313. (In Russ.) Малютина С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В., и др. Когортный анализ вклада конвенционных факторов в риск развития ССЗ в Новосибирской популяции. В кн: "Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)". В двух томах. Под ред. Ю.П. Никитина. Новосибирск: Академическое изд-во "Geo", 2016:293-313. ISBN 978-5-9907634-6-3.
10. Brunström M, Carlberg B. Effect of anti-hypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717. doi:10.1136/bmj.i717.
11. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure target sin patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296-303. doi:10.1001/archinternmed.2012.3147.
12. Lee JS, Chang PY, Zhang Y. Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):529-37. doi:10.2337/dc16-1958.
13. Sattar N, Rawshani A, Franzén S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019 May 7;139(19):2228-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.
14. Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD, et al. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.) Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рymar О.Д., и др. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(3):17-22. doi:10.14341/DM2014317-22.
15. Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes mellitus* 2016;19(2):113-8. (In Russ.) Мустафина С.В., Рymar О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска "FINDRISC" на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19(2):113-8. doi:10.14341/DM200418-10.

**Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия?  
Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетических методов исследований  
в диагностике**Мершина Е. А.<sup>1</sup>, Куликова О. В.<sup>2</sup>, Мясников Р. П.<sup>2</sup>, Лукина Е. А.<sup>3</sup>, Мешков А. Н.<sup>2</sup>, Киселева А. В.<sup>2</sup>, Пилиус П. С.<sup>1</sup>, Корецкий С. Н.<sup>2</sup>, Харлап М. С.<sup>2</sup>, Пономарев Р. В.<sup>3</sup>, Цветаева Н. В.<sup>3</sup>, Никулина О. Ф.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>4</sup>, Синицын В. Е.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>

В данной статье представлены результаты зарубежных исследований, посвященных проблеме высокой распространенности некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) у пациентов с вторичным гемохроматозом (ВГ). А также клинические случаи пациентов с ВГ и НМЛЖ и сравнительный анализ данных визуализирующих исследований данных пациентов, с модифицированными современными критериями НМЛЖ и результатами молекулярно-генетического исследования (МГИ). У пациентов с ВГ сердца отмечается ремоделирование миокарда по типу НМЛЖ, генез которого с большой долей вероятности носит вторичный характер. С целью подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективного наблюдения, в т.ч. включающего семейный скрининг и МГИ.

**Ключевые слова:** гемохроматоз, некомпактный миокард, ремоделирование, анемия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Куликова О. В. — м.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мясников Р. П.\* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Лукина Е. А. — профессор, д.м.н., зав. отделением орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8774-850X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Пилиус П. С. — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, ORCID: 0000-0001-7802-2734,

Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Пономарев Р. В. — аспирант, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-1218-0796, Цветаева Н. В. — с.н.с., к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0977-215X, Никулина О. Ф. — н.с. к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8123-7648, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
andorom@yandex.ru

ВГ — вторичный гемохроматоз, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МГИ — молекулярно-генетическое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 15.02.2020  
Рецензия получена 12.03.2020  
Принята к публикации 19.03.2020



**Для цитирования:** Мершина Е. А., Куликова О. В., Мясников Р. П., Лукина Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Пилиус П. С., Корецкий С. Н., Харлап М. С., Пономарев Р. В., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Бойцов С. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетических методов исследований в диагностике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3759.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3759

**The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy?  
The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis**Mershina E. A.<sup>1</sup>, Kulikova O. V.<sup>2</sup>, Myasnikov R. P.<sup>2</sup>, Lukina E. A.<sup>3</sup>, Meshkov A. N.<sup>2</sup>, Kiseleva A. V.<sup>2</sup>, Pilyus P. S.<sup>1</sup>, Koretsky S. N.<sup>2</sup>, Kharlap M. S.<sup>2</sup>, Ponomarev R. V.<sup>3</sup>, Tsvetaeva N. V.<sup>3</sup>, Nikulina O. F.<sup>3</sup>, Boytsov S. A.<sup>4</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>2</sup>

This article presents the results of studies on high prevalence of left ventricular non-compaction (LVNC) in patients with secondary hemochromatosis (SH). We also included case reports of patients with SH and LVNC and compared imaging data using modified modern criteria for LVNC and molecular genetic testing (MGT). In patients with cardiac hemochromatosis, left ventricular noncompaction is noted, the nature of which is most likely secondary. In order to confirm this hypothesis, a prospective observational study, including family screening and MGT, is required.

**Key words:** hemochromatosis, non-compacted myocardium, remodeling, anemia, cardiomyopathy, heart failure, magnetic resonance imaging.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow;  
<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>3</sup>National Hematology Research Center, Moscow; <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Mershina E.A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kulikova O.V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R.P.\* ORCID: 0000-0002-9024-5364, Lukina E.A. ORCID: 0000-0002-8774-850X, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A.V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Pilyus P.S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Koretsky S.N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Kharlap M.S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ponomarev R.V. ORCID: 0000-0002-1218-0796, Tsvetaeva N.V. ORCID: 0000-0002-0977-215X, Nikulina O.F. ORCID: 0000-0001-8123-7648, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Sinitsyn V.E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Некомпактная кардиомиопатия — это генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда, выраженным некомпактным слоем с множеством трабекул и межтрабекулярными пространствами, выстилающим полость левого желудочка (ЛЖ). Существует два взгляда на развитие некомпактного миокарда (НМ). Наиболее распространенная теория — это нарушение уплотнения миокарда в процессе эмбриогенеза [1, 2].

Сторонники альтернативного мнения связывают возникновение заболевания с вторичными причинами, возникающими в процессе жизни. В научной литературе описано развитие повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, удовлетворяющей современным эхокардиографическим (ЭхоКГ) критериям НМЛЖ в ответ на повышение постнагрузки: у здоровых женщин в 3 триместре беременности, у профессиональных спортсменов с повышенной аэробной нагрузкой, у пациентов с анемиями [3-5].

С растущей доступностью визуализирующих методов диагностики проблема гипердиагностики НМЛЖ стала еще более актуальной, что отражается в количестве публикаций, посвященных данному вопросу. При этом четко прослеживается тенденция к постепенному ужесточению критериев НМЛЖ.

В настоящее время диагноз НМЛЖ может быть установлен на основании ЭхоКГ критериев, предложенных различными авторами: критерии Stollberger, Chin, Jenni [6, 7], однако “золотым” стандартом является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Для постановки диагноза НМЛЖ в практике широко используются критерии Petersen SE, et al. (соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного  $>2,3$ ) [8], однако этот критерий не обладает высокими значениями чувствительности и специфичности, что может приводить к ложноположительным результатам. Более высокие значения чувствительности и специфичности, 91,6% и 86,5%, соответственно, имеет метод Jasquier A, et al. (2010) [9]. Авторы предлагают вычислять соотношение массы некомпактного слоя к общей массе миокарда. Однако в их подходе есть свои недостатки: в расчетную массу трабекулярного миокарда может быть

Received: 15.02.2020 Revision Received: 12.03.2020 Accepted: 19.03.2020

**For citation:** Mershina E.A., Kulikova O.V., Myasnikov R.P., Lukina E.A., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Pilyus P.S., Koretsky S.N., Kharlap M.S., Ponomarev R.V., Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., Boytsov S.A., Sinitsyn V.E., Drapkina O.M. The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy? The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3759. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3759

включена значительная часть полости ЛЖ, что в свою очередь может приводить к переоценке массы НМ. В 2012г Grothoff M, et al. предложили использовать более специфичные критерии для постановки диагноза НМЛЖ. Процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда  $>25\%$ ; индексированная масса НМ к поверхности тела  $>15 \text{ г/м}^2$ ; соотношение некомпактного слоя к компактному  $\geq 3:1$  в одном из сегментов (1-3, 7-16), исключая верхушечный сегмент (17), соотношение некомпактного слоя к компактному в сегментах 4-6  $\geq 2:1$  [10]. Но даже при удовлетворении таким специфичным критериям МРТ существует проблема гипердиагностики данного заболевания.

Перегрузка железом или гемохроматоз — состояние, характеризующееся избыточным накоплением железа в органах и тканях [11]. В зависимости от патогенетического механизма, вызывающего перегрузку железом, выделяют первичные и вторичные гемохроматозы (ВГ). В основе первичной перегрузки железом (наследственного гемохроматоза) лежат мутации генов, кодирующих белки-регуляторы гомеостаза железа. Патогенное действие данных мутаций реализуется преимущественно за счет снижения экспрессии гепсидина [12]. Вовлечение сердца при первичном гемохроматозе не является редкостью и может проявляться развитием кардиомиопатии (как дилатационной, так и рестриктивной) и/или аритмий.

Системная вторичная перегрузка железом возникает преимущественно вследствие многократных трансфузий эритроцитной взвеси и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для ряда наследственных гемолитических анемий (бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия, микросфероцитарная анемия и др.) [13], а также для миелодиспластического синдрома.

Для подтверждения перегрузки железом миокарда используют МРТ сердца с использованием методики T2\*-релаксометрии. Данный метод основан на регистрации снижения интенсивности сигнала от участка ткани, насыщенного ионами трехвалентного железа. Для оценки содержания железа в сердце используют расчет параметра времени релаксации T2\*. Применение данной методики дает возможность количест-

венно оценить перегрузку сердца железом [14, 15]. При этом в исследовании Perea A, et al. было показано, что при времени релаксации  $T2^* > 20$  мс пациенты имеют низкий риск развития сердечной недостаточности, при времени релаксации 10–20 мс, риск оценивался как промежуточный, а у пациентов со временем релаксации  $T2^* < 10$  мс риск развития застойной сердечной недостаточности был высоким и они нуждались в хелаторной терапии [16]. В проспективном исследовании 662 больных с талассемией в течение 1 года сердечная недостаточность развилась у 47% пациентов с временем релаксации  $T2^* < 6$  мс, у 21% пациентов с временем релаксации  $T2^*$  от 6 до 10 мс и у 0,2% пациентов с временем релаксации  $T2^* > 10$  мс [17].

Piga A, et al. одними из первых провели исследование [18], посвященное вопросам ремоделирования миокарда у пациентов с бета-талассемией и перегрузкой железом, в частности НМЛЖ. У 18 из 135 пациентов с бета-талассемией при проведении оценки степени накопления железа по данным МРТ сердца были выявлены признаки НМЛЖ. Авторы обратили внимание на более высокую степень распространенности НМЛЖ в исследуемой группе по сравнению с общей популяцией. При этом, с целью уменьшения гипердиагностики НМЛЖ были исходно ужесточены стандартные МРТ-критерии Petersen: соотношение некомпактного слоя к компактному — 2,5 вместо 2,3; кроме того, в верхушечных сегментах некомпактность не оценивалась.

Однако полученные в исследовании данные не позволили однозначно определить генез повышенной трабекулярности у пациентов с бета-талассемией: из описания методов исследования не понятно, какое количество сегментов миокарда соответствовали выбранному критерию НМЛЖ (соотношение  $> 2,5$ ), также не был проведен семейный с оценкой НМ у родственников. Отсутствие проведенного молекулярно-генетического исследования (МГИ) в работе не позволяет серьезно говорить об исключении первичного генеза гипертрабекулярности. Авторы предполагают, что неэффективный эритропоэз и хроническая анемия/гемолиз вызывают развитие окислительного и воспалительного стресса, что в свою очередь приводит к ремоделированию миокарда и трансформации из компактной мускулатуры в губчатый миокард, т.н. приобретенный вариант НМЛЖ. В то же время подавляющее большинство пациентов (118 из 135) не имело признаков некомпактности, несмотря на одинаковые показатели степени накопления железа в миокарде. В целом для подтверждения данной теории необходимо проведение проспективного длительного наблюдения с оценкой исходных индексированных показателей миокарда. Из клинических показателей важно отметить отсутствие явлений сердечной недостаточности, тромбоземболических событий и других сердечно-сосудистых осложнений, характерных для некомпакт-

ной кардиомиопатии. Данный факт вполне может говорить о возможной гипердиагностике НМЛЖ у данных пациентов.

В исследовании Chiodi E, et al. был проведен сравнительный анализ данных МРТ пациентов с бета-талассемией и НМ с результатами визуализации пациентов с НМЛЖ [19]. Основной задачей исследования было выявление наиболее чувствительного и специфичного критерия диагностики НМЛЖ из имеющихся современных критериев, при этом авторы даже не ставили вопрос о генезе трабекулярности при гемохроматозе, косвенно подтверждая его вторичный характер.

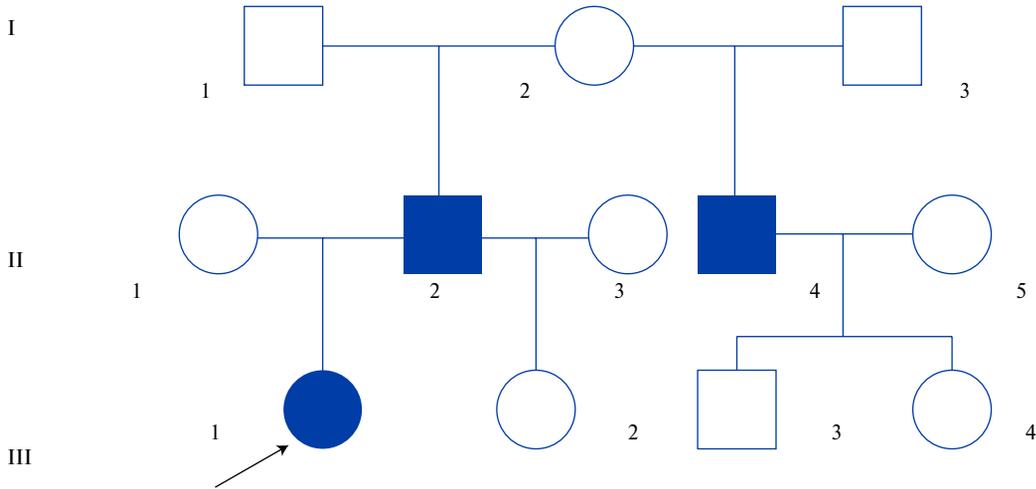
В рамках исследования изучалась чувствительность и специфичность следующих критериев: модифицированный критерий Petersen (соотношение некомпактный/компактный слой в диастолу  $> 2,5$  вместо 2,3), критерий Jacquier (процент массы НМЛЖ от общей массы миокарда  $> 20\%$ ) и критерий Grothoff (процент массы НМЛЖ от общей массы миокарда  $> 25\%$ ). По результатам анализа специфичность критерия Petersen была самой низкой (58%), а критерия Grothoff — самой высокой (93%). При этом критерий массы НМЛЖ  $> 20\%$  показал чувствительность 100% и специфичность 87%. К ограничениям исследования авторы относят сравнительно небольшую группу как пациентов с талассемией (38), так и НМЛЖ (10). Отсутствие молекулярно-генетических методов в исследовании также значительно ограничивает результаты работы. Несмотря на относительность полученных данных, с целью дифференциальной диагностики НМЛЖ авторы рекомендуют использовать критерий Grothoff (масса НМЛЖ  $> 25\%$ ).

#### Результаты визуализирующих методик

Представляем подробный анализ клинических данных, результатов визуализирующих методик, а также данных МГИ пациентов с НМЛЖ и ВГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все больные имели вторичную перегрузку железом вследствие наследственных (дизэритропоэтическая анемия, бета-талассемия) или приобретенных (миелодиспластический синдром) заболеваний системы крови. Помимо самих пациентов были также обследованы их родственники с целью исключения или подтверждения наследственного характера кардиомиопатии. Для исключения первичного характера кардиомиопатии всем пробандам было выполнено МГИ на наличие патогенных вариантов в генах, свя-



I-1	76 лет, не обследованы
I-II	70 лет, не обследованы
I-III	76 лет, не обследованы
II-1	53 года, здорова
II-2	54 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ
II-3	40 лет, не обследована
II-4	44 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ, ВГ, сердечная недостаточность
II-5	42 год, не обследована
III-1	Пробанд 33 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ, ВГ
III-2	12 лет, наследственная дизэритропоэтическая анемия
III-3	24 год, здоров
III-4	21 год, здорова

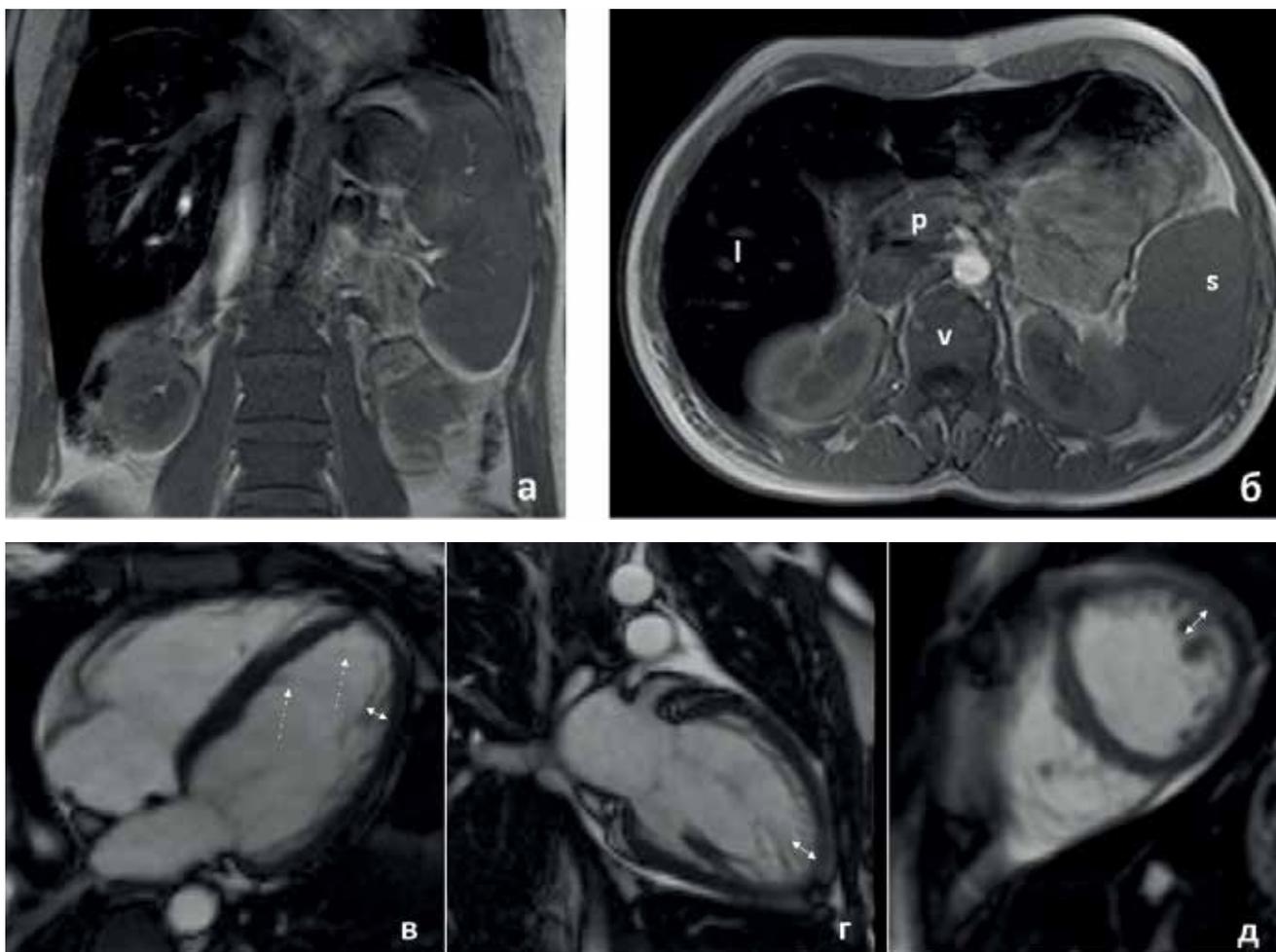
Рис. 1. Родословная. Семья 1.

занных с моногенными формами кардиомиопатий. Исследование выполнялось методом таргетного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США), с помощью панели на 137 генов, более подробно методика описана ранее [20]. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP2015 [21].

**Семья 1** (рис. 1)

Пациентка (III-1) 33 года, диагноз: наследственная дизэритропоэтическая анемия. ВГ. Дебют клинических проявлений анемии — в возрасте 6 лет. В течение последующих 15 лет проводилась заместительная гемокомпонентная терапия препаратами донорских эритроцитов. В 2011г — госпитализация в НМИЦ гематологии, по результатам обследования установлен диагноз наследственной дизэритропоэтической анемии. При обследовании в 2015г выявлена картина перегрузки железом (ферритин 1200 нг/мл), подтвержденная результатами МРТ печени в режиме T2\*. Значение T2\* печени составило 1,3 мсек (при норме >11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке печени (LIC) 21,7 мг/г, т.е. тяжелой степени перегрузки печени (рис. 2 А, Б). Перегрузка

железом носила вторичный характер и являлась следствием как многократных трансфузий донорских эритроцитов (~50 трансфузий в течение жизни), так и неэффективного эритропоэза. С 2016г пациентка получает постоянную хелаторную терапию деферазироксом в дозе 20-25 мг/кг массы тела. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, конечно-диастолический объем (КДО) не увеличен, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) — 59%. Выраженная трабекулярность ЛЖ в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger) (табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 2 В-Д) также отмечалась повышенная трабекулярность, удовлетворяющая критериям Petersen, одному критерию Grothoff. Определялась легкая перегрузка миокарда железом: значение T2\* составило 13,3 мсек (при норме >20 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке миокарда (MIC) 1,92 мг/г, т.е. умеренной степени перегрузки миокарда. При контрольном обследовании в августе 2019г у пациентки сохранялась трансфузионно-зависимая гемолитическая анемия, ассоциированная с ВГ. Степень перегрузки железом печени и миокарда на фоне хелаторной терапии, но с учетом патогенеза



**Рис. 2. А)** МРТ печени пациентки 1-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Отсутствуют признаки перегрузки железом поджелудочной железы, селезенки, костей скелета; **Б)** длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **В)** длинная ось ЛЖ, 2-х камерная проекция; **Г)** короткая ось; **Б-Г)** МРТ-сердца пациентки 1-1 в кино-режиме. Нормальные размеры камер сердца, гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), дополнительные хорды в полости ЛЖ (пунктирные стрелки).

**Примечание:** обозначения на рис. **Б:** l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

заболевания и невозможности отказа от трансфузионной терапии — без изменений. Проявлений сердечной недостаточности выявлено не было.

По данным МГИ патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности выявлено не было. Были выявлены два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *TTN* rs199640194 и один в гене *NKX2-5* rs766199339.

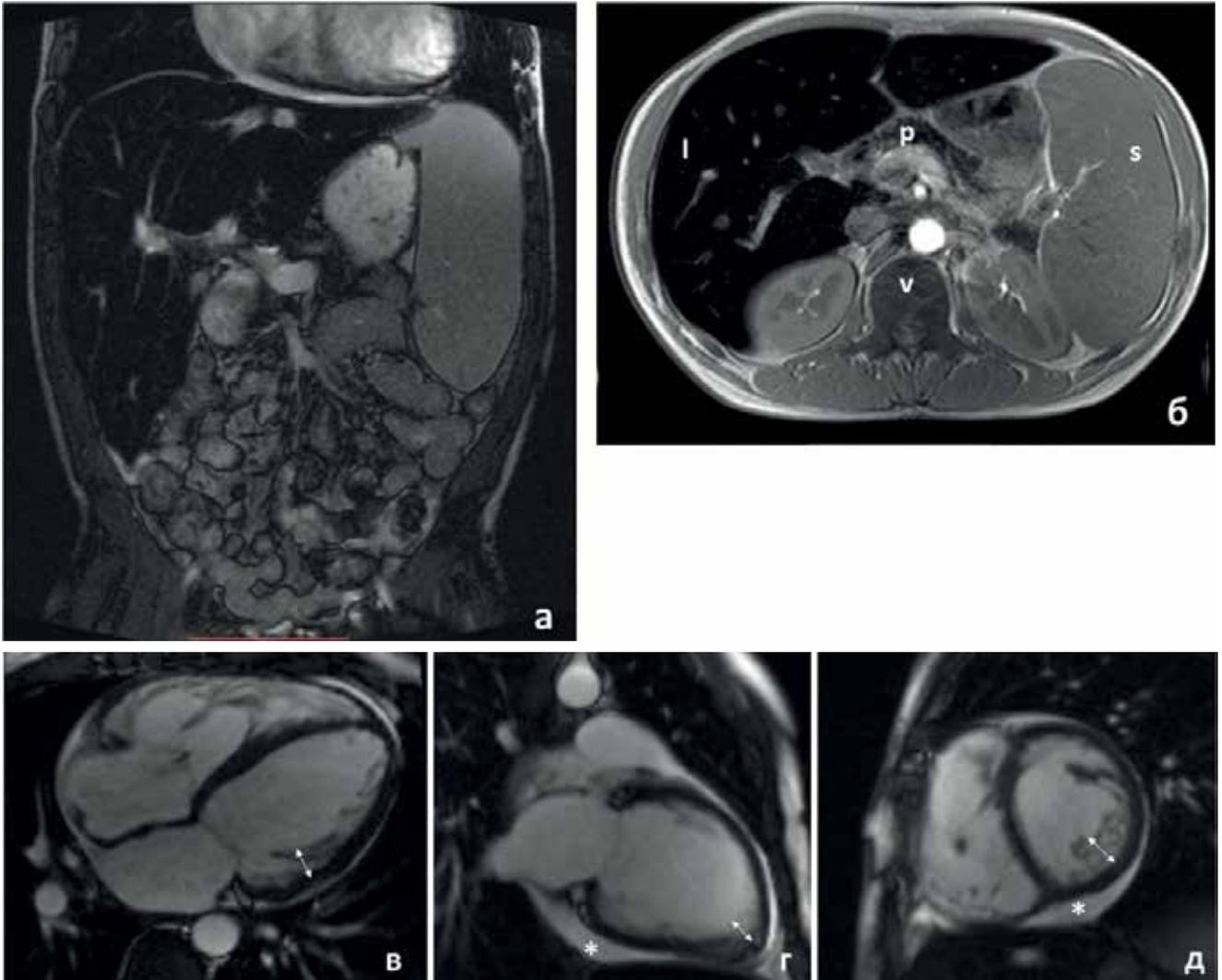
Пациент П-4 (рис. 1) 44 года (дядя пациентки 1). Диагноз: наследственная дизэритропоэтическая анемия. ВГ. Умеренная анемия выявлена в возрасте 24 лет. В декабре 2015г подтвержден диагноз наследственной дизэритропоэтической анемии, ВГ (ферритин 1100 нг/мл, тяжелая степень перегрузки железом печени и по данным МРТ печени (рис. 3 А, Б) время релаксации T2\* печени составило 1,5 мсек (норма >11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани печени 18,2 мг/г. Определялись

**Таблица 1**

**Параметры ЭхоКГ-исследования**

№	Критерии			КДО	ТМЖП	ФВ
	Stollberger	Jenni	Chin			
1-1	+	-	-	93	0,8	59%
1-2	+	-	-	195	1,2	51%
1-3	+	-	-	151	1,1	53%
2-1	+	+	+	180	0,8	40%
2-2	-	-	-	92	1,1	59%
2-3	-	-	-	105	1	67%
3-1	+	+	+	146	0,9	49%
3-2	-	-	-	160	1	58%

клинические признаки хронической сердечной недостаточности: отеки нижних конечностей, дилатация всех камер сердца со снижением систолической функции (ФВ ЛЖ 40% по Simpson), диастолическая



**Рис. 3. А, Б)** МРТ печени пациента 1-2, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Снижение интенсивности сигнала от паренхимы поджелудочной железы, от жирового костного мозга тел позвонков и костей таза (признаки перегрузки железом); **В-Д)** МРТ-сердца пациента 1-2 в кино-режиме. Умеренная дилатация полости ЛЖ (КДР — 65 мм), гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда боковой стенки и в области верхушки ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), гидроперикард (обозначен \*); **В)** длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **Г)** длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; **Д)** короткая ось.

**Примечание:** обозначения на рис. **Б:** l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

дисфункция I типа, повышение давления в легочной артерии (35 мм рт.ст.), признаки НМ в области боковой стенки и верхушки (табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 3 В-Д) была выявлена средняя/тяжелая степень накопления железа миокарда. Время релаксации T2\* миокарда составило 10,5 мсек, норма >20 мс), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани =2,54 мг/г. Также отмечался синдром некомпактного миокарда: критерий Petersen, 2 критерия Grothoff (табл. 2, 3). ФВ ЛЖ — 65%. Начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20 мг/кг массы тела, терапия бета-блокаторами, петлевыми и калийсберегающими диуретиками.

Пациент П-2 (рис. 1), отец пациентки 1, 54 года, диагностирована легкая анемия (Hb 109 г/л). ЭхоКГ:

конечно-диастолический размер (КДР) 5,5 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 1,1 см, ФВ ЛЖ 53%, признаки НМ в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger). МРТ сердца не проводилось.

#### Семья 2

Пациентка П-2 (рис. 4) 61 год, диагноз: миелодиспластический синдром. Рефрактерная анемия (5q-синдром). ВГ. В возрасте 49 лет (2007г) впервые выявлена двуххростковая цитопения (Hb 71 г/л, лейкоц. 3 тыс./мкл), в течение 6 мес. проводилась терапия препаратами железа. В 2008г в НМИЦ гематологии установлен диагноз миелодиспластического синдрома, вариант — рефрактерная анемия. С 2008г проводились регулярные гемотрансфузии донорских

Таблица 2

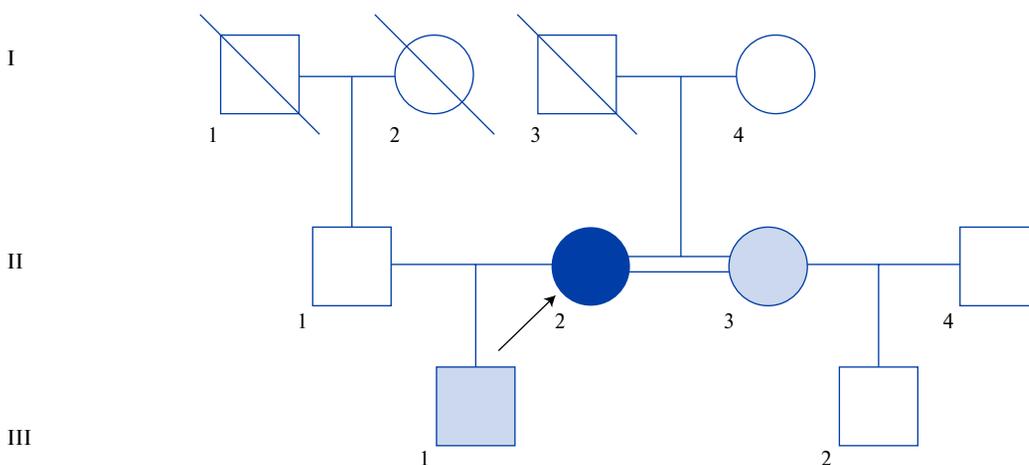
Параметры МРТ сердца

№	КДО	ФВ	Grothoff				Jacquier, %	Petersen
			Индекс массы НМ, г/м <sup>2</sup>	Нм/массе миокарда, %	Нм/к ≥3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Нм/к ≥2:1 в 4-6 сегментах		
1-III-1	81	70	10	13	-	+	13	+
1-III-1динамика	82	72	14	16	-	+	16	+
1-III-1динамика	88	73	13	14	+	+	14	+
1-II-4	142	65	23	17	-	+	17	+
2-II-3	131	39	24	20	+	+	20	+
3-II-1	111	59	14	14	-	+	14	+
3-II-1динамика	127	56	14	14	+	+	14	+

Таблица 3

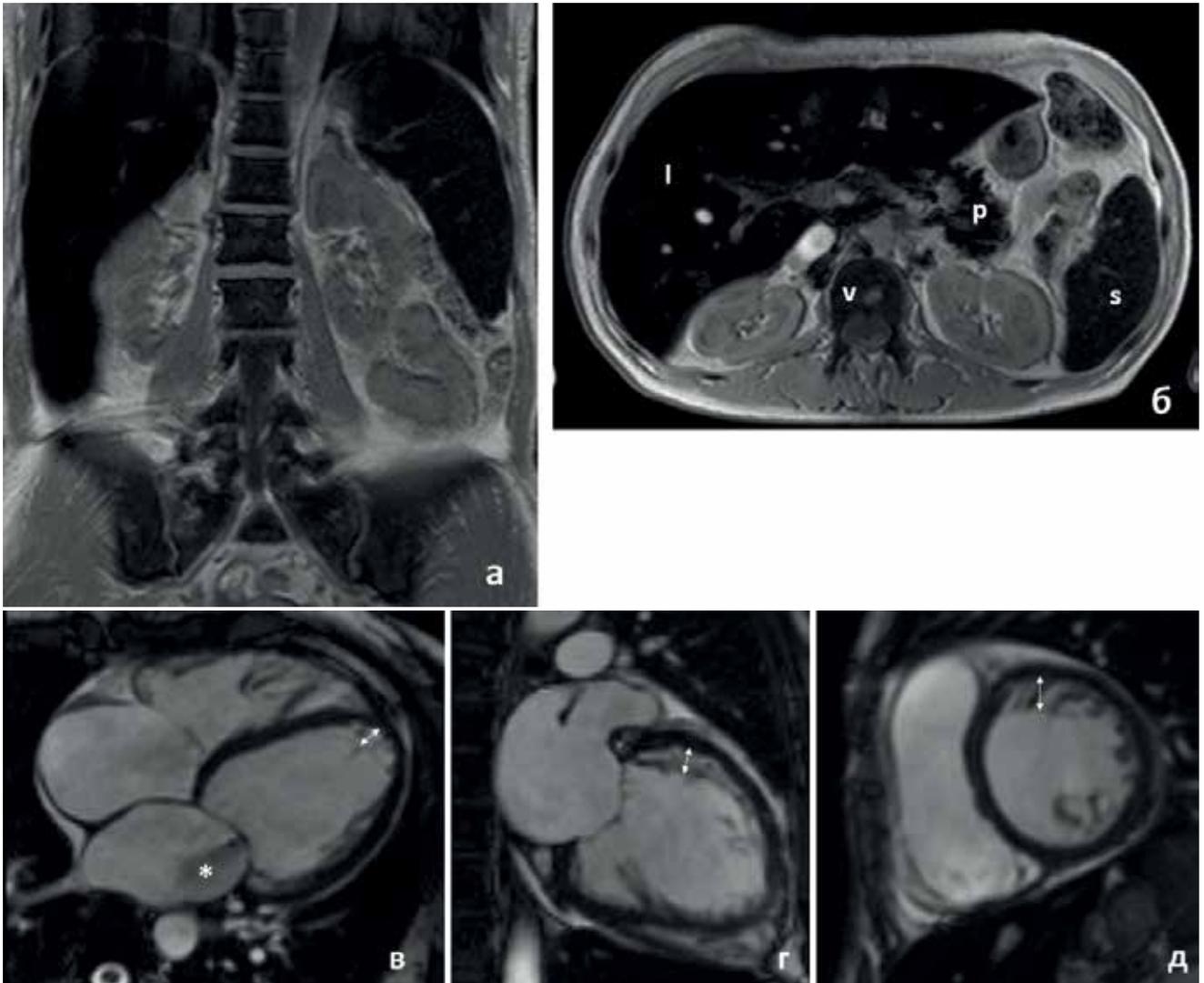
Результаты МРТ сердца по сегментам

№	Соотношение нм/к по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1-III-1	1,6	0,0	0,0	1,4	0,9	2,5	1,9	0,0	0,0	1,7	2,1	3,2	2,9	1,2	3,2	3,7	2,6
1-III-1динамика	2,0	0,0	0,0	2,9	0,7	2,2	0,6	0,0	0,0	1,8	1,7	2,2	0,0	1,7	1,6	2,1	0,0
1-III-1динамика	1,9	0,0	0,0	2,9	0,7	2,2	0,6	0,0	0,0	1,8	1,7	2,1	0,0	1,7	1,6	2,1	0,0
1-II-4	0,0	0,0	0,0	1,9	2,2	2,1	2,2	1,0	0,0	2,2	1,7	2,3	1,5	1,1	1,6	2,2	0,0
2-II-3	3,4	0,0	0,0	5,3	1,2	2,0	2,6	3,5	0,0	1,5	2,2	2,8	1,8	1,4	1,4	0,8	2,4
3-II-1	1,2	0,0	0,0	1,5	0,0	2,6	1,7	1,8	0,8	1,3	1,1	2,5	1,1	1,8	1,3	1,3	3,2
3-II-1динамика	1,4	0,0	0,0	2,3	1,1	1,6	2,8	2,1	0,0	1,7	1,1	3,4	1,6	1,6	1,5	3,3	3,3



I-1	Не известно
I-2	Не известно
I-3	Умер в 75 лет, ИБС
I-4	80 лет, артериальная гипертензия
II-1	60 лет, здоров
II-2	Пробанд 57 лет, мислодиспластический синдром, ВГ, кардиопатия, сердечная недостаточность
II-3	57 лет, повышенная трабекулярность ЛЖ
II-4	63 года, здорова
III-1	33 года, повышенная трабекулярность ЛЖ
III-2	30 лет, не обследован

Рис. 4. Родословная. Семья 2.

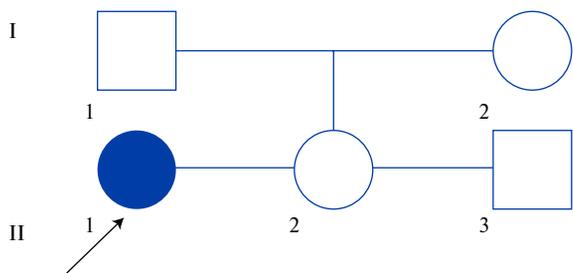


**Рис. 5. А, Б** МРТ печени пациентки 2-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы селезенки, поджелудочной железы, от жирового костного мозга тел позвонков и костей таза (признаки перегрузки железом); **В-Д** МРТ-сердца пациентки 2-1 в кино-режиме. Умеренная дилатация левых отделов (КДР ЛЖ — 65 мм, ЛП — 48 мм), гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда переднебоковой стенки и в области верхушки ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), низкоинтенсивный поток митральной регургитации 2 ст. (обозначен \*); **В**) длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **Г**) длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; **Д**) короткая ось.

**Примечание:** обозначения на рис. Б: l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

эритроцитов. В 2009 по 2013гг проведена терапия эритропоэтином и леналидомидом с временным эффектом в виде уменьшения анемического синдрома. В 2013г впервые выявлены лабораторные признаки перегрузки железом, начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20-25 мг/кг массы тела. В 2015г у больной сохранялась трехростковая цитопения с зависимостью от гемотрансфузий, определялась лабораторная (ферритин 820 нг/мл) и инструментальная (МРТ в режиме T2\* — тяжелая степень перегрузки печени, легкая степень перегрузки миокарда) картина посттрансфузионного гемохроматоза. Клинически выявлены признаки сердечной недостаточности: отеки нижних конечностей, одышка

в покое. При выполнении эхокардиографии обращала на себя внимание дилатация всех камер сердца с умеренно выраженной легочной гипертензией, в полости ЛЖ определялась повышенная трабекулярность, китерии Chin, Jenni, Stollberger (табл. 1). По данным суточного мониторирования электрокардиограммы зафиксированы пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. При выполнении МРТ (рис. 5) диагностирован НМЛЖ с дилатацией полости ЛЖ и перегрузкой миокарда железом средней степени тяжести (T2\* миокарда =11,8 мсек, что соответствует концентрации железа в миокарде MIC =2,21 мг/г), тяжелая степень перегрузки железом паренхимы печени (T2\* =1,0 мсек, что соответствует кон-



I-1	41 год, здоров
I-2	39 лет, не обследована
II-1	Пробанд 19 лет, бета-талассемия, ВГ, НМ ЛЖ, сердечная недостаточность
II-2	15 лет, не обследован
II-3	7 лет, не обследован

Рис. 6. Родословная. Семья 3.

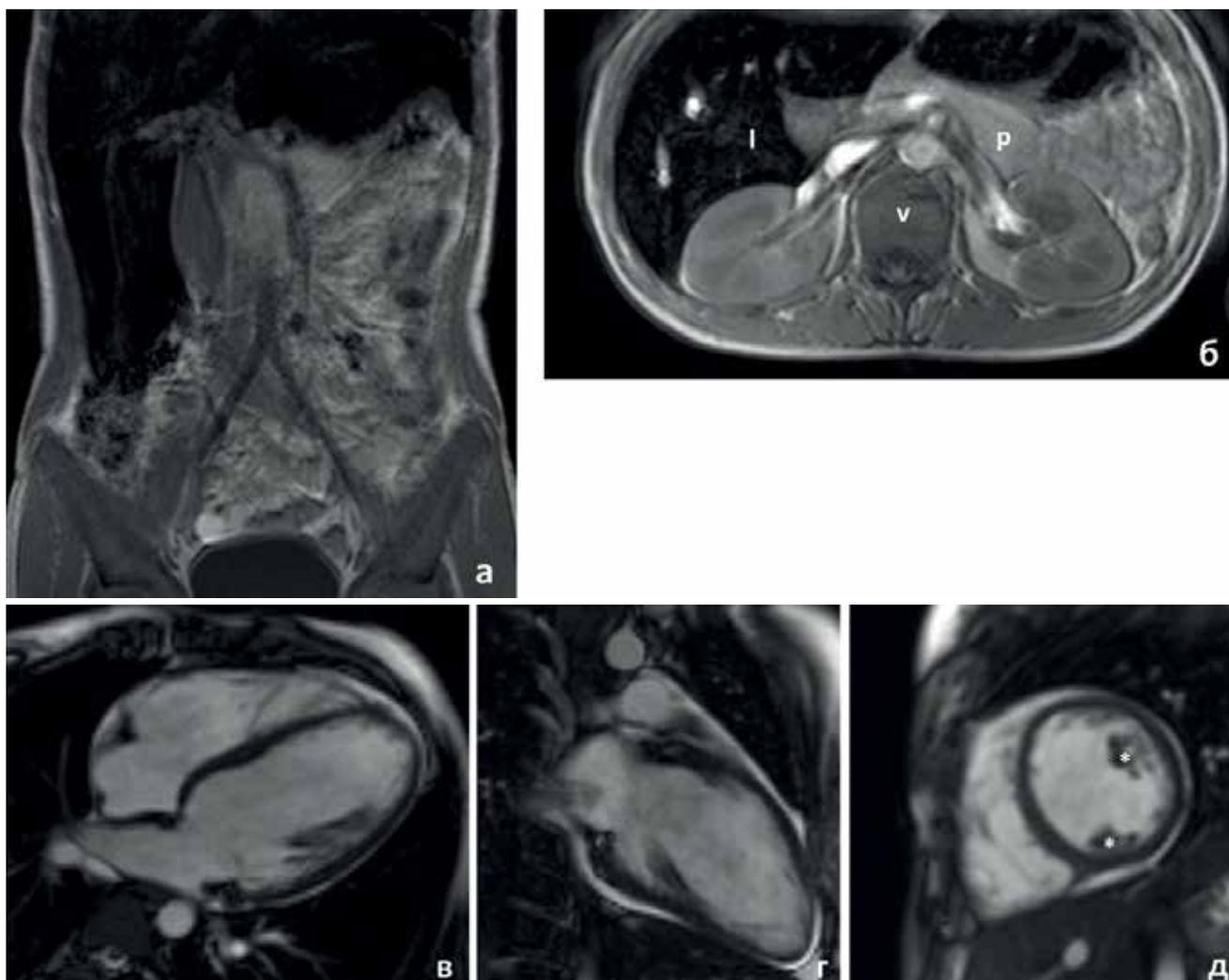


Рис. 7. А, Б) МРТ печени пациентки 3-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Состояние после спленэктомии. Признаков перегрузки железом поджелудочной железы, жирового костного мозга тел позвонков, костей таза нет; В-Д) МРТ-сердца пациентки 3-1 в кино-режиме. Небольшая дилатация полости ЛЖ (КДР ЛЖ — 54 мм, индексированный КДО ЛЖ — 111 мл/м<sup>2</sup>) со снижением его сократимости (ФВ ЛЖ — 41%), гипертрофии миокарда нет, “рассыпной” тип строения папиллярных мышц (указаны \*), минимальный гидроперикард; В) длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; Г) длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; Д) короткая ось.

Примечание: обозначения на рис. Б: l — печень, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

центрации железа в печени LIC = 28,8 мг/г). Клиническая ситуация была интерпретирована как кардиомиопатия смешанного генеза: рестриктивная кардиомиопатия с НМЛЖ, хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии. Пациентке была начата терапия бета-блокаторами, петлевыми и калий-сберегающими диуретиками, продолжена хелаторная терапия. По данным МГИ были выявлены два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *NEBL* rs200534792 и один в гене *BAG3* rs727502900.

Учитывая выявленные изменения, родственникам пациентки было рекомендовано пройти обследование.

Пациентка II-3 (рис. 4), сестра-близнец. ЭхоКГ: КДР 4,8 см, ТМЖП 1,0 см, ФВ ЛЖ 67%, выраженная трабекулярность ЛЖ, без четких критериев НМ. Было выявлено два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *NEBL* rs200534792 и один в гене *BAG3* rs727502900.

Пациент III-1 (рис. 4), сын 33 года. ЭхоКГ КДР 5,6 см, ТМЖП 1,1 см, ФВ ЛЖ 56%. Синдром компактного миокарда без четких диагностических критериев. По данным МГИ был выявлен миссенс вариант неопределенного значения в гене *BAG3* rs727502900.

### Семья 3

Пациентка II-1 (рис. 6) 24 года, диагноз: бета-талассемия, промежуточная форма. Состояние после спленэктомии. ВГ. Диагноз бета-талассемии установлен в возрасте 5 лет, с этого времени анемия приобрела трансфузионно-зависимый характер. В возрасте 15 лет выполнена спленэктомия, что несколько уменьшило трансфузионную потребность. В возрасте 18 лет выявлена лабораторная и инструментальная картина перегрузки железом. По данным МРТ печени (рис. 7 А, Б) диагностирована тяжелая степень перегрузки железом паренхимы печени: время релаксации T2\* печени = 0,8 мсек (норма > 11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани печени 34,2 мг/г. Начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20 мг/кг массы тела. На фоне четырёх лет хелаторной терапии был достигнут выраженный положительный эффект в виде повышения концентрации гемоглобина и значительного уменьшения трансфузионной зависимости. По данным ЭхоКГ выявлено умеренное снижение систолической функции (ФВ ЛЖ — 49%), КДР 5,8 см, НМ в области верхушки и боковой стенки ЛЖ (табл. 1). МРТ сердца (рис. 7 В-Д): синдром НМ с умеренной дилатацией полости со снижением сократительной способности ЛЖ. К терапии были добавлены антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При контрольном обследовании в 2019г, на фоне хелаторной терапии у больной сохранялась минимальная трансфузионная зависимость (2 дозы эритроцитарной взвеси в год). Уменьшилась степень перегрузки железом (ферритин 450 нг/мл, перегрузка печени легкой степени тяжести

по данным МРТ: значение времени релаксации T2\* — 4,5 мсек, что соответствует LIC 5,84 мг/г, данных за перегрузку железом миокарда не получено). Было зафиксировано восстановление систолической функции сердца и восстановление скорости атрио-вентрикулярного проведения. По данным генетической диагностики патогенных и вероятно-патогенных вариантов нуклеотидной последовательности выявлено не было. Было выявлено только два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *TTN* rs199501185 и один в гене *PLEC* rs782724039.

Пациент I-1 (рис. 6), отец пациентки 41 год. По данным ЭхоКГ данных за НМ нет, камеры сердца не расширены, ФВ ЛЖ 67%.

### Обсуждение

В этой работе мы провели сравнительный анализ данных визуализирующих исследований наших пациентов с ВГ и НМЛЖ, сопоставили их с модифицированными современными критериями НМЛЖ и результатами МГИ.

На примере представленных пациентов видно, что у одной из пациенток (2-II-2) прослеживается наследственный характер заболевания (у сына и сестры-близнеца выявлены признаки НМ без признаков ремоделирования миокарда). Также в этой семье выявлены варианты в генах, ответственных за развитие кардиомиопатии. А наличие у пациентки длительно существующей анемии и перегрузки железом на фоне исходно скомпрометированного миокарда, вероятно усугубило клиническое течение заболевания пациентки.

В другой семье (семья 1) имеет место наследственная дизэритропоэтическая анемия. К сожалению, в настоящее время МГИ родственникам пациентки проведено не было. Однако у пациентки по результатам проведенного обследования выявлены невыраженные изменения в сердце, отсутствует клиника сердечной недостаточности, что в свою очередь является дополнительным фактором для оценки изменений морфологии миокарда, как вторичного повышения трабекулярности миокарда. Также из таблицы 2 видно, что у пациентки I-III-1 индекс массы НМ равен 10 г/м<sup>2</sup> при первичном проведении МРТ сердца, при проведении исследования через год отмечено некоторое увеличение индекса массы НМ до 14 г/м<sup>2</sup>, что также не дает нам основание думать о первичном характере НМ и склоняет нас в пользу гипертрабекулярности на фоне перегрузки сердца железом. Результаты МГИ, не выявившего патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием кардиомиопатий, также говорят в пользу вторичных изменений структуры миокарда. У родного дяди (I-II-4) и отца (I-II-3) пациентки также выявлены ЭхоКГ признаки НМ (табл. 1). По данным МРТ сердца у пациента (I-II-4) отмечается повышение индекса массы НМ

до 23%, соотношение толщины некомпактный/ком-пактный слой >3 только в одном сегменте (табл. 2, 3). Возможно, в данной ситуации в этой конкретной семье разобраться с причинами гипертрабекулярности нам поможет МГИ, которое на настоящий момент не было выполнено.

Судить о генезе возникновения повышенной трабекулярности и НМ у пациентки 3-II-1 не представляется возможным, поскольку кардиологический скрининг был проведен не всем близким родственникам пациентки, по данным МГИ были найдены варианты в генах саркомерных белков, однако все выявленные варианты имеют неопределенную клиническую значимость. При этом стоит отметить, что у пациентки отмечались только МРТ признаки накопления железа в печени. И делать вывод на основании полученных данных — крайне непростая задача.

Достаточно большая распространенность НМЛЖ среди пациентов с накоплением железа в миокарде в очередной раз поднимает проблему гипердиагностики НМ. В представленных выше исследованиях была продемонстрирована попытка дифференциальной диагностики истинного НМЛЖ и повышенной трабекулярности миокарда вторичного генеза. Дальнейшая тенденция к ужесточению современных визуализирующих критериев закономерна, в то же время подобные исследования должны сопровождаться обязательным инструментальным обследованием

и МГИ родственников первой линии. В семьях с генетически детерминированными кардиомиопатиями при одном и том же патогенном варианте в гене, ассоциированном с кардиомиопатией возможно наличие родственников с НМЛЖ, удовлетворяющего всем современным критериям и родственников с повышенной трабекулярностью миокарда. Кроме того, для более полного понимания патогенеза и механизма гипертрабекулярности необходимо проведение проспективной оценки параметров ремоделирования у данных пациентов и сопоставление полученных данных со степенью тяжести перегрузки железом.

**Ограничения исследования:** небольшое количество пациентов с ВГ и НМЛЖ; не всем родственникам проведено МГИ и МРТ сердца с контрастом.

### Заключение

У пациентов с ВГ сердца отмечается ремоделирование миокарда по типу НМЛЖ, генез которого с большей долей вероятности носит вторичный характер. С целью подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективного наблюдения (МРТ сердца), в т.ч. включающего семейный скрининг и МГИ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Jenni R, Oechslin EN, Van Der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
- Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *International journal of cardiology*. 2013;165(3):463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
- Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303418.
- Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1658-60. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.039.
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: Implications for the diagnosis of left ventricular non-compaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circ J*. 1990;83:507-17.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and Pathoanatomical Characteristics of Isolated Left Ventricular Non-Compaction: A Step Towards Classification as a Distinct Cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328-43. doi:10.1002/hep.24330.
- Brissot P, Cavey T, Ropert M, et al. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med*. 2017;46(12Pt2):e288-e295. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.037.
- Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: A Canadian consensus guideline. *Leuk Res*. 2008;32(9):1338-53. doi:10.1016/j.leukres.2008.02.021.
- Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9. doi:10.1053/euhj.2001.2822.
- Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(5):662-8. doi:10.1002/jmri.20566.
- Wood JC. Editorial: History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*. 2009;120(20):1937-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907196.
- Piga A, Longo F, Musallam KM, et al. Left ventricular noncompaction in patients with beta-thalassemia: Uncovering a previously unrecognized abnormality. *Am J Hematol*. 2012;87(12):1079-83. doi:10.1002/ajh.23323.
- Chiodi E, Nardoza M, Gamberini MR, et al. Left ventricle remodeling in patients with beta-thalassemia major. An emerging differential diagnosis with left ventricle noncompaction disease. *Clinical Imaging*. 2017;45:58-64. doi:10.1016/j.clinimag.2017.05.010.
- Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):9-16. (In Russ.) Мясников Р.П., Щербаклова Н.В., Куликова О.В., и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):9-16. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.

## Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А.

**Цель.** Изучить, как влияет терапия препаратами из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) на показатели сосудистой жесткости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высоким сердечно-сосудистым риском.

**Материал и методы.** Проведено открытое проспективное 24-недельное исследование, в которое были включены 120 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. У них оценивали влияние терапии представителями современных классов сахароснижающих препаратов — иНГЛТ-2 (эмплаглифлозин 25 мг/сут.) и ИДПП-4 (ситаглиптин 100 мг/сут.) на сосудистую эластичность, параметры центральной гемодинамики, лабораторные показатели.

**Результаты.** На фоне 24 недель терапии целевого уровня гликированного гемоглобина достиг 71% пациентов в группе ситаглиптина и 80% — в группе эмпаглифлозина. В обеих группах улучшились параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, однако достоверные изменения показателей зарегистрированы только в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке снизилась на 14,4%, индекс аугментации — на 6%, центральное пульсовое давление — на 7,8%) ( $p < 0,05$ ). Прием ситаглиптина был ассоциирован с достоверными улучшениями липидного профиля пациентов (снижение общего холестерина на 9,5%, триглицеридов на 21%, липопротеидов низкой плотности на 15,1%, увеличение уровня липопротеидов высокой плотности на 15,7%) ( $p < 0,05$ ). В группе эмпаглифлозина улучшились антропометрические показатели (индекс массы тела снизился на 9,1%, окружность талии — на 4,1%) ( $p < 0,05$ ). Пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимое снижение индекса инсулинорезистентности НОМА и высокочувствительного С-реактивного белка: на 34% и 51,6% в группе эмпаглифлозина, на 31,8% и 22,1% в группе ситаглиптина, соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Применение эмпаглифлозина в большей степени связано со снижением артериальной ригидности у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, по сравнению с использованием ситаглиптина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Москва, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Барыкина И. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-7061-6164, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Санина Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0003-4797-7479, Смирнова В. О.\* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-3498-7718.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Zasabird@inbox.ru

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4-го типа, ИА — индекс аугментации, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, иНГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, ОХС — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СПВкф — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды.

**Рукопись получена** 25.02.2020

**Рецензия получена** 23.03.2020

**Принята к публикации** 13.04.2020



**Для цитирования:** Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3766.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3766

## The effect of various classes of glucose-lowering medications on the blood vessel elasticity in patients with type 2 diabetes

Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А.

**Aim.** To study the effect of various classes of glucose-lowering agents (dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors) on the vascular stiffness in patients with type 2 diabetes (T2D) and high cardiovascular risk.

**Material and methods.** The open-label, prospective 24-week study included 120 patients with T2D and high cardiovascular risk. We evaluated the effect of modern glucose-lowering medications, empagliflozin at a dose of 25 mg/day (SGLT-2 inhibitor) and sitagliptin at a dose of 100 mg/day (DPP-4 inhibitor), on vascular elasticity, central hemodynamic and laboratory parameters.

**Results.** After 24-week therapy, the target glycosylated hemoglobin level reached 71% and 80% of patients in the sitagliptin and empagliflozin groups, respectively. In both groups, vascular stiffness and central hemodynamic parameters were improved. However, significant changes were recorded only in the empagliflozin (carotid-femoral pulse wave velocity decreased by 14,4%, augmentation index — by 6%, central pulse pressure — by 7,8%) ( $p < 0,05$ ). Use of sitagliptin was associated with significant improvements in the lipid profile (total cholesterol decreased by 9,5%, triglycerides — by 21%, low density lipoproteins — by 15,1%; high density lipoproteins increased

by 15,7%) ( $p < 0,05$ ). In the empagliflozin group, anthropometric parameters were improved (body mass index decreased by 9,1%, waist circumference — by 4,1%) ( $p < 0,05$ ). Patients in both groups had a significant decrease in HOMA-IR index and highly sensitive C-reactive protein: by 34% and 51,6% in the empagliflozin group and by 31,8% and 22,1% in the sitagliptin group, respectively ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The use of empagliflozin is more associated with arterial stiffness decrease in T2D patients with high cardiovascular risk compared with sitagliptin.

**Key words:** diabetes, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index.

**Relationships and Activities:** not.

Volgograd State Medical University, Moscow, Russia.

Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Barykina I.N. ORCID: 0000-0002-7061-6164, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Sanina T.N. ORCID: 0000-0003-4797-7479, Smirnova V.O.\* ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

**Received:** 25.02.2020 **Revision Received:** 23.03.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Sanina T.N., Smirnova V.O., Popova E.A. The effect of various classes of glucose-lowering medications on the blood vessel elasticity in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3766. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3766

Сердечно-сосудистая патология — основная причина заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с диабетом в 2 раза выше, чем без диабета. По оценкам экспертов на долю диабета приходится 10-12% всех случаев сердечно-сосудистой смерти [2].

Характерные для сахарного диабета (СД) метаболические нарушения, такие как гипергликемия, избыток свободных жирных кислот и инсулинорезистентность, могут привести к подавлению продукции оксида азота и активации ренин-ангиотензиновой системы и как следствие к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и активации рецептора для поздних конечных продуктов гликирования (RAGE) [3-5]. Совокупность этих факторов способствует повышению артериальной жесткости, связанному с кальцификацией сосудов и накоплением коллагена [6, 7], что может частично объяснить повышенный риск сосудистых осложнений, связанных с СД2 [3].

Исследование UKPDS продемонстрировало важность достижения гликемического контроля в коррекции микрососудистых осложнений СД2 [8]. Тем не менее, такие крупномасштабные исследования, как ACCORD, ADVANCE и VADT показали неэффективность глюкозоцентрической концепции коррекции сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [9-11].

Поскольку алгоритмы, направленные исключительно на достижение гликемического контроля, не способны повлиять на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2, требуется многофакторный подход к лечению таких больных, включая контроль не только гликемии, но и артериального давления (АД), массы тела, показателей сосудистой эластичности и липидного спектра [12].

Жесткость сосудистой стенки обычно измеряется посредством регистрации скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в аорте или аортального индекса аугментации (ИА). Признаком значительного повышения артериальной жесткости принята

СПВ 12 м/с. Метаанализ показал, что увеличение сосудистой жесткости является важным предиктором развития ССЗ, сердечной недостаточности и смерти [13, 14]. Хотя СПВ в аорте считается “золотым стандартом” неинвазивной оценки артериальной жесткости, в качестве суррогатного маркера в клинической практике также можно использовать пульсовое давление (ПД). ПД определяется сердечным выбросом и жесткостью эластических магистральных артерий (например, аорты) и может быть рассчитано как разница между систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД) [15]. Повышенное периферическое ПД является независимым предиктором ССЗ у пациентов с СД2 [16-18].

Одним из мощных селективных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), применяемых при лечении СД2, является эмпаглифлозин [19]. В многочисленных исследованиях эмпаглифлозин продемонстрировал положительное влияние на параметры сосудистой жесткости: у пациентов с диабетом 1 типа (СД1) он снижает артериальную жесткость, оцениваемую путем измерения СПВ сонной артерии и ИА радиальной и сонной артерий, а также аорты [20], у пациентов с СД2 снижает центральное САД и ПД, благоприятно влияя на параметры сосудистой жесткости [21, 22].

Результаты большого числа экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) обладают рядом ангиопротективных эффектов, таких как противовоспалительный и антиатеросклеротический, включая стабилизацию атеросклеротической бляшки, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность альбуминурии, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД2 [23-26]. На настоящее время большое количество информации, касающейся кардиопротективных свойств ингибиторов ДПП4, накоплено о первом и наиболее изученном представителе данной группы — ситаглипине. Тем не менее, результаты исследования его действия на сосудистую жесткость остаются неодно-

значными. В некоторых сравнительных исследованиях показано, что ситаглиптин не оказывает достоверного влияния на СПВ [20]. В субанализе исследования PROLOGUE ситаглиптин также не оказывал положительного эффекта на СПВ, но при более тщательном исследовании подгруппы пациентов, достигших нормогликемии, было показано, что применение ситаглиптина ассоциировано со стабилизацией данного маркера сосудистой жесткости [27].

Целью настоящего исследования было изучение динамики показателей жёсткости артерий у больных СД2 с высоким ССР на фоне терапии различными представителями современных классов сахароснижающих препаратов (ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2) с заявленными кардио- и ангиопротективными свойствами.

### Материал и методы

Авторами проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, в которое были включены 120 пациентов (57 мужчин и 63 женщины) с СД2 и высоким ССР, ранее получавших монотерапию метформином в стабильной дозе (1000 мг 2 раза/сут.) не менее 6 мес., но не достигших на момент включения целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) (7-9%).

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы: 1 группа (61 пациент) в дополнение к метформину получала эмпаглифлозин (Джардинс) 25 мг/сут., 2 группа (59 пациентов) — ситаглиптин (Янвувия) 100 мг/сут. Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия не менялись в течение всего периода наблюдения. Пациентам обеих групп было предписано строго соблюдать рекомендации по питанию и физической активности на протяжении всего исследования.

Забор крови для биохимического исследования, а также физикальное обследование, включая регистрацию антропометрических параметров, электрокардиографию (ЭКГ), измерение СПВ и офисного АД, ИА, ПД и суточное мониторирование АД (СМАД) проводились на этапе включения пациентов, через 12 и 24 нед.

Региональную жёсткость аорты (сосуд эластического типа) оценивали по показателю скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВкф) методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor, Австралия). Для определения отраженной волны в аорте с помощью аппланационного тонометра проводили тонометрию лучевой артерии (SphygmoCor, AtCor, Сидней, Австралия) [28]. Функцию эндотелия оценивали путем измерения скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии на аппарате Aloka ProSound a7.

Все лабораторные исследования выполнялись у пациентов натощак. Биохимия крови, в том числе глюкоза, уровень липидов (общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ)), ферменты печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ)) и креатинин были оценены с помощью тест-наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе “ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics” (США). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридевальда [29]. Уровень лептина в сыворотке измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost. Содержание СРБ оценивали с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США). Величину  $HbA_{1c}$  определяли оптическим методом с помощью тест-наборов фирмы Siemens — DCA Systems на экспресс-анализаторе гликозилированного гемоглобина Siemens DCA Vantage™ (Siemens Healthcare Limited, Канада).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым *t*-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков применяли либо точный критерий Фишера, либо тест  $\chi^2$ , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где *M* — среднее, *m* — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный *t*-критерий Стьюдента.

Протокол исследования был утвержден Региональным исследовательским этическим комитетом. Исследование выполнено в соответствии с принципами “надлежащей клинической практики” (GCP). Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования до его начала.

### Результаты

Исходно группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности СД2 (~4 лет — от 2 до 6 лет), уровню офисного АД и  $HbA_{1c}$  (табл. 1).

Группы были также сопоставимы по сопутствующей терапии ССЗ (включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию). Как исходно, так и на момент окончания исследования не отмечалось различий между группами по дозе принимаемого пациентами метформина (1000 мг 2 раза/сут.).

В обеих группах пациентов на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечалось снижение уровня  $HbA_{1c}$ . Через 6 мес. наблюдения снижение  $HbA_{1c}$  составило: в группе эмпаглифлозина — 11,5%,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения исходно

Показатель	Группа терапии эмпаглифлозином, n=61	Группа терапии ситаглиптином, n=59
Возраст, лет	56,8±6,1	53,3±5,8
Пол, муж/жен	29/32	28/31
САД, мм рт.ст.	135,5±11	134,9±9,5
ДАД, мм рт.ст.	85,3±11,3	83,2±5,7
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8±0,6	7,5±0,4

Сокращения: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Динамика показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

Показатель	Группа терапии эмпаглифлозином, n=61			Группа терапии ситаглиптином, n=60		
	До лечения	После лечения	Δ%	До лечения	После лечения	Δ%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,2±2,3	31,1±2,9	-9,1* <sup>#</sup>	34,7±4,7	34,3±4,4	-1,2
ОТ, см	108,6±10,3	104,2±10,4	-4,1*	109,6±19,3	107,5±17,7	-1,9
САД, мм рт.ст.	135,5±11	125,7±11,7	-7,2* <sup>#</sup>	134,9±9,5	132,5±6,0	-1,8
ДАД, мм рт.ст.	85,3±11,3	82,4±11,4	-3,4	83,2±5,7	82,1±6,4	-1,3
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8±0,6	6,9±0,6	-11,5*	7,5±0,4	6,8±0,9	-9,8*
ГПН, ммоль/л	8,9±1,1	6,9±1	-22,5* <sup>#</sup>	8,0±1,3	6,7±2,3	-16,6*
ОХС, ммоль/л	5,66±0,9	5,68±0,9	0,4	6,1±1,7	5,5±1,1	-9,5* <sup>#</sup>
ЛНП, ммоль/л	3,43±1,1	3,55±1	3,5	4,0±1,4	3,4±0,8	-15,1* <sup>#</sup>
ЛВП, ммоль/л	0,92±0,2	1,01±0,2	9,8*	1,3±0,3	1,5±0,3	15,7* <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	2,89±0,9	2,69±0,9	-6,9*	1,8±0,6	1,4±0,5	-21* <sup>#</sup>
СПВкф, м/с	11,8±1,9	10,1±1,8	-14,4* <sup>#</sup>	11,4±2,4	10,8±1,6	-5,3
ИА, %	31,7±8,5	29,8±8,2	-6* <sup>#</sup>	34,5±9,7	33,6±8,4	-2,6
цПД, мм рт.ст.	37,2±7,2	34,3±7,4	-7,8* <sup>#</sup>	40,6±7,8	40,1±7,7	-1,2
Индекс НОМА	4,7±1,3	3,1±0,9	-34*	4,4±1,1	3,0±0,8	-31,8*
С-РБ, мг/л	3,1±1,2	1,5±0,8	-51,6* <sup>#</sup>	3,2±0,9	2,5±0,7	-22,1*
Креатинин, мкмоль/л	94±13,3	89,9±10,7	-4,4	92,4±17,2	88,5±14,9	-4,1
АЛТ, Ед./л	25,6±6,9	25,2±7,1	-1,6	38,8±11,7	33,5±14,9	-13,6* <sup>#</sup>
АСТ, Ед./л	23±7,4	22,5±7,1	-2,2	31,7±8,8	28±12,8	-11,7* <sup>#</sup>

Примечание: \* — p<0,05 — достоверные различия относительно исходных значений, <sup>#</sup> — p<0,05 — достоверные различия между группами.

Сокращения: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СПВкф — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, цПД — центральное пульсовое давление.

а в группе ситаглиптина — 9,8% (p<0,05). При сравнении групп по уровню HbA<sub>1c</sub> как до, так и после лечения, группы достоверно не отличались (p=0,66/p=0,58) (табл. 2). На момент окончания участия в исследовании 80% пациентов (49 человек) достигли целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7,0% в группе эмпаглифлозина и 71% (42 человека) в группе ситаглиптина.

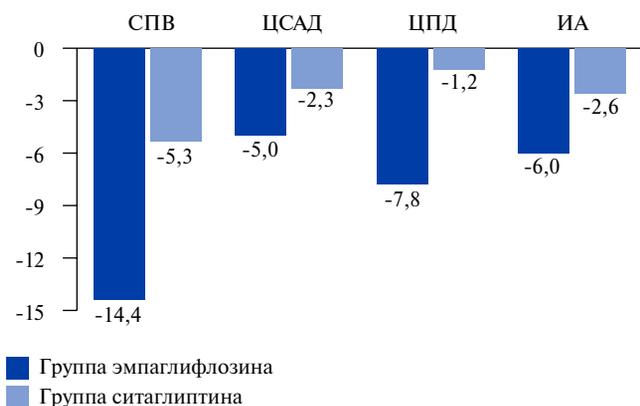
По показателям жёсткости аорты, общей сонной и плечевой артерий за период наблюдения зарегистрирована незначительная положительная динамика в группе ситаглиптина, однако снижение оцениваемых параметров было статистически не значимым (рис. 1). В то же время у пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение

СПВкф на 14,4%, цПД на 7,8%, а также ИА на 6,0% (p<0,05) (рис. 1).

В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением уровня САД — на 7,2% (p<0,05), а снижение ДАД — на 3,4% не достигло уровня статистической значимости (табл. 2).

За период наблюдения достоверные изменения индекса массы тела и окружности талии зарегистрированы лишь в группе терапии эмпаглифлозином — оба параметра снизились на 9,1% и 4,1%, соответственно (p<0,05) (табл. 2).

В группе пациентов, находившихся на терапии ситаглиптином, наблюдалось значимое увеличение



**Рис. 1.** Динамика параметров сосудистой жесткости в исследуемых группах.  
**Сокращения:** ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЦПД — центральное пульсовое давление, ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление.

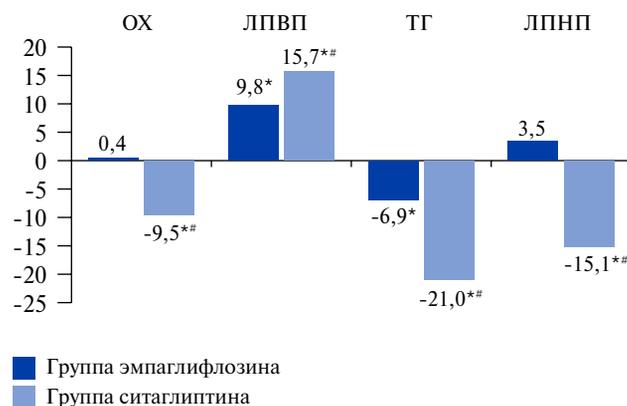
уровня ЛВП на 15,7%, а также снижение ОХС на 9,5%, ТГ — на 21%, ЛНП — на 15,1% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4% и ЛНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛВП — на 9,8% и снизился уровень ТГ — на 6,9% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА: на 31,8% в группе ситаглиптина ( $p < 0,05$ ) и на 34% в группе эмпаглифлозина ( $p < 0,01$ ). Однако различия между группами были статистически не значимы (рис. 3).

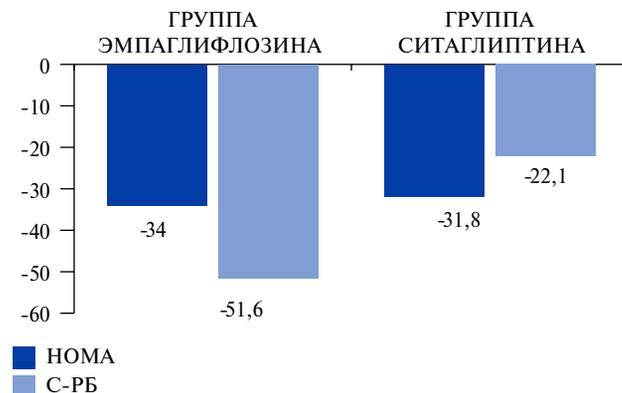
Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое снижение уровня С-реактивного белка: у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, он снизился на 51,6% ( $p < 0,05$ ), у пациентов, принимавших ситаглиптин, — на 22,1% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Негативных изменений уровней мочевого кислоты, креатинина, АЛТ, АСТ в обеих группах через 24 нед. терапии, по сравнению с исходными значениями, отмечено не было ( $p < 0,05$ ).

На протяжении всего периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, включая гипогликемию и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), зарегистрировано не было ни в одной из групп. У 1 пациента в группе эмпаглифлозина зафиксирована инфекция половых органов (баланопостит), не потребовавшая отмены препарата исследования. Эпизодов инфекций мочевыводящих путей (подтвержденных клинически значимыми изменениями содержания лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи) не выявлено. Зарегистрирован 1 случай эугликемического повышения уровня кетонов в крови пациента, принимавшего эмпаглифлозин, самостоятельно разрешившийся после отмены препарата.



**Рис. 2.** Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах.  
**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверные различия относительно исходных значений, \*\* —  $p < 0,05$  — достоверные различия между группами.  
**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.



**Рис. 3.** Динамика показателей воспаления и инсулинорезистентности в исследуемых группах.  
**Сокращения:** НОМА — Homeostasis Model Assessment, С-РБ — С — реактивный белок.

### Обсуждение

ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с СД2 из-за преждевременного развития атеросклероза и артериальных осложнений. Воспалительные медиаторы, такие как высокочувствительный С-реактивный белок или IL-6, повышены при диабете [30], и, по-видимому, воспаление играет ключевую роль в патогенезе сосудистой дисфункции [31]. Кроме того, повышенный уровень глюкозы крови способствует образованию конечных продуктов гликирования, в т.ч. гликирования белков, что приводит к изменениям в стенке сосудов и повышению их жесткости. Среди различных методов оценки сосудистой жесткости измерение СПВкф — самый надежный. Этот метод полезен не только для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий, но также для стратификации риска и, возможно, осуществления более раннего терапевтического вмешательства у пациентов с диабетом.

В нашем исследовании у пациентов с СД2 и высоким ССР применение ситаглиптина и эмпаглифлозина сопровождалось положительной динамикой показателей сосудистой жесткости, однако в группе ингибитора НГЛТ-2 этот эффект был существенно более выраженным.

Результаты исследования сердечно-сосудистой безопасности TECOS продемонстрировали отсутствие как риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема ситаглиптина, так и повышенного риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Было показано, что ситаглиптин может назначаться пациентам с СД2, в т.ч. с сердечной недостаточностью, без увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [32]. В ходе выполнения исследования EMPA-REG OUTCOME получены убедительные доказательства снижения риска развития осложнений ССЗ на фоне применения эмпаглифлозина [33].

Один из важнейших механизмов, обуславливающих положительное влияние терапии эмпаглифлозином и ситаглиптином в отношении снижения частоты развития осложнений ССЗ у пациентов с СД2, продемонстрированного в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и TECOS, очевидно, является снижение жесткости артерий. Предыдущие исследования показали, что сосудистая жесткость является мощным предиктором ССЗ и смертности от всех причин в различных популяциях, более того, она является независимым предиктором 10-летней смертности у больных СД [34, 35].

Ангиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключается прежде всего в прямом и опосредованном метаболическом воздействии. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, улучшение показателей липидного спектра, активация некоторых нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию [36]. В проведенном нами исследовании на фоне приема ситаглиптина отмечено снижение уровня ОХС, ЛНП

и ТГ, повышение чувствительности к инсулину, снижение С-реактивного белка, что согласуется с результатами, полученными в предыдущих исследованиях [37, 38].

Механизмами, лежащими в основе ангиопротективных свойств ингибиторов НГЛТ-2 и эмпаглифлозина, в частности, является плеiotропный эффект ингибирования НГЛТ-2, включая снижение уровня глюкозы, уменьшение выраженности неинфекционного малоинтенсивного воспаления, улучшение чувствительности к инсулину, антигипертензивные эффекты и снижение веса [39]. В нашем исследовании эмпаглифлозин подтвердил своё положительное влияние на антропометрические параметры, гемодинамические показатели, а также маркеры воспаления и инсулинорезистентности, которое было отмечено в предшествующих исследованиях [40].

### Заключение

Успешная сахароснижающая терапия у больных СД2 подразумевает индивидуальный подход к каждому пациенту. Приоритетными качествами при выборе сахароснижающих препаратов должны быть их эффективность и безопасность. Согласно современным данным, своевременное использование новых классов сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2, — вследствие оптимального сочетания эффективности, безопасности и оказываемого спектра потенциальных кардио- и ангиопротективных эффектов, предпочтительно у большинства пациентов с высоким ССР.

Применение эмпаглифлозина в проведенном нами исследовании было ассоциировано с более выраженным снижением артериальной ригидности у пациентов с СД2 и высоким ССР, нежели использование ситаглиптина.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1):S1-93. doi:10.2337/dc15-S003.
2. Roglic G. WHO global report on diabetes: a summary. *Int J Noncommunicable Dis.* 2016;1(1):3. doi:10.4103/2468-8827.184853.
3. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018;34(5):575-84. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
4. Griffin TP, Wall D, Browne GA, et al. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry.* 2018;55(3):373-84. doi:10.1177/0004563217728964.
5. Bansal S, Kare PK, Tripathi AK, et al. Advanced Glycation End Products: A Potential Contributor of Oxidative Stress for Cardio-Vascular Problems in Diabetes. *Oxidative Stress in Heart Diseases.* Springer, Singapore, 2019:437-59. doi:10.1007/978-981-13-8273-4\_20.
6. Funck KL, Laugesen E, Øvrehus K, et al. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: a computed tomography angiography study. *Journal of hypertension.* 2017;35(6):1235-43. doi:10.1097/HJH.0000000000001308.
7. Raaz U, Raaz U, Schellinger I, et al. Non-coding RNAs comprehensively counteract adverse arterial remodeling and stiffening in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(11-Supplement):2023. doi:10.1016/S0735-1097(17)35412-8.
8. Yozgatli K, Lefrandt JD, Noordzij MJ, et al. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 2018;35(9):1242-8. doi:10.1111/dme.13651.
9. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017;5(6):431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
10. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2018;47(1):81-96. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.002.
11. Chandalia HB, Thadani PM. Glycemic targets in diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* 2016;36(3):359-69. doi:10.1007/s13410-016-0467-8.
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collabo-

- ration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
13. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617-29. doi:10.1177/0003319717742544.
  14. Kotsis V, Antza C, Doundoulakis I, et al. Markers of early vascular ageing. *Current pharmaceutical design* 2017;23(22):3200-4. doi:10.2174/1381612823666170328142433.
  15. Climie RE, Schultz MG, Fell JW, et al. Central-to-brachial blood pressure amplification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of human hypertension*. 2019;33(2):94-105. doi:10.1038/s41371-018-0124-4.
  16. Buda VA, Ciobanu DM, Roman G. Pulse pressure is more relevant than systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clujul Medical*. 2018; 91(4):408. doi:10.15386/cjmed-972.
  17. Yu D, Simmons D. Association between pulse pressure and risk of hospital admissions for cardiovascular events among people with type 2 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2015;32:1201-6. doi:10.1111/dme.12693.
  18. Narita K, Hoshida S, Kario K. Hemodynamic Stress, Pulse Pressure, and Blood Pressure Variability May Be Strong Triggers of Cardiovascular Events in Diabetes. *American journal of hypertension*. 2019;32(11):1045-7. doi:10.1093/ajh/hpz131.
  19. Devi R, Mali G, Chakraborty I, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgraduate medicine*. 2017;129(3):382-92. doi:10.1080/00325481.2017.1259544.
  20. Lunder M, Janić M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):153. doi:10.1186/s12933-018-0797-6.
  21. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
  22. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. Published 2019 Mar 29. doi:10.1186/s12933-019-0839-8.
  23. Avogaro A, Fadini GP. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(8):1686-95. doi:10.1111/bcp.13611.
  24. Pereira CA, Carneiro FS, Matsumoto T, et al. Bonus effects of antidiabetic drugs: possible beneficial effects on endothelial dysfunction, vascular inflammation and atherosclerosis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;123(5):523-38. doi:10.1111/bcpt.13054.
  25. Wang H, Zhou Y, Guo Z, et al. Sitagliptin attenuates endothelial dysfunction of Zucker diabetic fatty rats: implication of the antiperoxynitrite and autophagy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2018;23(1):66-78. doi:10.1177/1074248417715001.
  26. Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017;17(2):143-55. doi:10.1007/s40256-016-0208-x.
  27. Tomiyama H, Miwa T, Kanet K, et al. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: a sub-analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):134. doi:10.1186/s12933-016-0472-8.
  28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;(27):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
  29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502. doi:10.1093/clinchem/18.6.499.
  30. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, C-reactive protein levels and insulin resistance associated with type 2 diabetes in abdominal obesity women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(1):68-74. doi:10.1007/s12291-015-0514-0.
  31. Dinh QN, Chrissobolis S, Diep H, et al. Advanced atherosclerosis is associated with inflammation, vascular dysfunction and oxidant stress, but not hypertension. *Pharmacological research*. 2017;116:70-6. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.032.
  32. Nauck MA, McGuire DK, Pieper KS, et al. Sitagliptin does not reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure following myocardial infarction in patients with diabetes: observations from TECOS. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):116. doi:10.1186/s12933-019-0921-2.
  33. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):717-25. doi:10.2337/dc16-0041.
  34. Van Bortel L. Arterial stiffness: From surrogate marker to therapeutic target. *Artery Research*. 2016;14:10-4. doi:10.1016/j.artres.2016.01.001.
  35. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Prognostic value of carotid-femoral pulse wave velocity for cardiovascular events: an IPD meta-analysis of prospective observational data from 14 studies including 16,358 subjects. *Artery Research*. 2019;5(4):138-9. doi:10.1016/j.artres.2011.10.209.
  36. Xie W, Song X, Liu Z. Impact of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on cardiovascular diseases. *Vascular pharmacology*. 2018;109:17-26. doi:10.1016/j.vph.2018.05.010.
  37. Derosa G, Tritto I, Romano D, et al. Effects of Sitagliptin on Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 7 Years of Therapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(10):1391-9. doi:10.1002/jcph.1431.
  38. Hussain M, Rafique MA, Iqbal J, et al. Effect of sitagliptin and glimepiride on C-reactive protein (CRP) in overweight Type-2 diabetic patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(2):383. doi:10.12669/pjms.35.2.645.
  39. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):435-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30314-5.
  40. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий

Конради А. О., Недошивин А. О.

Статья посвящена актуальным данным о связи ренин-ангиотензиновой системы и применения препаратов, влияющих на ее активность с риском заражения и рисками исходов при COVID-19 инфекции. Приведен анализ последних данных литературы и сделан вывод об отсутствии связи приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II с каким-либо риском негативного исхода и отсутствии показаний к отмене этих групп препаратов.

**Ключевые слова:** COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О.\* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург.

бург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8892-6411.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
konradi@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Рукопись получена** 23.04.2020

**Рецензия получена** 27.04.2020

**Принята к публикации** 27.04.2020



**Для цитирования:** Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

## Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions

Konradi A. O., Nedoshivin A. O.

The article describes current data on the relationship of renin-angiotensin system and related drugs with the risk of COVID-19 infection and its outcomes. Analysis of the latest publications did not reveal association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with any risk of an unfavorable outcome, and there was no data for withdrawal of these drugs.

**Key words:** COVID-19, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin converting enzyme 2.

**Relationships and Activities:** not.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Konradi A. O.\* ORCID: 0000-0001-8169-7812, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411.

**Received:** 23.04.2020 **Revision Received:** 27.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

**For citation:** Konradi A. O., Nedoshivin A. O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861

Недавно вышло несколько рекомендаций, согласно которым пациенты, принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II), не должны отменять эти препараты из-за вспышки коронавируса. Этой позиции придерживается официально Американская коллегия кардиологов, Европейское общество кардиологов, а также Российское кардиологическое общество [1–3].

Известно, что тканевая и циркулирующая компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) образуют сложную сеть регуляторных и контррегуляторных пептидов. Ангиотензинпревращающий фермент второго типа (АПФ2) — это ключевой фермент, который расщепляет ангиотензин II до ангиотензина-1-7, тем самым ослабляя его влия-

ние на вазоконстрикцию, задержку натрия и фиброз. Хотя основным субстратом АПФ2 является ангиотензин II, этот фермент также расщепляет ангиотензин I до ангиотензина-1-9 и участвует в гидролизе других пептидов [4]. АПФ2 экспрессируется в сердце, почках, а также значимо в клетках альвеолярного эпителия.

Столь активное внимание к вопросу блокады РААС при коронавирусной инфекции (COVID-19) не случайно. Напомним, что сам вирус SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве посредника для входа внутрь клетки. Одно из опасений состояло в том, что использование антигипертензивных препаратов из упомянутых выше классов может вызвать увеличение экспрессии этого фермента, что, по-видимому, потенциально может привести к увеличению числа мишеней для вируса. Ferrario CM, et al. было ранее

показано, что как иАПФ, так и БРА II существенно повышают экспрессию данного фермента [5]. Предложение о возможном негативном влиянии этого факта было сделано в феврале 2020г [6], что в дальнейшем и стало поводом для бурного обсуждения проблемы на страницах журналов и на профильных сайтах [7].

Однако подробный анализ литературы показал, что доказательств собственно наличия этого эффекта практически нет, а его клиническая значимость вызывает большие сомнения. Первоначально подобные эффекты были продемонстрированы в исследованиях на животных, которые использовали модели острых повреждений и дозы препаратов, которые существенно превышают дозы, использующиеся у кардиологических пациентов, нет никаких убедительных доказательств того, что подобный эффект может наблюдаться у человека при использовании терапевтических доз [8]. Показано, что иАПФ при клиническом применении непосредственно не влияют на активность АПФ2 [9].

Клинические данные, посвящённые изучению этого вопроса при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, немногочисленны. Они ограничиваются многоцентровым исследованием в г.Ухань [10], где ретроспективно оценены всего 43 пациента с артериальной гипертензией (АГ), которые принимали блокаторы РААС в сравнении с 83 пациентами с АГ, которые лечились другими группами препаратов. 125 сопоставимых по возрасту и полу лиц составили контрольную группу без АГ. В этом исследовании было в очередной раз подтверждено, что гипертония сама по себе является фактором риска тяжелого течения COVID-19, госпитализированные пациенты имели более высокий уровень артериального давления, чем общая популяция, кроме того, наличие АГ было ассоциировано с более высоким уровнем смертности и более длительным пребыванием в больнице. После того, как были выделены пациенты, регулярно получавшие блокаторы РААС, выяснилось, что у них были сопоставимые показатели артериального давления с теми, кто принимал другие препараты, но среди них было меньше пациентов в критическом состоянии (9,3% vs 22,9%, на границе статистической значимости) и более низкий уровень смертности (4,7% vs 13,3%). Подгруппа больных на терапии иАПФ/БРА также имела более низкие маркеры воспаления (С-реактивный белок и кальцитонин). Таким образом, несмотря на то, что данные пока немногочисленные, есть основания полагать, что блокада РААС имеет скорее протективный эффект в отношении риска, чем негативный. Это исследование является еще одним аргументом в пользу рекомендации не отменять данные группы препаратов в условиях пандемии.

Важность проблемы была обозначена Vaduganathan M, et al. в марте 2020г [11]. Учитывая широкое

применение иАПФ и БРА во всем мире, позиция по применению этих препаратов у пациентов с COVID-19 крайне необходима. Данные, полученные на людях, слишком ограничены, чтобы подтвердить или опровергнуть имеющиеся гипотезы. Однако позиция экспертов сегодня однозначна: отмена ингибиторов РААС может нанести большой вред пациентам высокого риска с известным или предполагаемым COVID-19, чем какие-либо риски, связанные с их применением.

Недавно было высказано предположение о том, что связь между ангиотензином II и риском тяжелого течения инфекции может иметь двухфазный характер [12]. То есть повышение экспрессии белка может приводить изначально к повышению риска начала заболевания, тогда как при наличии текущей инфекции блокада РААС приводит к снижению рисков негативного прогноза. Однако на сегодняшний день бифазная концепция не имеет подтверждения для того, чтобы сказать, в какой степени применение блокады РААС может иметь как негативные, так и протективные свойства, необходимы дальнейшие исследования. Сегодня не исключается, что данные группы препаратов окажутся полезными в профилактике развития острого респираторного дистресс-синдрома [11].

Возможно, есть смысл даже использовать рекомбинантный белок АПФ2 для лечения дыхательных расстройств. Ранее было показано, что введение рекомбинантного АПФ2 уменьшало количество ангиотензина II и увеличивало количество более коротких продуктов метаболизма [12]. Циркулирующий в крови рекомбинантный АПФ2 может стать некоторой “приманкой” для вируса — он будет связываться с ним, но при этом находиться в плазме крови, а не на поверхности клетки, и потенциально может связать вирус и вывести его из строя. Группа ученых недавно продемонстрировали это в клеточной культуре: добавление рекомбинантного белка к вирусному тесту репликации, по-видимому, вызвало значительное снижение вирусной РНК, в то время как добавление мышинной версии ACE2 не обладало таким эффектом [13]. Данный препарат возвращается сегодня в клинические исследования в Китае, а также в Европе, чтобы оценить, может ли лечение уменьшить число пациентов, требующих искусственной вентиляции легких.

По опубликованным данным наличие ишемической болезни сердца (ИБС) повышает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 2,5 раза, а АГ почти в 7 раз [14]. Крайне важно сохранить базовую эффективную терапию таких пациентов, включая все группы препаратов, которые улучшают отдаленный прогноз: иАПФ, бета-блокаторы, антиагреганты, статины. При выборе препаратов следует отдать предпочтение тем препаратам, которые доказали свою эффективность в отношении жёстких конечных

точек в зависимости от сопутствующей патологии, если говорить об иАПФ и риске ИБС, то это, прежде всего, периндоприл и рамиприл.

Совсем недавно, 23 апреля 2020г было опубликовано еще одно исследование, выполненное в Китае [15]. Среди 1178 больных COVID-19, средний возраст 55,5 лет, доля мужчин 46,3%, госпитальная летальность составила 11,0%. Имели АГ 362 пациента и 115 из них принимали иАПФ или БРА II (31,8%). Смертность пациентов с АГ была очень высока и составила 21,3%. при этом доля больных, получающих блокаторы РААС не различалась среди больных с тяжёлым и легким течением (32,9% vs 30,7%; P=0,65) равно как и между умершими и выжившими (27,3% vs 33,0%; P=0,34). Различий между иАПФ и БРА II выявлено не было. Это исследование еще раз показывает безопасность применения обеих групп препаратов. Одновременно на новостном портале Medscape были опубликованы данные исследования, которое показало, что применение иАПФ может на 68% снизить частоту сепсиса у больных с COVID-19 [16].

Следует иметь в виду, что во время эпидемии пациенты начинают меньше уделять внимания терапии своих хронических заболеваний, что очень опасно с точки зрения рисков снижения приверженности и увеличения частоты фатальных осложнений. Это усугубляется относительным снижением доступности помощи в такой период. Потому приобретает значение использование фиксированных комбинаций препаратов, которые повышают приверженность к терапии. Это справедливо для всех комбинирован-

ных антигипертензивных препаратов, а также для препаратов, содержащих в своем составе иАПФ и бета-блокатор, комбинации антигипертензивных препаратов со статинами и др.

### Заключение. Ключевые положения

1. АПФ2 — фермент, который физиологически противодействует активации РААС, является функциональным рецептором к вирусу SARS-CoV-2.

2. Некоторые доклинические исследования показали, что ингибиторы РААС могут повышать экспрессию АПФ2, что не подтвердилось в исследованиях на человеке.

3. В настоящее время проводятся клинические испытания для оценки безопасности и эффективности блокады РААС при COVID-19, включая рекомбинантный человеческий АПФ2 и БРА II лозартан [17].

4. Резкая отмена ингибиторов РААС у пациентов высокого риска, включая пациентов с АГ, сердечной недостаточностью или с сопутствующей ИБС и перенесших инфаркт миокарда, может привести к клинической нестабильности и неблагоприятным исходам для здоровья.

5. Терапия иАПФ и БРА II должна быть продолжена у пациентов группы риска, а также у тех пациентов, у кого имеется подозрение или обнаружено COVID-19.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
2. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. last updated on 21 April 2020, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
3. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В. Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
4. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). Physiol Rev. 2018;98(1):505-53. doi:10.1152/physrev.00023.2016.
5. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. 2005;111(20):2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461. Epub 2005 May 16.
6. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. BMJ 2020; 368. doi:10.1136/bmj.m810.
7. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? J Hypertens. 2020;38(5):781-2. doi:10.1097/HJH.0000000000002450.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570.
9. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. Virol Sin. 2020. doi:10.1007/s12250-020-00205-6. Online ahead of print.
10. Guang Ya, Zihu T, Ling Z, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. doi:10.1101/2020.03.31.20038935.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. NEJM. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
12. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni Ch. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc. 2020;9(7):e016509. doi:10.1161/JAHA.120.016509.
13. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Juyi Li, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
16. Zoler ML. ACEI/ARBs Linked With Survival in Hypertensive, Chinese COVID-19 Patients Medscape. Medical News April 22. 2020.
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020. doi:10.1002/ddr.21656. Online ahead of print.

## Трудности диагностики электродного эндокардита

Щукин Ю. В., Терешина О. В., Рябов А. Е., Ирбахтина И. С., Айдумова О. Ю.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, электродный эндокардит, чреспищеводная эхокардиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Терешина О. В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, доцент кафедры терапии ИПО, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, ORCID: 0000-0003-0382-3363, Рябов А. Е. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2, доцент кафедры пропедевтической терапии, врач-кардиолог высшей категории, ORCID: 0000-0001-8831-276X, Ирбахтина И. С. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0003-2166-5928, Айдумова О. Ю.\* — врач-кардиолог кардиологического отделения № 2, старший лаборант кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0001-5673-7958.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
volga.rassvet@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЭ — электродный эндокардит.

**Рукопись получена** 05.03.2020

**Рецензия получена** 11.03.2020

**Принята к публикации** 19.03.2020



**Для цитирования:** Щукин Ю. В., Терешина О. В., Рябов А. Е., Ирбахтина И. С., Айдумова О. Ю. Трудности диагностики электродного эндокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3775.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3775

## Difficulties in diagnosing cardiac device-related endocarditis

Shchukin Yu. V., Tereshina O. V., Ryabov A. E., Irbakhtina I. S., Aydumova O. Yu.

**Key words:** infectious endocarditis, cardiac device-related endocarditis, transesophageal echocardiography.

**Relationships and Activities:** not.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Tereshina O. V. ORCID: 0000-0003-0382-3363, Ryabov A. E. ORCID: 0000-0001-8831-276X, Irbakhtina I. S. ORCID: 0000-0003-2166-5928, Aydumova O. Yu.\* ORCID: 0000-0001-5673-7958.

**Received:** 05.03.2020 **Revision Received:** 11.03.2020 **Accepted:** 19.03.2020

**For citation:** Shchukin Yu. V., Tereshina O. V., Ryabov A. E., Irbakhtina I. S., Aydumova O. Yu. Difficulties in diagnosing cardiac device-related endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3775. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3775

В последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ), а стремительное развитие кардиохирургии привело к выделению особых форм заболевания: ИЭ протезированного клапана и ИЭ, ассоциированного с электродами имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС) или кардиовертера-дефибриллятора — электродного эндокардита (ЭЭ). Частота инфекционных осложнений после имплантации кардиоустройств составляет от 0,6 до 5,7%, смертность — от 0,13% при локальном гнойном воспалении до 19% при инфекционном эндокардите и сепсисе [1]. ЭЭ может развиваться в разные сроки после имплантации кардиоустройства как в течение первых суток, так и через несколько лет (чаще в течение первых двух

лет), иметь затяжное течение и протекать под “маской” других заболеваний. Все это позволяет считать ЭЭ одной из наиболее сложных форм этого заболевания для диагностики [2]. Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы.

Пациент N., 78 лет поступил по направлению поликлиники по месту жительства в июне 2018г в кардиологическое отделение Клиник СамГМУ с жалобами на периодические повышения температуры тела до 38,8° С, длительный кашель с отделением скудного количества светлой мокроты, эпизоды потливости, общую слабость. Направительный диагноз: Инфекционный эндокардит, неуточненный.

Из анамнеза: Пациент длительно страдает гипертонической болезнью II стадии, контролируемая

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей пациента N. в течение госпитализации

Показатель	При поступлении	На 7-е сутки	На 14-е сутки	При выписке (40-е сутки)
<b>Общеклинический анализ крови</b>				
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	3,13	2,7	2,31	3,68
Гемоглобин, г/л	101	87	82	112
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	239	245	525	325
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,17	15,8	7,1	5,08
СОЭ, мм/час	38	52	60	50
<b>Биохимический анализ крови</b>				
Общий белок, г/л	63	42	48	53
Альбумин, г/л	32	25	28	
АлАТ, Е/л	14	40	11	
АсАТ, Е/л	15,9	44	23	
Креатинин, мкмоль/л	173	211	115	107
С-реактивный белок, мг/л	88	247	107	38
Фибриноген, г/л	4,39	9,6		
Прокальцитонин, нг/мл	0,46	2,3	6,3	0,311

**Сокращения:** АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

артериальная гипертензия (АГ), очень высокого риска (целевой уровень артериального давления (АД) 130–139 мм рт.ст. и 70–79 мм рт.ст.). Постоянно принимает гипотензивные препараты (метопролол, лозартан, моксонидин), препараты ацетилсалициловой кислоты, розувастатин, на фоне лечения достигнута нормотензия. В 2011г была выявлена атриовентрикулярная (АВ)-блокада III степени, имплантирован двухкамерный ЭКС. В течение последних 4 лет пациент N. неоднократно лечился в стационаре по поводу пневмонии. Был дообследован на амбулаторном этапе — данных за онкологическое заболевание легких, туберкулез не получено. Последняя госпитализация в пульмонологическое отделение с диагнозом “Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести” в апреле 2018г. Настоящее ухудшение со второй половины мая 2018г, когда вновь появилось периодическое повышение температуры тела, кашель со скудной мокротой.

При поступлении по данным объективного исследования частота дыхательных движений — 19 в мин, при аускультации дыхание везикулярное, ослаблено в верхних отделах справа, хрипы отсутствовали. Лабораторные показатели пациента N. при поступлении представлены в таблице 1. На электрокардиограмме — ритм ЭКС с частотой 70 в мин. Рентгенография органов грудной клетки с последующей компьютерной томографией (КТ) легких выявили инфильтрацию легочной ткани в верхней доле справа.

Была проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ): нарушений регионарной сократимости не выявлено, недостаточность аортального клапана I степени, нормальная геометрия левого желудочка, фракция изгнания левого желудочка — 56%, в правых

камерах лоцируются электроды ЭКС (на электроде нельзя исключить наличие нитчатых образований, совершающих самостоятельное движение в токе крови размером до 5 мм). Результаты анализов крови на наличие вирусов герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса (методом ПЦР); ВИЧ 1,2, HBsAg, антиHCV сумм (методом ИФА) оказались отрицательными. Кровь при посеве стерильна. При посеве мокроты выявлен рост следующих микроорганизмов: *E. coli* — 10<sup>4</sup> КОЭ/мл, *Enterococcus faecalis* — 10<sup>4</sup> КОЭ/мл. Учитывая клинические проявления назначена комбинированная антибактериальная терапия — имипенем/циластатин 2 г/сут. и кларитромицин 1 г/сут. внутривенно, трехкратно инфузия пентаглобина 50 мл/сут.

Для верификации вегетаций на электроде ЭКС запланировано выполнение чреспищеводной ЭхоКГ. Однако при проведении эндоскопии пищевода на границе глотки и пищевода по задне-боковой стенке выявлено мешковидное выпячивание размерами до 3,5\*3,5\*2,5 см с четкими ровными контурами (дивертикул Ценкера), что явилось противопоказанием для выполнения чреспищеводной ЭхоКГ.

В течение недели состояние пациента прогрессивно ухудшалось: выросла дыхательная недостаточность (сатурация без респираторной поддержки снижалась до 86%), усилились проявления интоксикации, анемического синдрома, возросли острофазовые показатели (табл. 1). По данным КТ легких также отмечена отрицательная динамика — увеличение зоны инфильтрации справа до уровня средней доли, появление инфильтрации слева в нижней доле, плеврального выпота слева до 35 мм, справа до 10 мм. Пациент N. в тяжелом состоянии был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии

(ОРИТ) для респираторной поддержки, массивной инфузионной терапии, гемотрансфузии компонентов и препаратов крови. В условиях ОРИТ выполнена фибробронхоскопия и санация трахеобронхиального дерева с последующим посевом бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на микрофлору — выделены *Enterococcus faecalis* —  $10^3$  КОЭ/мл, *Candida albicans* —  $10^6$  КОЭ/мл. Повторный посев крови на стерильность оказался отрицательным, при посеве мокроты на микрофлору выявлено: *Enterococcus faecalis* —  $10^4$  КОЭ/мл, *Enterococcus faecium* —  $10^4$  КОЭ/мл, *Candida albicans* —  $10^4$  КОЭ/мл. С учетом полученных антибиотикограмм пациент был переведен на следующую схему антибиотикотерапии — тигациклин 100 мг/сут., амоксицилин+клавулановая кислота — 2000 мг + 250 мг/сут., флуконазол 400 мг/сут.

Учитывая отрицательную динамику заболевания и наличие пищеводно-глоточного дивертикула, было принято решение о проведении чреспищеводной ЭхоКГ в условиях операционной под общей анестезией. При эндоскопическом исследовании под контролем в пищевод установлена шинирующая трубка, через которую введен чреспищеводный ультразвуковой датчик S7-3t ультразвукового сканера Phillips IE 33. Заключение: на электроде ЭКС в проекции правого желудочка определяется подвижное образование, совершающее самостоятельное движение в токе крови, размером  $10 \times 13$  мм — вегетация (рис. 1).

Через 4 нед. применения вышеуказанной схемы антибиотикотерапии достигнуто улучшение как клинически, так и по данным лабораторных (табл. 1) и инструментальных методов исследования. Посевы крови мокроты и мочи стерильные. Пациент направлен на госпитализацию в кардиохирургический стационар для оперативного лечения — удаление стимулирующей системы с пластикой трикуспидального клапана и имплантацией ЭКС с эпикардиальными электродами. Срок госпитализации составил 42 дня.

Диагноз при выписке:

Основной:

1. Инфекционный эндокардит электрода имплантированного ЭКС, подострое течение.

2. Имплантация двухкамерного ЭКС 2011г по поводу АВ-блокады III степени. Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая АГ, очень высокий риск (целевой уровень АД 130-139 и 70-79 мм рт.ст.).

Осложнение: Двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии фиброобразования. ДН I, II, III ФК.

Сопутствующий: Атеросклероз аорты и ее ветвей. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Пищеводно-глоточный дивертикул. Анемия смешанного генеза, средней степени тяжести.

Спустя неделю после перевода пациента Н. в кардиохирургический стационар, ему проведено опера-



Рис. 1. Вегетации на электроде, имплантированном в правый желудочек при чреспищеводной ЭхоКГ.

тивное вмешательство — удаление эндокардиальных электродов, резекция свободной створки трикуспидального клапана, пластика трикуспидального клапана, удаление ЭКС из правой подключичной позиции, имплантация эпикардиальных электродов, имплантация ЭКС под фасцию прямой мышцы живота справа. Интраоперационно выявлены вегетации, подтвержден диагноз электродного эндокардита. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана заживала первичным натяжением. После операции пациент получал ванкомицин в дозе 1,0 внутривенно капельно — 3 дня. Последующая антибактериальная терапия осуществлялась на основании полученной антибиотикограммы — цефтазидим 1,0 внутривенно капельно + ципрофлоксацин 200 мг внутривенно капельно ежедневно — 9 дней. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 10 сут. после оперативного вмешательства. В дальнейшем состояние пациента также оставалось удовлетворительным, повторно пневмония не развивалась.

Представленный клинический случай еще раз демонстрирует сложности диагностики инфекционного эндокардита [3, 4]. Необходимо отметить, что при локализации вегетаций на электродах ЭКС (правосторонний инфекционный эндокардит) происходит септическая эмболия фрагментами в легочную ткань. Поэтому при наличии легочного инфильтрата у пациента с имплантированным ЭКС необходима дифференциальная диагностика пневмонии с инфекционным эндокардитом. Также клиническая картина ИЭ во многом зависит и от вида возбудителя [5].

В клинической практике часто возникают сложности с инструментальной визуализацией имеющихся вегетаций, т.к. трансторакальная ЭхоКГ обладает низкой разрешающей способностью для диагностики надклапанных и внутрисердечных структур малого размера. Проведение же чреспищеводной ЭхоКГ нередко затруднено вследствие наличия противопоказаний (стриктуры, фистулы и дивертикулы пищевода, варикозное расширение вен пищевода,

опухоли верхних отделов желудочно-кишечного тракта и пр.). В представленном клиническом случае визуализация вегетаций при проведении чреспищеводной ЭхоКГ по стандартному протоколу была невозможна, поэтому для верификации диагноза потребовалось проведение исследования в условиях операционного блока под общей анестезией с использованием шинирующей трубки. Диагностические

возможности 3D-визуализирующих систем значительно выше двухмерной трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ, однако их применение ограничено [6].

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Sazhin AV, Tyagunov AE, Murman MV. Treatment of purulent complication arising on a background of constant electrocardiostimulation. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;1:31-6. (In Russ.) Сажин А.В., Тягунов А.Е., Мурман М.В. Лечение гнойных осложнений, возникающих на фоне постоянной электрокардиостимуляции. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;1:31-36.
2. Pelinovsky LI. Peculiarities of modern currents and electrode prosthetic endocarditis. *Siberian medical review*. 2015;1:104-9. (In Russ.) Пелиновская Л.И. Особенности современного течения протезного и электродного эндокардитов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:104-9.
3. PlonskaGosciniak E, Oledzki S, Kukulski T, et al. PolCDRIE registry: 1year observational data on patients hospitalized due to cardiac device-related infective endocarditis in Polish referential cardiology centers. *Kardiol. Pol*. 2019;77:561-7. doi:10.33963/KP.14811.
4. Alvares-Acosta L, Romero-Garrido R, Hernandez-Afonso J. Endocarditis and purulent cardiac tamponade after pacemaker implantation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2016;18,12:1808. doi:10.1093/europace/euw166.
5. Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA. Clinical case of probable infectious aortic valve endocarditis caused by intracellular infection. *Russian medical journal*. 2017;4:307-11. (In Russ.) Покусаева Д.П., Аниховская И.А. Клинический случай вероятного инфекционного эндокардита аортального клапана, вызванного внутриклеточной инфекцией. *Русский медицинский журнал*. 2017;4:307-11.
6. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr. Cardiol. Rep*. 2017;19(12):127-9. doi:10.1007/s11886-017-0928-9.

## Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы

Багрий А. Э.<sup>1</sup>, Супрун Е. В.<sup>2</sup>, Михайличенко Е. С.<sup>1</sup>, Голодников И. А.<sup>1</sup>

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) представляют собой важные мультидисциплинарные проблемы как по отдельности, так и, особенно, в сочетании. Вопросы взаимного влияния рассматриваемых состояний, а также современные подходы к выбору лекарственных режимов при их комбинации остаются недостаточно известными отечественному практикующему врачу. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, патофизиологии и основные принципы лечебной стратегии у лиц с ХСН и СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гликемия, патофизиология, лечение.

<sup>1</sup>ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк; <sup>2</sup>Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк, ДНР.

**Отношения и деятельность:** нет.

Багрий А. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0003-2592-0906, Супрун Е. В. — зав. отделением эндокринологии, ORCID 0000-0002-0063-3428, Михайличенко Е. С.\* — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0001-8625-1406, Голодников И. А. — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0001-6866-037X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
klassiki@inbox.ru

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ДНП — диабетическая нефропатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил пептидазы-4, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2, ЛЖ — левый желудочек, МКЦ — миокардиоцит, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — β-адреноблокаторы, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Рукопись получена** 23.04.2020

**Рецензия получена** 27.04.2020

**Принята к публикации** 27.04.2020



**Для цитирования:** Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С., Голодников И. А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

## Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem

Bagriy A. E.<sup>1</sup>, Suprun E. V.<sup>2</sup>, Mikhaylichenko E. S.<sup>1</sup>, Golodnikov I. A.<sup>1</sup>

Heart failure (HF) and type 2 diabetes (T2D) are important multidisciplinary problems both individually and, especially, in combination. The issues of combine effect, as well as modern approaches to the choice of medication remain insufficiently known to practitioners in Russia. The article discusses the epidemiology, pathophysiology and the basic principles of therapy for people with HF and T2D.

**Key words:** diabetes, heart failure, glycemia, pathophysiology, treatment.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Donetsk; <sup>2</sup>Railway Clinical Hospital of Donetsk station, Donetsk, Donetsk People's Republic.

Bagriy A. E. ORCID: 0000-0003-2592-0906, Suprun E. V. ORCID: 0000-0002-0063-3428, Mikhaylichenko E. S.\* ORCID: 0000-0001-8625-1406, Golodnikov I. A. ORCID: 0000-0001-6866-037X.

**Received:** 23.04.2020 **Revision Received:** 27.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

**For citation:** Bagriy A. E., Suprun E. V., Mikhaylichenko E. S., Golodnikov I. A. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3858. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) представляют собой важные мультидисциплинарные проблемы как по отдельности, так и, особенно, в сочетании [1, 2]. Эти состояния демонстрируют высокую, растущую распространенность в общей популяции, взаимно отягощают течение друг друга, имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь и ряд синергичных подходов к лечению [1-3]. Проблема сочетания ХСН и СД2 приобрела настолько высокую актуальность, что несмотря на существование и регулярное обновление

раздельных Рекомендаций и по ХСН и по СД2, в 2019г были опубликованы особые Рекомендации по сочетанию ХСН и СД2, предложенные экспертами American Heart Association и Heart Failure Society of America [3]. Вопросы взаимного влияния рассматриваемых состояний, а также современные подходы к выбору лекарственных режимов при их комбинации остаются недостаточно известными отечественному практикующему врачу. Целью настоящего сообщения явилось обсуждение вопросов эпидемиологии, патофизиологии и основных принципов лечебной страте-

гии у лиц с ХСН и СД2. При рассмотрении этих вопросов наряду с указанными выше Рекомендациями авторы широко использовали и другие современные источники литературы.

### Общие вопросы эпидемиологии

Распространенность СД2 в мире за последние 10 лет увеличилась на 30%; в настоящее время приблизительное количество таких больных достигает 435 млн, что составляет ~9,5% всего взрослого населения [4]. В Российской Федерации также констатируется рост распространенности диабета; количество больных, у которых этот диагноз установлен, составляет ~4,5 млн (3,1% населения) [5]. Полагают, что примерно у такого же (если не более значительного) количества больных диабет остается не диагностированным, что влечет за собой значительные недостатки в оказании лечебной помощи. Среди больных с сахарным диабетом в Российской Федерации 92,1% имеют СД2, а среди последних доля мужчин составляет 71%, доля лиц старше 65 лет — 55% [6].

ХСН имеет место примерно у 1,5% взрослого населения, а среди лиц старше 60 лет ее распространенность достигает 10% [7]. До 60% больных с ХСН имеют инсулинорезистентность и от 10 до 47% — СД2. Распространенность ХСН среди лиц с СД2 достигает 9-22%, что в 4-6 раз выше, чем при отсутствии диабета. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) констатируется примерно у 70% больных с СД2, гипертрофия ЛЖ — у 60%, систолическая дисфункция ЛЖ — у 25%. Показано, что каждое повышение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на 1% сопряжено с увеличением риска развития ХСН на 8-36%, каждое повышение гликемии на 1 ммоль/л — примерно на 23% [8].

### Влияние СД2 на прогноз при ХСН

СД2 оказывает существенное неблагоприятное воздействие на прогноз у лиц с различными вариантами ХСН. По данным крупных метаанализов, он рассматривается при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в качестве значимого независимого фактора риска смерти. Среди лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ и СД2 риск декомпенсаций сердечной недостаточности (СН) примерно в 2 раза выше, чем у больных с ХСН без диабета. Лица с сочетанием этих двух состояний демонстрируют также более высокую частоту повторных поступлений в стационар по поводу ХСН, и более низкое качество жизни. СД2 негативно влияет и на течение ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, увеличивая риск развития декомпенсации и смертность. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CHARM I и I-PRESERVE [9, 10] показано, что эти неблагоприятные эффекты СД2 при таком варианте ХСН могут быть даже более выраженными, чем у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ.

### Патофизиологические аспекты развития ХСН у больных с СД2

В развитии ХСН при СД2 ключевую стимулирующую роль отводят присущим диабету изменениям, включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию и накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ) — advanced glycation end-products — AGEs [2, 11]. Воздействие этих факторов определяет формирование трех основных патофизиологических механизмов:

(1) ускоренного атеросклеротического поражения коронарных артерий (вследствие усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирования процессов воспаления, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, создания высокоатерогенного варианта дислипидемии) с повышенным риском ишемии миокарда (из-за повышения уязвимости атеросклеротических бляшек), развитием инфаркта, постинфарктного ремоделирования ЛЖ с последующим каскадом нарушений, приводящих к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (комплекс этих нарушений составляет так называемую “ишемическую кардиомиопатию”);

(2) повышенной предрасположенности к развитию гипертрофии ЛЖ и усилению процессов фиброобразования его миокарда, что приводит к увеличению жесткости миокарда, нарушению процессов расслабления и нарастанию диастолических нарушений ЛЖ; в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при этом важную роль играют нарушения гомеостаза кальция и дисфункция саркоплазматического ретикулаума внутри миокардиоцитов (МКЦ), а также активация под действием гипергликемии локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с гиперпродукцией ангиотензина II и альдостерона, что в свою очередь дополнительно стимулирует развитие гипертрофии и фиброза миокарда;

(3) созданию условий для нарушения энергетического баланса МКЦ вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот, с аккумуляцией липидов в МКЦ, формированием липотоксичности, усилением апоптоза МКЦ и, в конечном итоге, развитием нарушения систолической функции ЛЖ. В числе важных факторов, способствующих формированию систолических нарушений ЛЖ при СД2, также приводятся увеличение образования активных кислородных радикалов в митохондриях МКЦ (митохондриальная дисфункция), нарушение внутриклеточного баланса кальция, усиление процессов воспаления и апоптоза МКЦ.

Отметим, что комплекс изменений, перечисленных выше в пунктах 2 и 3, составляет процессы, объединяемые общим термином “диабетическая кардиомиопатия”. Это обозначение предложено еще в 1972г [12]; под ним сейчас подразумевают наличие у больного с СД2 диастолической и/или систолической дис-

функции ЛЖ при отсутствии иных, кроме диабета, явных причин для развития этих нарушений, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и клапанные пороки. Термины “ишемическая кардиомиопатия” и “диабетическая кардиомиопатия” в литературе чаще используются как патофизиологические, а не клинические понятия; они признаются полезными для более четкого понимания механизмов развития ХСН при СД2 [13]. Вполне понятно, что на практике их разграничение затруднительно; у каждого конкретного больного с СД2 и ХСН они, более вероятно, сосуществуют, при этом относительная весомость каждой из них широко варьирует.

### Целевые уровни гликемии у лиц с СД2 и ХСН

Вопрос об оптимальных уровнях  $HbA_{1c}$  у лиц как с СД2 в целом, так и при его сочетании с ХСН, продолжает обсуждаться. Хотя более интенсивное снижение гликемии с достижением относительно низких (6,5-7,0%) уровней  $HbA_{1c}$  ассоциировано со снижением риска микрососудистых осложнений СД2 (ретинопатии, нефропатии, периферической нейропатии), возможно, и риска развития инфаркта миокарда, не наблюдается уменьшения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоты мозговых инсультов при поддержании указанных значений  $HbA_{1c}$ . Крупнейшие РКИ — UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT [14] — не показали существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений, в том числе связанных с ХСН, между группами с более интенсивным контролем гликемии (средние значения  $HbA_{1c}$  6,4-7,0%) и ее менее интенсивным контролем (уровни  $HbA_{1c}$  7,3-8,4%). Эпидемиологические исследования и регистры также свидетельствуют о том, что связь между уровнями  $HbA_{1c}$  и смертностью у лиц с СД2 и ХСН имеет U-образный характер, причем наименьшим уровням смертности соответствуют величины  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0-8,0%. Эти данные нашли отражение в современных рекомендациях ведущих мировых эндокринологических и кардиологических ассоциаций [2, 15, 16], где указывается, что:

(1) уровни  $HbA_{1c}$  6,5-7,0% пригодны в качестве целевых преимущественно для тех больных с СД2, которые имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, и не имеют значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии;

(2) величины  $HbA_{1c}$  7,0-8,0% больше подходят для старшей категории лиц с СД2, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни, с наличием микро- и макро-сосудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; именно эти значения  $HbA_{1c}$  эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства больных с СД2 и ХСН;

(3) уровни могут быть признаны в качестве целевых для ограниченной категории наиболее тяжелых больных с СД2, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макрососудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной недостаточности или ХСН, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения).

### Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с СД2 с риском развития ХСН и у уже имеющих ХСН

Метформин (бигуанид) в настоящее время рассматривается в качестве предпочтительного начального сахароснижающего препарата у лиц с СД2 при отсутствии противопоказаний. Такую же позицию он имеет и у лиц с СД2 в сочетании с ХСН. Метформин достаточно эффективен, безопасен и обычно хорошо переносится. До 2006г его считали противопоказанным при ХСН из-за опасений развития такого редкого осложнения, как лактат-ацидоз. Сейчас показано, что у таких больных его применение ассоциировано с благоприятным влиянием на прогноз. Так, в метаанализе 9 когортных исследований, включившем почти 34 тыс. больных, было продемонстрировано, что использование метформина у лиц с ХСН и СД2 сопровождалось отчетливым снижением общей смертности (на 20%) и частоты декомпенсации СН [17]. В субанализе РКИ UKPDS представлены данные о возможном уменьшении риска развития инфаркта миокарда при назначении метформина [18]. Эксперты рекомендуют использование метформина в качестве базового сахароснижающего средства у лиц с СД2, имеющих риск развития ХСН, а также у больных с уже имеющейся ХСН. Его следует отменить в случаях тяжелой декомпенсации СН (например, при развитии кардиогенного шока) из-за риска развития лактат-ацидоза [19].

Препараты сульфонилмочевины в лечении больных с СД2 в сочетании с ХСН в настоящее время считаются менее предпочтительными в сравнении с метформином и рядом других классов сахароснижающих препаратов (особенно, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2 (иНГЛТ-2) sodium glucose co-transporter type 2 — SGLT-2); хотя данные литературы по поводу их безопасности у таких больных неоднозначны. Несмотря на то, что препараты сульфонилмочевины как короткого действия (гликлазид, глипизид, глимепирид), так и пролонгированные (глибурид) продолжают достаточно широко использоваться у лиц с СД2 и ХСН, в нескольких сообщениях их безопасность у таких больных берется под сомнение. В то же время, в нескольких серьезных РКИ (UKPDS, BARI-2D, ADVANCE) [14] явных свидетельств нарастания сердечно-сосудистого риска (ССР) при использовании этой группы лекарственных

ных средств не было отмечено. Сейчас проводится крупное РКИ CAROLINA, результаты которого позволят прояснить позицию препаратов сульфонилмочевины у лиц с СД2 и ХСН [20].

Препараты инсулина требуются части больных с СД2 и ХСН для достижения необходимого контроля гликемии. Однако, если адекватный эффект может быть получен при использовании метформина и других препаратов (особенно ИНГЛТ-2), то эксперты полагают назначение препаратов инсулина лицам с ХСН нецелесообразным. Подчеркивается, что их применение ассоциировано с увеличением массы тела, риском развития гипогликемии, требует осторожности и тщательного лабораторного контроля. Хотя данные нескольких РКИ (ORIGIN, UKPDS, VARI-2D) [21] не показывали ухудшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне применения препаратов инсулина, однако в других сообщениях показана возможность повышения сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД2 и ХСН, получавших инсулин, в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (по мнению экспертов, интерпретация этих данных требует осторожности).

Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон) не рекомендованы к использованию у лиц с СД2 и установленным наличием ХСН (т.к. увеличивают риск декомпенсации СН) [22, 23]. Эти препараты также могут повышать риск развития клинических проявлений ХСН у тех лиц с СД2, кто ранее этих проявлений не имел. Эта позиция аргументируется данными РКИ PROactive и RECORD, а также данными метаанализа, где применение обоих представителей тиазолидиндионов оказалось ассоциированным с повышением риска декомпенсации ХСН, в сравнении с плацебо. Применение тиазолидиндионов сопровождается усилением реабсорбции натрия почками и задержкой жидкости в организме [22, 23].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists) стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина, имеют низкий риск развития гипогликемии [24]. Снижают аппетит и массу тела (на 2-4 кг), благоприятно влияют на липидный профиль (уменьшают уровни триглицеридов и увеличивают концентрации липопротеидов высокой плотности). Также они увеличивают частоту сердечных сокращений на 3-10 уд./мин, снижают систолическое артериальное давление на 2-3 мм рт.ст., могут улучшать функцию почек, усиливать натрийурез, уменьшать протеинурию, оказывают противовоспалительное и антитромбоцитарное действие. Недостатками этих средств являются относительно высокая цена, необходимость парентерального применения, а также побочные эффекты, включая замедление опорожнения желудка (что повышает риск тошноты и рвоты), увеличение вероятности развития холелитиаза.

К арГПП-1 относят лираглутид, ликсазенагид, семаглутид и др.; используются они для подкожного введения 1 раз/сут.; могут применяться как изолированно, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т.ч. с инсулином. В нескольких РКИ (LEADER, ELIXA, EXCEL, SUSTAIN-6) [25] продемонстрировано, что арГПП-1 могут уменьшать ССР в общей популяции больных с СД2. При СД2 в сочетании с ХСН они достаточно безопасны, хотя непосредственных благоприятных эффектов на прогноз не оказывают (не снижают риск декомпенсации ХСН). У лиц, недавно переносивших декомпенсацию ХСН, их использование требует осторожности (РКИ FIGHT) [24]. Отсутствуют данные о применении арГПП-1 при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (идПП-4, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors) блокируют фермент, обеспечивающий быстрое расщепление ГПП-1. Примерами препаратов этой группы являются саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин. Стоимость их достаточно высока. Эти пероральные средства обычно рассматриваются при СД2 в качестве препаратов 2-й линии, в добавление к метформину. По данным РКИ (SAVOR TIMI-53, EXAMINE, TECOS, VIVID) [26], применение идПП-4 не ассоциировано с каким-либо неблагоприятным эффектом на сердечно-сосудистый прогноз. У лиц с высоким ССР саксаглиптин повышает риск декомпенсации ХСН. Учитывая ограниченность и противоречивость имеющихся данных, эксперты в настоящее время с осторожностью высказываются о возможности применения идПП-4 у лиц с установленным наличием ХСН, а также у тех, кто имеет высокий риск ее развития (например, у постинфарктных больных).

Препараты ИНГЛТ-2 снижают уровень гликемии посредством инсулин-независимого механизма, путем усиления экскреции глюкозы с мочой. Кроме того, оказывают умеренный диуретический и натрийуретический эффект. К препаратам этой группы относят дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин. Это эффективные пероральные сахароснижающие препараты. Среди заслуживающих упоминания осложнений — генитальный кандидоз, редко — увеличение риска переломов и ампутаций (последние два — для канаглифлозина). Ограничивать применение лекарственных средств этой группы может относительно высокая стоимость. Препараты ИНГЛТ-2 являются первым и пока единственным классом сахароснижающих препаратов, для которого имеются убедительные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз именно у больных с СД2 и ХСН при низкой ФВ ЛЖ. На фоне их использования у этой категории больных в серии РКИ (CANVAS, CVD-REAL) отмечено уменьшение общей (на 49%) и сердечно-сосудистой смертности, снижение частоты декомпенсаций ХСН на 33-39%,

что, несомненно, делает их сахароснижающими препаратами выбора у таких лиц [27, 28]. Кроме того, иНГЛТ-2 могут использоваться в качестве компонента профилактической стратегии у лиц с СД2 и высоким риском развития ХСН (в т.ч. у постинфарктных больных). Полагают, что в основе выявленных благоприятных сердечно-сосудистых эффектов иНГЛТ-2 лежит сочетание нескольких механизмов, включая снижение оксидативного стресса, улучшение эндотелиальной функции, модулирование нейрогуморальных систем, улучшение энергетического баланса миокарда и, вероятно, пока недостаточно изученный плейотропный эффект.

#### **Подходы к лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ у лиц с СД2**

Современные принципы лечения больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ базируются на данных крупнейших РКИ, в которых в достаточной мере представлены и лица с СД2. Это дало возможность установить, насколько стандартные подходы к лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ применимы для лиц с диабетом. При анализе многочисленных РКИ, проводившихся с блокаторами РААС, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), сартаны и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), а также с  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ), блокатором  $I_f$ -каналов синусового узла ивабрадином, с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и кардиоресинхронизирующими устройствами, было показано, что: (1) доля больных с СД2 среди популяции лиц с ХСН в этих РКИ составляла 20–40%, что давало возможность получить высокодостоверные результаты; (2) исследованные лечебные подходы у лиц с СД2 оказывали значительное благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз; и (3) выраженность этих позитивных эффектов у лиц с СД2 и без диабета не различалась. Эти репрезентативные данные позволяют мировым экспертам рекомендовать использование в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ у лиц с сопутствующим СД2 стандартных принципов, изложенных в действующих Рекомендациях [29–31].

#### **Влияние препаратов, применяемых при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, на контроль гликемии**

ИАПФ и сартаны могут снижать риск развития СД2 *de novo* у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ. В РКИ PARADIGM-HF [32] у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, уже имевших СД2, использование как эналаприла, так и комбинации валсартана с сакубитрилом ассоциировалось с уменьшением уровней  $HbA_{1c}$  (на 0,16–0,26%), а также со снижением частоты перевода больных на лечение инсулином. Эти благоприятные эффекты оказались более выраженными в группе валсартана/сакубитрила, что может быть связано с положительным влиянием ингибирования непри-

лизина на липолиз и, возможно, с его косвенным действием на рецепторы глюкагоноподобного пептида-1.

Спиринолактон может несколько повышать уровни гликемии. При анализе 18 плацебо-контролируемых РКИ, применение спиринолактона было ассоциировано с увеличением уровней  $HbA_{1c}$  в среднем на 0,16%, но не оказывало влияния на содержание глюкозы в крови натощак и на инсулинемию. Эплеренон негативных эффектов на контроль гликемии не оказывает [33].

У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ в сочетании с СД2 карведилол (обладающий еще и  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом) кажется более предпочтительным по сравнению с другими представителями  $\beta$ -АБ. Он улучшает инсулиночувствительность, снижает уровни инсулина в крови натощак, улучшает контроль гликемии, снижает частоту развития СД2. Метопролола тартрат и бисопролол таких эффектов не демонстрируют [34].

Хотя данные о влиянии ивабрадина на контроль гликемии при ХСН отсутствуют, однако в исследовании лиц с ишемической болезнью сердца и СД2 его применение было ассоциировано с небольшим (в среднем на 0,1%) снижением уровня  $HbA_{1c}$  [16, 35].

#### **Лечение СД2 и ХСН у лиц с диабетической нефропатией (ДНП)**

Выбор конкретных лекарственных средств и их дозировок у этих больных требует особого внимания врача; у них обычно повышен риск развития побочных эффектов препаратов.

Среди сахароснижающих средств у лиц с ДНП вплоть до уровней скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $>30$  мл/мин препаратом первой линии продолжает оставаться метформин (доза его требует уменьшения при снижении функции почек). Короткодействующие препараты сульфонилмочевины (глипизид, глимепирид) при СКФ  $<30$  мл/мин применяться могут, но также в уменьшенных дозировках (с осторожностью, так как повышают риск гипогликемии). Длительно действующий препарат этой группы (глибурид) при сниженной функции почек использовать не следует. Применение препаратов инсулина у лиц с ДНП возможно, но их доза требует коррекции при СКФ  $<30$  мл/мин. Тиазолидиндионы из-за склонности вызывать задержку жидкости в организме при ДНП применения не находят. Все представители группы иДПП-4 при ДНП могут быть использованы, со снижением дозы при СКФ  $<30$  мл/мин. Все перечисленные выше лекарственные средства существенного влияния на темп прогрессирования ДНП не оказывают. Среди арГПП-1 эксенатид не применяется при СКФ  $<30$  мл/мин; ликсизенатид у этих больных требует осторожности; применение остальных препаратов возможно, в уменьшен-

ных дозах; лираглутид может замедлить прогрессию ДНП. Из представителей группы иНГЛТ-2 дапаглифлозин не применяют при СКФ <60 мл/мин; канаглифлозин — при СКФ <45 мл/мин; эмпаглифлозин — при СКФ <30 мл/мин; последние 2 препарата могут замедлять прогрессию ДНП [1-3].

Среди средств, стандартно используемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ, у больных с ДНП особого обсуждения заслуживают препараты, блокирующие РААС [1-3]. Общеизвестно как благоприятное влияние этих средств на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, так и их ренопротекторные эффекты при ДНП; однако необходимо помнить о риске развития гиперкалиемии и дополнительного ухудшения функции почек при их применении. Риск гиперкалиемии на фоне иАПФ/сартанов дозозависим, возрастает у лиц с СД2 и ДНП, и еще более увеличивается при добавлении АМР. По данным РКИ ATMOSPHERE, частота гиперкалиемии (с уровнями калия крови >5,5 ммоль/л) среди больных с ХСН, принимавших иАПФ, составила 11,8%, а тяжелой гиперкалиемии (>6,0 ммоль/л) — достигла 4% в течение 27 мес. лечения [36]. Указанные уровни, вероятно, недооценивают частоту гиперкалиемии у таких больных в реальной клинической практике, где не имеется той тщательности в отборе больных и в лабораторном контроле, которой отличаются РКИ.

Тактика применения блокаторов РААС у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ в сочетании с ДНП должна быть особенно осторожной. В начале лечения иАПФ/сартаны (возможно — и сочетание валсартан/сакубитрил) целесообразно начинать в низкой дозе, затем медленно титровать до целевой (указанной в современных отечественных и международных Рекомендациях) дозы [1-3, 37], при регулярном (перед каждым визитом, т.е. не реже 1 раза в 2 нед.) контроле уровней калия и СКФ. После подбора дозы иАПФ/сартана и  $\beta$ -АБ, у лиц с СКФ >30 мл/мин и уровнями калия крови  $\leq$ 5,0 ммоль/л приемлемо добавление к лечению АМР. Необходимо исключить (разъяснив это больному) употребление препаратов калия, калий-содержащих заменителей соли; избегать употребления пищевых продуктов, богатых калием; свести к минимуму прием препаратов, повышающих риск развития гиперкалиемии (например, нестероидных противовоспалительных препаратов).

#### Сложность лечебного режима

Лица, имеющие сочетание ХСН и СД2, обычно требуют назначение лечебной программы, состоящей из многих компонентов, воплощение которой во многих случаях представляет сложность для больного. Так, для достижения адекватного гликемического контроля больной получает от врача рекомендации, включающие выбор пищевого рациона, уров-

ня физической активности, контроль массы тела и эмоциональных стрессов, мониторинг уровня гликемии, прием сахароснижающих препаратов; особое внимание будет обращено на необходимость сохранения приверженности ко всем этим советам. В дополнение к этому, наличие ХСН повлечет за собой рекомендации по ограничению приема поваренной соли и жидкости, а также по применению нескольких необходимых препаратов. Сложность предписаний часто приводит к тому, что даже мотивированные и аккуратные больные в качестве ведущих выделяют некоторые из них в ущерб другим (например, тщательно контролируют уровни гликемии, оставляя без внимания массу тела, и др.), что снижает эффективность лечения. По мере нарастания тяжести ХСН главенство в глазах больного получают подходы именно к ее лечению, а диабетическая составляющая лечебного режима уходит на второй план. Это требует от лечащих врачей грамотного создания индивидуальной выполнимой лечебной программы, предусматривающей учет всех необходимых приоритетов; постоянного доброжелательного разъяснения и контроля [1-3, 37, 38].

#### Перспективы

Проблема сочетания ХСН и СД2 обширна и требует продолжения изучения. Среди нерешенных можно выделить такие вопросы, как (1) обратимость диабетической кардиомиопатии; (2) оптимальный целевой уровень  $HbA_{1c}$  для лиц с разными стадиями ХСН; (3) безопасность сахароснижающих средств у лиц с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины (продолжается РКИ CAROLINA [20]) и иДПП-4 (РКИ MEASURE-HF [39]); (4) возможность улучшения прогноза на фоне использования сахароснижающих препаратов при ХСН с низкой и сохранной ФВ ЛЖ (РКИ EMPEROR, DAPA-HF, SOLOIST-WHF [40]); (5) выбор сахароснижающих средств для лиц с ХСН и тяжелой ДНП (РКИ DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY [41]); (6) выбор предпочтительного  $\beta$ -АБ и АМР при ХСН и СД2; (7) особенности лечебной тактики при декомпенсации СН у больных с диабетом.

Поскольку и ХСН, и СД2 являются хроническими прогрессирующими заболеваниями, для оптимального их контроля требуется объединение усилий не только врачей различных специальностей (мультидисциплинарный подход — эндокринологи, кардиологи, нефрологи и др.), но также, что особенно важно, и самих больных, и членов их семей (что обозначается как интегративный подход).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Rosano G, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):52-5. doi:10.15420/cfr.2016.20:2.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). *European heart journal.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
3. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
5. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
7. Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(7):85-94. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология.* 2018;58(7):85-94. doi:10.18087/cardio.2018.7.10156.
8. Yuryeva MY, Dvoryashina IV. Prognostic value of glycemic variability in patients with decompensated chronic heart failure and diabetes mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4S):38-46. (In Russ.) Юрьева М.Ю., Дворяшина И.В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. *Кардиология.* 2017;57(4S):38-46. doi:10.18087/cardio.2403.
9. Kristensen SL, Mogensen MU, Jhund PS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation.* 2017;135(8):724-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
10. Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *European journal of heart failure.* 2016;18(12):1508-17. doi:10.1002/ehfj.609.
11. Yang P, Feng J, Peng Q, et al. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019;2019:1-12. doi:10.1155/2019/9570616.
12. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *American Journal of Cardiology.* 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
13. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology.* 2017;16(28):1-14. doi:10.1186/s12933-017-506-x.
14. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(6):431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
15. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl.1):S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006.
16. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Canadian journal of diabetes.* 2018;42:S196-S200. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.026.
17. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6(3):395-402. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
18. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: new preparations and nonglycemic benefits. *Current diabetes reports.* 2017;17(1):5. doi:10.1007/s11892-017-0829-8.
19. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586-93. doi:10.1007/s00125-017-4336-x.
20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OD, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *Jama.* 2019;322(12):1155-66. doi:10.1001/jama.2019.13772.
21. Li J, Tong Y, Zhang Y, et al. Effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes by comparing insulin with oral hypoglycemic agent therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical therapeutics.* 2016;38(2):372-86. e6. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.006.
22. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure.* 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehfj.1170.
23. Pich C, Michalik L. The Janus face of rosiglitazone. *Oncotarget.* 2018;9(102):37614-5. doi:10.18632/oncotarget.26532.
24. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes & metabolism.* 2017;43(Suppl.1):2S13-2S19. doi:10.1016/S1262-3636(17)30068-X.
25. Jia X, Alam M, Ye Y, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovascular drugs and therapy.* 2018;32(1):65-72. doi:10.1007/s10557-018-6773-2.
26. Scherthner G, Cahn A, Raz I. Is the use of DPP-4 inhibitors associated with an increased risk for heart failure? Lessons from EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes care.* 2016;39(Suppl.2):S210-S218. doi:10.2337/dcS15-3009.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* 2019;393(10166):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
28. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi:CIRCULATIONAHA.117.029190.
29. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, et al. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):98-111. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Медовщikov В.В., Ешниязов Н.Б., и др. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):98-111. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111.
32. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(5):333-40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
33. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22(2):196-213. doi:10.1002/ehfj.1673.
34. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, et al. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking  $\beta$ -blockers. *Mayo Clinic Proceedings. Elsevier.* 2018;93(4):409-18. doi:10.1016/j.mayocp.2017.11.019.
35. Komajda M, Tavazzi L, Franconi BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1294-301. doi:10.1002/ehfj.347.
36. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(16):1521-32. doi:10.1056/NEJMoa1514859.
37. Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus.* 2019;22(S.1):1-121. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S.1):1-121. doi:10.14341/DM221S1.
38. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologiya.* 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., и др. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология.* 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
39. Llano A, McKay G. The treatment of type 2 diabetes in heart failure. *Practical Diabetes.* 2018;35(4):123-6. doi:10.1002/pdi.2178.
40. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs in Context.* 2020;9:2019-11-3. doi:10.7573/dic.2019-11-3.
41. Cherney DZL., Odotayo A, Verma S. A big win for diabetic kidney disease: CREDENCE. *Cell metabolism.* 2019;29(5):1024-7. doi:10.1016/j.cmet.2019.04.011.

**Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19**Намиток А. М.<sup>1</sup>, Ишевская О. П.<sup>2</sup>, Фетисова В. И.<sup>2</sup>, Космачёва Е. Д.<sup>1</sup>, Порханов В. А.<sup>1</sup>

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 охватила более 180 стран мира. Одна из уязвимых когорт населения — пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечается особый патогенез воздействия вируса на организм и многообразие клинических проявлений COVID-19, а также сложности с ранней диагностикой. Другими неразрешенными проблемами являются вопросы маршрутизации, хирургического и терапевтического лечения больных с COVID-19 и другими соматическими патологиями. В отсутствие четко прописанных алгоритмов и рекомендаций лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в разных странах мира осуществляется по-разному. Много спорных вопросов вокруг лекарственного взаимодействия препаратов для лечения острых форм ишемической болезни сердца и препаратов для лечения COVID-19. Основываясь на имеющихся данных, отражены основные тенденции общего подхода в понимании организационных и лечебных мероприятий при оказании помощи больным с ОКС в период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, COVID-19.**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Намиток А. М.\* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Ишевская О. П. — клини-

ческий ординатор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0013-1425, Фетисова В. И. — клинический ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-1468-5074, Космачёва Е. Д. — д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Порханов В. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ, ORCID: 0000-0003-0572-1395.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
namitokov.alim@gmail.com

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный материал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом ST, СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 20.04.2020**Рецензия получена** 24.04.2020**Принята к публикации** 24.04.2020

**Для цитирования:** Намиток А. М., Ишевская О. П., Фетисова В. И., Космачёва Е. Д., Порханов В. А. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3854. doi:10.15829/1560-4071-2020-3854

**Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic**Namitokov A. M.<sup>1</sup>, Ishevskaya O. P.<sup>2</sup>, Fetisova V. I.<sup>2</sup>, Kosmacheva E. D.<sup>1</sup>, Porkhanov V. A.<sup>1</sup>

The novel coronavirus infection COVID-19 pandemic has spread to more than 180 countries. Cardiovascular patients belong to one of the susceptible population cohorts. There is a peculiar pathogenesis and variety of clinical manifestations of COVID-19, as well as difficulties with early diagnosis. Other unresolved issues are routing, surgery and therapy of such patients and comorbidities. Due to absence of well-defined algorithms and guidelines, the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) in different countries is carried out differently. Interactions between antiviral and coronary artery disease medications are also not completely clear. Based on the available data, the main organizational and therapeutic approaches for ACS during the COVID-19 pandemic are reflected.

**Key words:** acute coronary syndrome, COVID-19.**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; <sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Namitokov A. M.\* ORCID: 0000-0002-5866-506X, Ishevskaya O. P. ORCID: 0000-0003-0013-1425, Fetisova V. I. ORCID: 0000-0003-1468-5074, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-0572-1395.

**Received:** 20.04.2020 **Revision Received:** 24.04.2020 **Accepted:** 24.04.2020

**For citation:** Namitokov A. M., Ishevskaya O. P., Fetisova V. I., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3854. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3854

Конец 2019-начало 2020гг в мире ознаменовались распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поставившей перед мировым медицинским сообществом ряд сложных и порой неразрешимых задач. Беспрецедентные меры профилактики, переоснащение и перепрофилирование стационаров, а также введение карантина и самоизоляции населения многих стран мира привели к определенным успехам. Однако об окончании пандемии и прогнозах на ближайшие годы говорить в настоящий момент не приходится.

Одним из важных и сложных аспектов работы системы здравоохранения для стран, вплотную столкнувшихся с COVID-19, стала задача сохранения работоспособности экстренных служб, отвечающих за лечение пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Из имеющихся литературных источников известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают важную роль в пандемии COVID-19 и этому факту есть несколько объяснений:

1) вне зависимости от наличия вирусной пандемии люди продолжают болеть ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. ее острыми формами;

2) факторы риска ИБС и артериальной гипертензии — диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, а также сама по себе ИБС являются важнейшими факторами, обуславливающими тяжелое течение COVID-19 [1-3];

3) имеются данные, свидетельствующие о развитии сердечно-сосудистой патологии *de novo* у пациентов с COVID-19 [3-5];

4) применяемые в настоящее время лекарственные препараты для борьбы с COVID-19 обладают известным кардиотоксическим эффектом;

5) неоднозначное отношение в кардиологическом сообществе относительно безопасности применения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартанам.

В данной статье предлагается обзор имеющейся информации по маршрутизации, лечению и наблюдению больных с ОКС в эпоху пандемии COVID-19.

### Патогенетическое влияние вируса

Коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), принадлежащий к бета-типу коронавируса (CoV-2), проникает в клетку путем связывания с цинковой пептидазой АПФ-2 [6]. АПФ-2 экспрессируется как в легких (в большом количестве), так и в других органах, таких как сердце, эпителий кишечника, эндотелий сосудов, почки, что объясняет развитие полиорганной дисфункции у некоторых заболевших [7, 8].

Существует гипотеза, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора к ангиотензину II могут повышать восприимчивость к вирусу и тем самым вызывать

тяжелое течение вирусной инфекции [3]. По сведениям других авторов, данная группа препаратов может оказывать защитное действие на легкие [9]. Так как на настоящий момент нет единого мнения по этому вопросу, лечение ингибиторами АПФ/сартанами по показаниям рекомендовано продолжать [10].

Однако не только блокаторы ренин-ангиотензиновой системы могут интенсифицировать инвазию вируса. Существует еще одна гипотеза, что часто применяемые в кардиологии ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины) также могут способствовать инфицированию [11]. Вирус проникает в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, слияния собственной оболочки вируса с липидным бислоем клеточной мембраны. Обнаружено, что данный процесс происходит в области липидных рафт (зоны максимальной концентрации липидов) [12-14]. Блокирование статином синтеза эндогенного холестерина приводит к компенсаторному увеличению концентрации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах для увеличения поглощения экзогенного холестерина [15]. По мнению авторов, усиленное включение холестерина в мембрану увеличивает площадь липидных рафт, а значит ведет к облегчению инвазии для SARS-CoV-2 [11]. Другие авторы также проводят параллель между странами, достигшими наиболее высокого уровня приема статинов среди населения (Франция, Германия, Италия, Испания, США), и странами, где прием статинов не так распространен, например, Индия (статины принимают только 50% тех, кому они показаны) [16]. Так как у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, чаще отмечается тяжелое течение инфекции, а “страны-лидеры” по числу инфицированных и умерших от COVID-19 составляют в большей степени развитые, где уровень приема статинов высок, данная гипотеза имеет место быть. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении для определения дальнейшей тактики в ведении пациентов группы риска.

После инвазии SARS-CoV-2 и репликации происходит прямое повреждение клеток организма, которые высвобождают в большом количестве провоспалительные цитокины: интерлейкины 1-6, эндотелиальный фактор адгезии, фактор некроза опухоли, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, интерферон и другие [17]. Все это приводит к гиперактивации иммунной системы и развитию “цитокинового шторма”, который, в свою очередь, ведет к повреждению (с дальнейшим апоптозом) кардиомиоцитов, нестабильности атеросклеротической бляшки, а значит предрасполагает к сердечно-сосудистым событиям [17, 18]. Гипоксемия, вызываемая поражением легких, приводит к накоплению в крови свободных радикалов, лактата и других метаболитов, что ведет к повышенной нагрузке на сердечно-сосу-

дистую систему и может приводить к декомпенсации состояния у лиц с хроническими заболеваниями сердца [19]. Стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов, закономерно возникающий в ответ на вирусную нагрузку, в свою очередь, может негативно влиять на функцию сердца, приводя к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда, а также жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти [20].

Исходя из вышеперечисленного, пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией относятся к очень высокому риску тяжелого течения инфекции и смерти. Согласно опыту иностранных коллег, спектр поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 включает миокардит, ОКС, нарушения ритма, сердечную недостаточность и кардиогенный шок [21, 22].

Одним из ключевых аспектов патогенеза ОКС является тромбоцитарное звено гемостаза. Согласно результатам ряда исследований, пациенты с тяжелой пневмонией имеют склонность к тромбоцитопении, а значит к высокому риску кровотечений. По данным одного метаанализа 9 исследований, включившего данные 1779 пациентов с COVID-19, было обнаружено значимое снижение числа тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции по сравнению с остальными формами [23]. Механизм тромбоцитопении в данном случае представляется мультифакторным и свидетельствует о развитии тяжелой органной дисфункции, выраженных нарушений гемопоэза, сосудистой коагулопатии, часто приводящей к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания [24]. По данным другого исследования, 71,4% умерших пациентов отвечали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившегося на фоне COVID-19 [25]. Актуальный ретроспективный анализ 449 клинических случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что в подгруппах пациентов с коагулопатией или со значимым повышением уровня Д-димера (более чем в 6 раз по сравнению с референтными значениями) введение в профилактической дозе низкомолекулярного гепарина >7 дней уменьшало 28-дневную летальность [26].

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению кардиоспецифических ферментов, может развиваться как вследствие ишемии, так и неишемического процесса, включая миокардит [27-29]. Положительный тест на тропонин описан у значительной части пациентов с COVID-19, причем уровень повышения отличался среди выживших и впоследствии умерших. В метаанализе из 4 исследований, включавшем 341 пациента, среди которых тяжелое течение наблюдалось у 36% (123), уровни тропонина I были выше у пациентов с тяжелым течением болезни (25,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,8-44,5) [30].

Интересно также, что количественный показатель фермента оставался на одном уровне у выживших, в то время как у умерших пациентов наблюдался его рост в геометрической прогрессии. Значительное повышение тропонина наблюдалось за неделю до наступления летального исхода [3]. Также сообщается, что сопутствующие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) ассоциируются с более тяжелым течением и худшим прогнозом: у 7-17% госпитализированных пациентов отмечались вышеописанные изменения [4, 27, 31], причем значимо чаще они встречаются у нуждающихся в интенсивной терапии (22,2% vs 2,0%,  $p < 0,001$ ), а также среди умерших пациентов (59% vs 1%,  $p < 0,0001$ ) [27, 32].

Однако нет точных сведений, что подобный процесс является следствием прямого повреждения миокарда вирусом или развивается в результате системной реакции организма.

По данным Qing D, et al., среди 112 случаев COVID-19, средний возраст которых составил 65 лет, у 12,5% (14) присутствовала клиника миокардита. На момент поступления у большинства пациентов значение сердечного тропонина I было в нормальном диапазоне, а повышение маркера во время стационарного лечения наблюдалось у 37,5%. Лишь у 8,9% (10) наблюдались признаки поражения миокарда по данным инструментальных методов. Из них 6 были исключены из исследования, так как снижение сердечной функции могло быть связано с существовавшей ранее патологией сердца, как хроническая сердечная недостаточность, вызванная ИБС, гипертрофическая кардиомиопатия; у 1 пациента данные признаки объяснялись течением острого инфаркта миокарда (ИМ), развившегося на 4-й день госпитализации. Гидроперикард ( $6,2 \pm 1,1$  мм) и легочная гипертензия наблюдались у 22 и 15 пациентов, соответственно, и объяснялись вовлечением сердца в системный патологический процесс и тяжелым поражением легких. Хотя в данном исследовании не использовалась биопсия и магнитно-резонансная томография для подтверждения миокардита, по данным ЭКГ и ЭхоКГ у большинства пациентов не было отмечено миокардиальной дисфункции, что говорит в пользу вторичного вовлечения сердца в случае развития полиорганной недостаточности, нежели о прямом повреждении миокарда SARS-CoV-2 [33].

#### **Организационные вопросы ведения больных с ОКС в период пандемии**

Первый опыт лечения больных с COVID-19 приобрел Китай. В одном из госпиталей провинции Ухань специалистами был разработан локальный алгоритм, позволяющий разделять инфекционные потоки завезено больных, подозрительных на инфекцию и здоровых пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST

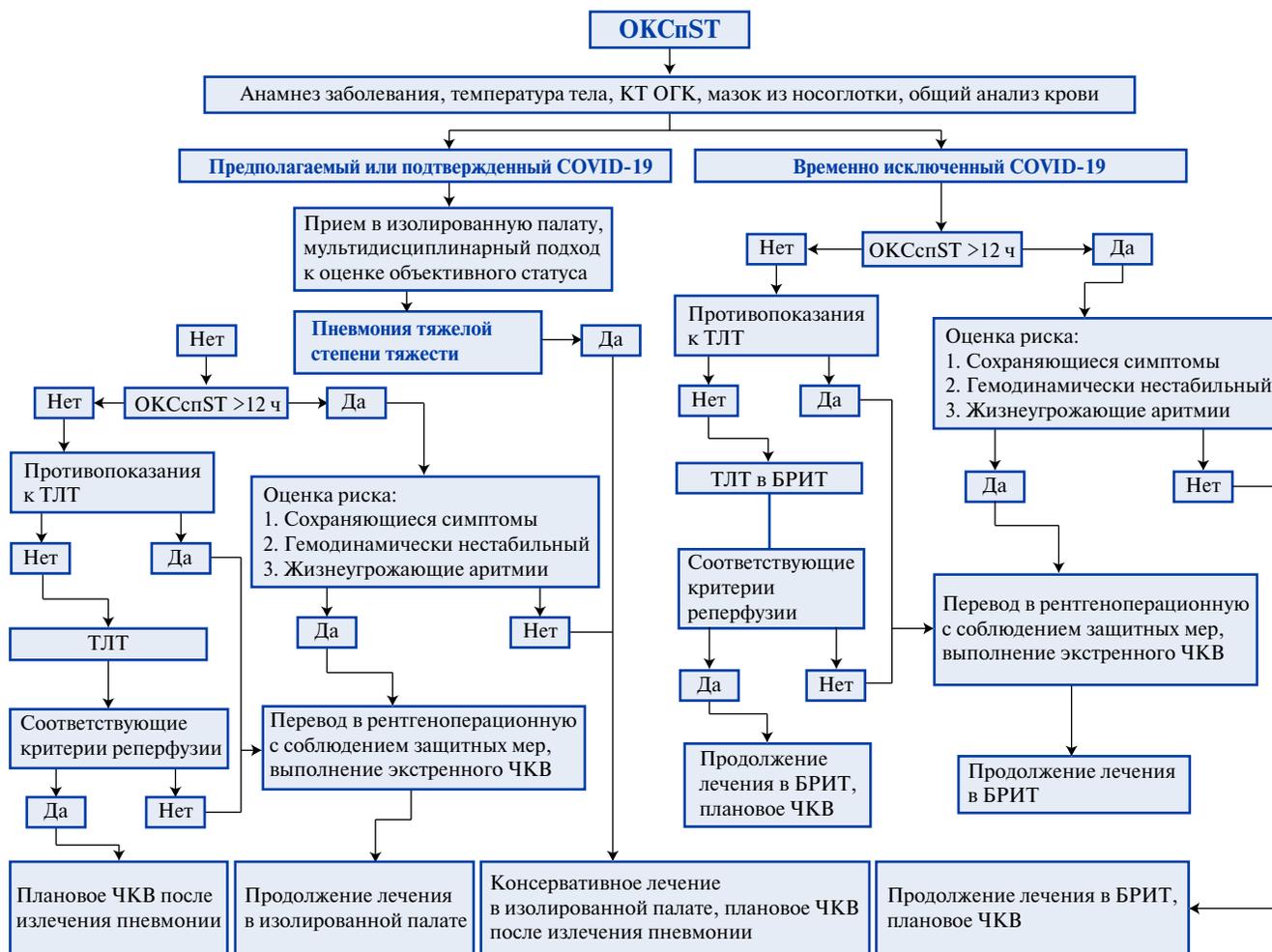


Рис. 1. Схема лечения ОКС с подъемом сегмента ST.

**Сокращения:** БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии, КТ — компьютерная томография, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

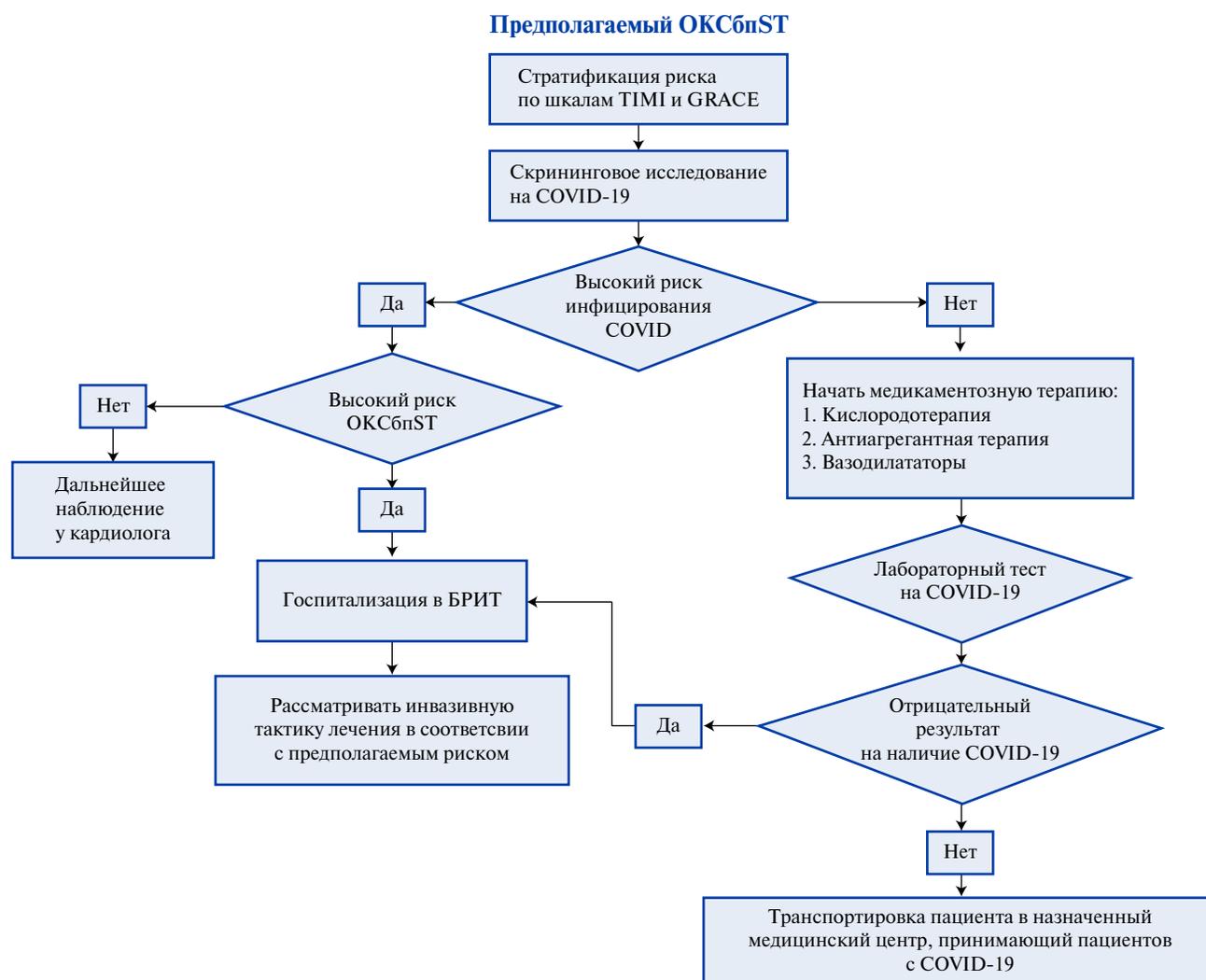
(ОКСпST) [34] (рис. 1). Обращает на себя внимание, что несмотря на наличие диагноза ОКСпST авторы предлагают сначала сбор эпидемиологического анамнеза, выполнение термометрии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и экспресс-теста на наличие у больного SARS-CoV2, а лишь затем принятие решения о реваскуляризации миокарда. Коллеги объясняют это стремлением в первую очередь обеспечить максимальную защиту медперсонала.

Если у пациента есть подтвержденный диагноз COVID-19, либо высока ее вероятность, то пациент попадает в изоляционный блок. Пациентам с тяжелой пневмонией авторы предлагают консервативное лечение, без какой-либо хирургической или фармакологической реваскуляризации миокарда, оставляя лишь возможность выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в отдаленном периоде при стабилизации состояния.

В случае отсутствия признаков тяжелой пневмонии определяющим тактику фактором становится

промежуток времени с момента наступления симптомов. Если прошло >12 ч и у пациента сохраняются критерии высокого риска: нестабильная гемодинамика, сохраняющиеся симптомы или жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, — то такой пациент транспортируется в рентген-операционную для выполнения неотложного ЧКВ. В случае, когда от начала симптомов прошло <12 ч, предпочтительная тактика отдается тромболитической терапии (ТЛТ). И лишь при наличии противопоказаний к ТЛТ или ее неэффективности рассматривается возможность проведения ЧКВ. Таким образом, при пневмонии общая стратегия предполагается максимально консервативной.

У пациентов без подозрения на COVID-19 тактика ведения также максимально консервативна: ЧКВ выполняется только при отсутствии временных возможностей для ТЛТ или ее неэффективности, причем также в отдельной изолированной рентген-операционной. Фактически разница между ведением



**Рис. 2.** Схема лечения ОКС без подъема сегмента ST.

**Сокращения:** БРИТ — блок реанимации и интенсивной терапии, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

двух потоков пациентов сводится к месту их дальнейшего наблюдения: изолированный блок для пациентов с подозрением/подтвержденной инфекцией и обычный блок интенсивной терапии для неинфицированных.

Данная стратегия имеет свои положительные последствия. В первую очередь, это максимально раннее разделение потоков больных, изоляция эпидемиологически опасных и минимизация контакта с дополнительным (помимо реаниматологов) медицинским персоналом. С другой стороны, снижение количества ЧКВ способно увеличить непосредственную и отдаленную летальность от ИМ. Среди отрицательных последствий также стоит отметить снижение скорости получения пациентами помощи в условиях пандемии COVID-19. Если в случае инфицированного пациента с пневмонией вынужденное промедление может не сказаться на без того тяжелом состоянии пациента, то в случае поступления неинфицированного больного с острым ИМ любые задержки

могут приводить к ухудшению прогноза даже при исполнении полного протокола оказания помощи. Так, врачами из Гонконга было выполнено ретроспективное исследование, где сравнивались временные интервалы оказания помощи пациентам с ОКСпСТ, подвергшимся коронароангиографии (КАГ) с последующим выполнением первичного ЧКВ, за период февраль 2018-январь 2019гг (n=108) и январь-февраль 2020г (n=7) в условиях действия инфекционного протокола. Среднее время с момента появления симптомов до обращения в медицинское учреждение составило 318 мин (vs 82,5 мин в 2018-2019гг), дверь-баллон — 110 мин (84,5 мин), время рентген-операционная-баллон — 33 мин (20,5 мин). Все пациенты оказались COVID-19-отрицательными [35]. Временные задержки объясняются страхом пациента обращения в медучреждение в условиях эпидемии, дополнительной затратой времени на сбор эпидемиологического анамнеза, выполнение рентгена грудной клетки при поступлении, надевание

защитного костюма персоналом рентген-операционной, а также трудности работы хирурга в условиях индивидуальной защиты 3-го уровня (особенно дополнительные перчатки). Последний фактор также может создавать технические трудности и увеличивать риск перипроцедурных осложнений.

При наличии у пациента ОКС без подъема сегмента ST группа авторов из Peking Union Medical College Hospital под руководством Zhi-Cheng J [36] рекомендует следующую тактику ведения (рис. 2). Стратегия лечения по мнению авторов должна основываться на стратификации риска согласно шкалам GRACE и TIMI, а также как можно более раннему выявлению или исключению наличия у пациента COVID-19. Место для выполнения ЧКВ остается только тем случаям, когда имеется очень высокий риск.

Также авторы отмечают, что в случае возникновения ИМ у пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией, следует считать это ИМ 2 типа. Согласно данным Wang D, et al., ~7% пациентов с COVID-19 имеют острое повреждение миокарда, которое необходимо интерпретировать как ИМ 2 типа, либо острый миокардит [37]. Поэтому крайне важно, чтобы у пациентов с предполагаемым диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в дифференциально-диагностический ряд включались другие возможные причины болевого синдрома в грудной клетке: легочная эмболия, миокардит, диссекция аорты.

По всей видимости, идеальным является вариант, когда стационар, занимающийся лечением больных с COVID-19, имеет отдельный блок, включающий в себя реанимационные койки, обсервацию, аппарат КТ и отдельную рентген-операционную. Желательно, чтобы потоки инфицированных и неинфицированных пациентов не пересекались в одной и той же операционной, даже после ее дезинфекции.

#### **Отдельные особенности течения ОКС при COVID-19**

Для лучшего понимания, а также систематизации знаний о подходах к диагностике и лечению пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время Европейским обществом кардиологов запущен регистр [38]. Регистр предлагает комплексный инструмент, который облегчает единообразный сбор данных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Собирая информацию в реестре стандартизированным образом, авторы надеются, что эта инициатива поможет лучше понять, во-первых, частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 и, во-вторых, уязвимость и клиническое течение COVID-19 у пациентов с основным сердечно-сосудистым заболеванием.

На сегодняшний день сведения ограничиваются отдельными клиническими случаями. К особенностям ОКС в контексте COVID-19 может быть отне-

сена как типичная клиника ОКС и отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, так и тромбоз, а иногда и спонтанная диссекция коронарной артерии. Так, во Франции описан случай, когда у мужчины 55 лет, страдающего атеросклерозом периферических артерий, на второй день госпитализации по поводу COVID-19-подтвержденной пневмонии возникли типичные ангинозные боли, сопровождающиеся признаками ишемии на ЭКГ, без локальных гипокинезов и с нормальной фракцией выброса по данным ЭхоКГ. На КАГ выявлена диссекция правой коронарной артерии, по всей видимости, возникшая в результате интрамурального кровоизлияния на фоне пневмонии [39].

Также важно отметить пересекающиеся симптомы ОКС и COVID-19. Хотя считается, что для COVID-19 характерна манифестация респираторными нарушениями, в Италии описан случай, когда пациентка поступила в приемное отделение с болью в груди. У нее была обнаружена девиация сегмента ST на ЭКГ, но по данным выполненной КАГ не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Позже у нее была диагностирована пневмония, тест на COVID-19 дал положительный результат [40].

#### **Лекарственная терапия COVID-19: взаимодействия и кардиотоксичность**

По-прежнему нет доказанной специфической терапии COVID-19, однако имеющиеся противовирусные препараты продолжают исследоваться и применяться у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-подтвержденной пневмонии. В связи с этим кажется важным рассмотреть данную группу с точки зрения кардиотоксичности и взаимодействия с антитромботическими препаратами, применяющимися в лечении кардиологических пациентов.

По механизму действия, рибавирин и ремдесивир связывают активный участок РНК-зависимой РНК-полимеразы у SARS-CoV-2 [41], в то время как лопинавир/ритонавир ингибирует репликацию РНК вируса [42]. Рибавирин и лопинавир/ритонавир ранее использовались для лечения гепатита С и ВИЧ-инфекции, соответственно [43]. О кардиотоксичности рибавирин на настоящий момент нет подтвержденных данных, а вот лопинавир/ритонавир может удлинять PR- и QT-интервалы, особенно, у предрасположенных лиц (страдающих синдромом удлиненного QT или принимающих препараты, удлиняющие QT) [44].

Лопинавир/ритонавир также может влиять на активность ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов путем ингибирования CYP3A4, что проявляется снижением плазменной концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела [45, 46] и увеличением концентрации в крови тикагрелора [47]. Принимая во внимание увеличение риска кровотечения при

совместном приеме тикагрелора и препарата лопинавир/ритонавир, специалисты США и Канады предлагают рассмотреть вариант перехода на другой антитромбоцитарный препарат в соответствии со схемами переключения между антиагрегантами [48]. Учитывая опасения, что клопидогрел не сможет поддерживать достаточный уровень антитромбоцитарной активности, рекомендован прием прасугрела у таких пациентов [45, 46]. В случае наличия противопоказаний к прасугрелу (предшествующее острое нарушение мозгового кровообращения, низкая масса тела или активное кровотечение), рекомендуется рассмотреть альтернативный вариант антитромбоцитарной терапии под контролем агрегации тромбоцитов.

Что касается применения оральных антикоагулянтов при лечении препаратом лопинавир/ритонавир, следует избегать совместного использования апиксабана, либо уменьшать дозу в 2 раза, дабигатран не рекомендован при нарушении функции почек, ривароксабан противопоказан [49-51]. При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль международного нормализованного отношения с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно, после начала, прекращения приема или изменения дозы ингибиторов протеазы [52].

Было отмечено, что статины также вступают во взаимодействие с комбинацией лопинавир/ритонавир, что ведет к повышению плазменной концентрации статина и может приводить к миопатии при совместном приеме. Ловастатин и симвастатин противопоказаны при приеме препарата лопинавир/ритонавир из-за высокого риска рабдомиолиза. Другие статины, включая аторвастатин и розувастатин, должны быть назначены в низкой дозе [44].

Ремдесивир, использовавшийся во время эпидемии Эбола, в настоящее время применяемый у пациентов с COVID-19, не продемонстрировал лекарственных взаимодействий и сердечно-сосудистой токсичности [53].

#### **Наш опыт в организации помощи пациентам с ОКС в период пандемии COVID-19**

Хотелось бы представить опыт подготовки нашего стационара к приему пациентов с COVID-19 при необходимости оказания экстренной помощи по ОКС. Наша больница — «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1» является крупнейшим лечебным учреждением Краснодарского края, располагая фондом в 1700 коек, 220 из которых — реанимационные. В рамках программы репрофилирования лечебных учреждений нами были учтены подходы к сортировке и изоляции пациентов с подозрением на COVID-19 (на момент написания статьи больница не была переведена в режим приема больных COVID-19). Все машины скорой медицинской помощи (СМП) при пересече-

нии территории стационара попадают на сортировочный пункт, где пациент осматривается врачом, проводится термометрия и собирается эпидемиологический анамнез. Если пациент представляет угрозу по COVID-19 и в связи с тяжестью состояния не может быть транспортирован в другой инфекционный стационар, то, минуя приемный покой, на этой же машине СМП он направляется в специально выделенный наблюдательный блок. Наблюдательный блок оснащен инфекционным шлюзом, откуда пациент попадает на реанимационную койку (всего их выделено 50), где основное лечение осуществляется бригадой дежурных реаниматологов. Помимо реанимационных коек в наблюдательном блоке предусмотрено 200 коек на верхних этажах наблюдательного блока для наблюдения за пациентами, которые не нуждаются в нахождении в условиях реанимации. Перемещение между этажами осуществляется посредством грузового лифта, шахта которого целиком находится в зоне наблюдательного блока. При необходимости пациенту выполняется КТ, а также ЧКВ, кабинеты для которых входят в состав наблюдательного блока и изолированы от других пациентов. Также важно, что система вентиляции помещений данного блока стационара разобщена со всеми остальными, «чистыми» блоками (не задействованными в лечении пациентов с COVID-19).

В том случае, если у пациента, находящегося вне наблюдательного блока, возникает подозрение на наличие у него COVID-19, то такой пациент немедленно транспортируется в наблюдательный блок, при этом для минимизации инфицирования остальных частей стационара, находящихся на пути следования больного, используется транспортировочный бокс.

Все сотрудники больницы проходят неоднократное обучение по правильному надеванию/снятию средств индивидуальной защиты и правилам работы в контаминированной зоне. Блок оснащен всем необходимым оборудованием для автономной работы с историями болезни. Вся медицинская документация, находящаяся в наблюдательном блоке, сканируется и передается по внутрибольничной сети, оригиналы уничтожаются.

Узкие специалисты, необходимые для диагностики и лечения пациентов в наблюдательном блоке — кардиологи, рентген-эндоваскулярные хирурги, специалисты ультразвуковой и КТ-диагностики попадают к пациенту в средствах индивидуальной защиты после прохождения через инфекционный шлюз. Весь медицинский персонал проходит полную санитарную обработку перед тем как покинуть наблюдательный блок. Таким образом, нами достигнуто полное разобщение потоков инфицированных и неинфицированных больных.

На момент написания статьи (15.04.2020) анализ имеющейся информации не дает четкого алгоритма о маршрутизации, сортировке и лечении больных

с ОКС по время пандемии COVID-19. Большинство информации черпается из одноцентровых наблюдений, отсутствуют рандомизированные и многоцентровые исследования. Тем не менее, накопленный опыт свидетельствует о наметившихся общих подходах в понимании организационных и лечебных мероприятий при оказании помощи больным с ОКС. Можно выделить основные тренды:

1) минимизация инвазивного подхода, предпочтение отдается ТЛТ и консервативному лечению у пациентов с подтвержденной либо подозреваемой SARS-CoV2-ассоциированной тяжелой пневмонией;

2) более тщательный контроль ЭКГ, особенно, интервала QT у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир (в т.ч. в комбинации с азитромицином);

3) предпочтение прасургела в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии в случае выполнения ЧКВ; при консервативном подходе — вероятно необходимо отдавать предпочтение клопидогрелу;

4) дополнительная переоценка соотношения потенциальных рисков и пользы от приема оральных антикоагулянтов, предпочтение в большинстве случаев отдается низкомолекулярному гепарину в условиях стационара);

5) снижение доз, либо отмена статинов при необходимости одновременного приема с лопинавиром/ритонавиром, предпочтение отдается аторвастатину и розувастатину.

Главным остается вопрос отдаленного прогноза при подобном подходе к лечению ОКС. Очевидно, что в дальнейшем будет появляться все больше актуальной информации, соответствующей принципам доказательной медицины, на основании которой будут сформированы новые рекомендации по ведению пациентов, перенесших ИМ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Yang J, Jing Yang, Zheng Ya, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Zheng YY, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. March 5, 2020; doi:10.1016/j.cell.2020.02.052. [Epub ahead of print].
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294-256294. doi:10.1155/2012/256294.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. March 3, 2020; doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4; doi:10.1002/ddr.21656.
- HFDA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 19, 2020. [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFDAACC20CAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFDAACC20CAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp).
- Shrestha SK. Statin drug therapy may increase COVID-19 infection. *NMJ* 2020;3(1). Epub ahead of print. doi:10.3126/nmj.v3i1.28256.
- Thorp EB, Gallagher TM. Requirements for CEACAMs and Cholesterol during Murine Coronavirus Cell Entry. *Journal Of Virology*. 2004;78(6):2682-92. doi:10.1128/JVI.78.6.2682-2692.2004.
- Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(5):597-603. doi:10.1172/JCI16390.
- Rawat SS, Viard M, Gallo SA, et al. Modulation of entry of enveloped viruses by cholesterol and sphingolipids (Review). *Molecular Membrane Biology*. 2003;20:243-54. doi:10.1080/0968768031000104944.
- Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:125-38. doi:10.1038/nrm2336.
- Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, et al. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ*. 2004;328:386-7. doi:10.1136/bmj.328.7436.385.
- Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-89. doi:10.1016/j.idc.2019.07.001.
- Azhar El, Hui DSC, Memish ZA, et al. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891-905. doi:10.1016/j.idc.2019.08.001.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi:10.1002/jmv.25685.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19 *JAMA* 2020. (online ahead of print). doi:10.1001/jama.2020.3633.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis [published online ahead of print. 2020 Mar 13]. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2017;(2017):660-6. doi:10.1182/asheducation-2017.1.660.
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14768.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.1111/jth.14817.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*. 2016;129:446e5-446e21. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.006.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*. 2020. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.087.

34. Zhang L, Fan Y, Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa266.
35. Tam CCF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13:e006631. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.
36. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, et al. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa258.
37. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
38. Linschoten And M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa280.
39. Courand PY, Harbaoui B, Bonnet M, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient with COVID-19 JACC: Cardiovascular Interventions. 2020. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.006.
40. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
41. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477 doi:10.1016/j.lfs.2020.117477.
42. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
43. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004;126(3):703-14. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.002.
44. CvetkovicRS, GoaKL. Lopinavir/Ritonavir. *Drugs*. 2003;63(8):769-802. doi:10.2165/00003495-200363080-00004.
45. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228. doi:10.1002/cpt.1099.
46. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *ClinPharmacokinet* 2018;57:1347-1354. doi:10.1007/s40262-018-0637-6.
47. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
48. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
49. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шлякто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
50. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:838-46. doi:10.1111/bcp.12541.
51. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:455-66. doi:10.1111/bcp.12075.
52. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, et al. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother*. 2016;50:909-17. doi:10.1177/10600280166660325.
53. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr. et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-303. doi:10.1056/NEJMoa1910993.

## Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения

Сарачан Д. А.<sup>1</sup>, Скребцов А. В.<sup>1</sup>, Захарьян Е. А.<sup>1</sup>, Собинов Д. С.<sup>2</sup>

Обзор литературы посвящен такому редкому заболеванию, как первичная ангиосаркома сердца. Для диагностики данного новообразования используются следующие методы визуализации: трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и магниторезонансная терапия. Для верификации диагноза проводится биопсия с цитологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Симптоматика данного заболевания неспецифична и часто проявляется только на поздних стадиях болезни, что приводит к значительному ухудшению прогноза для жизни пациента. Лечение первичных ангиосарком требует комплексного подхода. Только в этом случае удаётся достичь увеличения продолжительности жизни пациентов. Основным методом лечения является удаление опухоли с достижением резекции R0. В химиотерапии данного новообразования хороший результат показала неoadъювантная терапия с использованием таких препаратов, как доксорубин и ифосфамид. Помимо этих препаратов используют циклофосфамид, антрациклин, винкристин и другие. На сегодняшний день перспективным является использование таргетной терапии с применением иматиниба, сорафениба, пазопаниба и бевацизумаба. Однако результаты данной терапии требуют дальнейшего анализа. Также в статье описываются другие методы терапии с применением группы бета-адренорецепторов и лучевого облучения.

**Ключевые слова:** обзор литературы, опухоли сердца, эндотелиальные опухоли, ангиосаркома, первичная ангиосаркома сердца, диагностика, лечение.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь; <sup>2</sup>ГБУЗ здравоохранения Республики Крым "Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко", Симферополь, Россия.

Сарачан Д. А. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0002-5339-1661, Скребцов А. В. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0002-1418-3368, Захарьян Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Собинов Д. С. — врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-2721-1364.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): locren@yandex.ru

КТ — компьютерная томография, МРТ — магниторезонансная терапия, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 19.03.2020

**Рецензия получена** 03.04.2020

**Принята к публикации** 10.04.2020



**Для цитирования:** Сарачан Д. А., Скребцов А. В., Захарьян Е. А., Собинов Д. С. Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3824.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3824

## Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment

Sarachan D. A.<sup>1</sup>, Skrebtsov A. V.<sup>1</sup>, Zakharyan E. A.<sup>1</sup>, Sobinov D. S.<sup>2</sup>

The review is dedicated to such a rare disease as primary cardiac angiosarcoma (PCA). The following imaging methods are used for its diagnosing: transthoracic and transesophageal echocardiography, computed tomography, positron emission tomography and magnetic resonance imaging. To verify the diagnosis, a biopsy with cytological and immunohistochemical analysis is performed. The symptoms of PCA is non-specific and often manifests itself only in the late stages, which leads to a significant deterioration of prognosis. Treatment of PCA requires a multifaceted approach. It mainly involves the achievement of a curative resection (R0 resection). Regarding chemotherapy, neoadjuvant therapy with doxorubicin and ifosfamide is effective. In addition to these agents, cyclophosphamide, anthracycline, vincristine and others are used. Today, the use of targeted therapy with imatinib, sorafenib, pazopanib, and bevacizumab is promising. However, it requires further analysis. The article also describes other therapy methods using a beta-blockers and radiation exposure.

**Key words:** literature review, cardiac tumors, endothelial tumors, angiosarcoma, primary cardiac angiosarcoma, diagnosis, treatment.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol; <sup>2</sup>N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia.

Sarachan D. A. ORCID: 0000-0002-5339-1661, Skrebtsov A. V. ORCID: 0000-0002-1418-3368, Zakharyan E. A.\* ORCID: 0000-0002-7384-9705, Sobinov D. S. ORCID: 0000-0002-2721-1364.

**Received:** 19.03.2020 **Revision Received:** 03.04.2020 **Accepted:** 10.04.2020

**For citation:** Sarachan D. A., Skrebtsov A. V., Zakharyan E. A., Sobinov D. S. Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3824. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3824

Первичные опухоли сердца являются исключительно редкой патологией даже для специализированных кардиохирургических центров [1]. Диагноз первичных опухолей сердца при вскрытии устанавливается

приблизительно в одном случае на каждые 500 смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы [2].

В 75% случаев новообразования сердца являются доброкачественными, из них 50-90% занимают мик-

сомы [3, 4]. В 25% случаев диагностируются злокачественные новообразования сердца, при этом наиболее часто встречаемыми являются саркомы, определяемые в 95-98% случаев [5]. В оставшихся 2-5% случаев опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому [6]. Из сарком наиболее распространенным подтипом является ангиосаркома, частота встречаемости которой лежит в пределах 15-40% [6]. При этом в структуре всех первичных опухолей сердца доля ангиосарком составляет <10% [7].

Соотношение встречаемости заболевания у мужчин и женщин составляет 2:1 [2]. Данное новообразование чаще всего диагностируют у пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — 40 лет) [8].

Наиболее распространенной локализацией опухолевого процесса являются правые отделы сердца. В 75-90% случаев вовлекается правое предсердие. При этом отмечается высокая частота инвазии опухоли в перикард [9]. Случаи вовлечения в процесс левой половины сердца составляют <5% [10].

Ангиосаркома сердца считается первичной, если не отмечается предшествующего опухолевого поражения мягких тканей, костей или подкожной жировой клетчатки [10]. С морфологической точки зрения, ангиосаркома представляет собой опухоль эндотелиальной ткани. Она состоит из сосудистых сплетений, которые образуют полости разных размеров. Также при этом наблюдаются участки некрозов и кровоизлияний [10]. Опухоль характеризуется агрессивным ростом, частыми рецидивами и метастазирует в 66-89% случаев в легкие, печень, надпочечники, кости, мозг [11]. При этом метастатическое поражение сердца встречается в 20-40 раз чаще, чем первичная локализация в тканях сердца [7].

Патогенез данного новообразования до конца не изучен. К факторам риска относятся: хронический лимфостаз, радиационное облучение и воздействие канцерогенов: винилхлорид, диоксид тория и мышьяк [8].

После появления в литературе описания случаев ангиосаркомы сердца у членов одной семьи, было высказано предположение о возможной генетической предрасположенности к данному новообразованию [12, 13]. В 2015г была обнаружена мутация гена *POT1* (protection of telomeres 1), изменения в котором обуславливают появления этого заболевания. Описаны результаты обследования членов 4 семей с наличием ангиосаркомы сердца у некоторых из них. У всех пациентов были выявлены идентичные изменения гена *POT1* [14]. Известные ранее дефекты гена *POT1* заключались в удлинении теломер и появлении хромосомной нестабильности [15]. Однако изменения гена *POT1* не являются строго специфичными. Так, мутации зародышевой линии в гене *POT1* были обнаружены в опухолях меланомы, глиомы, а также при хроническом лимфолейкозе. Авторы рекомендуют

рассматривать исследование гена *POT1* как метод рутинной диагностики данных заболеваний [16].

В литературе описывается корреляция между синдромом Ли-Фраумени (Sarcoma Family Syndrome) и возникновением мягкотканых и остеогенных сарком [17]. Синдром Ли-Фраумени — редкое наследственное генетически обусловленное заболевание, которое обусловлено мутацией гена *TP53* с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Тем не менее, в литературе не нашлось упоминаний о том, что синдром Ли-Фраумени коррелирует с возникновением ангиосарком сердца. Согласно исследованиям Ognjanovic S, et al. (2011г), взаимосвязи между носителями мутации гена и появлением ангиосарком нет [18].

Особенностью ангиосаркомы сердца является отсутствие специфической симптоматики, в результате чего диагноз часто устанавливается на поздних стадиях. Наиболее распространенным клиническим проявлением является одышка при физической нагрузке [19]. Также симптомами заболевания являются потеря веса, аритмия, отёки нижних конечностей, боль в груди, кашель, пароксизмальная ночная одышка и кровохарканье [20]. По данным литературы, в 86% случаев ангиосаркома сердца дебютирует перикардальным выпотом или правожелудочковой сердечной недостаточностью из-за обструкции полых вен или путей притока крови к сердцу. При локализации новообразования в правых отделах сердца гемодинамические нарушения не выражены, что приводит к более позднему обнаружению и как следствие высоким рискам метастазирования [20]. И напротив, при левосторонних опухолях клинические признаки сердечной недостаточности появляются раньше, что способствует распознаванию опухоли на начальных стадиях. Тем не менее, по данным зарубежных авторов, выраженные клинические проявления сердечной недостаточности при первичной ангиосаркоме в подавляющем большинстве случаев свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания и высоком риске метастазов [5]. Одним из наиболее опасных осложнений ангиосаркомы сердца является некроз стенки миокарда с дальнейшим разрывом сердца [21].

### Диагностика

В реальной клинической практике постановка диагноза первичной ангиосаркомы сердца на раннем этапе заболевания является редким явлением. Неспецифическая симптоматика и низкая частота встречаемости заболевания обуславливают то, что данное заболевание не включают в первичную дифференциальную диагностику. Однако, в связи с усовершенствованием методов современной визуализации, выявляемость сердечных новообразований увеличилась [22].

Для верификации диагноза проводится биопсия с цитологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Гистологически, ангиосаркомы чаще всего являются высокодифференцированными веретенообразными эндотелиальными клетками с опухолевой атипией [23]. В 2016г Geller RL, et al. описали морфологическую картину при цитологическом исследовании [24]. Годом позже, в 2017г, Leduc C, et al. описали специфические сосудистые маркеры эндотелиальных ангиосарком: ERG (avian v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog), FLI-1 (Friendly leukemia virus integration-1), CD31, CD34 [25].

Цитологическое исследование перикардальной жидкости при ангиосаркомах сердца является ненадежным методом диагностики и в данном случае не имеет практической значимости. Обнаружение опухолевых клеток является крайне редким даже при наличии признаков прорастания в перикард [26].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является широко используемым методом диагностики новообразований сердца. Используют как трансторакальную, так и чреспищеводную ЭхоКГ. Как правило, диагностику начинают с трансторакальной эхокардиографии как более доступного метода при наличии 75-процентной чувствительности в диагностике сердечных ангиосарком [27].

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), в свою очередь, предоставляет более высокое разрешение изображения и лучшую визуализацию, что дает возможность получить более детальную информацию о состоянии клапанов сердца, локализации опухоли и распространении внутрисердечной инфильтрации, особенно, при расположении новообразования в задних отделах сердца [28]. ЧПЭхоКГ относится к полунвазивным методам и обладает 97% чувствительностью в диагностике кардиальных заболеваний [27, 28].

Типичными ЭхоКГ-признаками сердечных сарком являются преимущественно неподвижное образование с широким основанием на поверхности эндокарда; обширная инфильтрация миокарда, иногда с трансмуральным переходом на перикард. Опухоль обладает однородной экзогенностью с гладкими внутрисердечными границами [28].

В дополнение к ЭхоКГ должны использоваться другие методы визуализации. Одним из них является компьютерная томография (КТ), которая даёт лучшую визуализацию связанной с опухолью кальцификации и используется для получения более полного представления об анатомии опухоли и наличии метастазов [29]. В последние годы современная КТ стала конкурировать с такими методами как ЭхоКГ и магнитно-резонансная терапия (МРТ). Однако КТ остается лишь альтернативой для тех пациентов, у которых по различным причинам нет возможности провести МРТ сердца.

Биопсия является самым информативным методом для верификации у больных с сердечными новообразованиями, но инвазивный характер данного исследования не делает его наиболее предпочтительным [23]. Именно МРТ сердца, являясь неинвазивным методом, дает наиболее достоверную и информативную оценку состояния мягких тканей и, следовательно, обеспечивает исчерпывающей информацией о наличии и точном расположении опухоли, а также степени миокардиальной инфильтрации. Уже известны и описаны специфические МРТ-признаки ангиосарком сердца: на МРТ-изображении данная опухоль обычно визуализируется как большое гетерогенное образование, для которого характерны следующие признаки: области в виде “цветной капусты” (“cauliflower”) — участки гипо-, изо-, гиперинтенсивности, которые отражают наличие опухолевой ткани и ее склонность к изменениям геморрагического и некротического характера, а также признак “солнечных лучей” (“sunray”) — наличие перикардальной инфильтрации и др. [29, 30].

Распространенным методом исследования сердечных новообразований является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Этот гибридный метод позволяет изучить морфологию и метаболизм опухолей и может помочь в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными процессами. Кроме того, он подходит для обнаружения отдаленных метастазов и может использоваться как диагностический метод у пациентов, уже прошедших лечение. Rahbar K, et. al. (2012r) установили, что ПЭТ-КТ имеет 100-процентную чувствительность и 86-процентную специфичность (точность — 96%) для диагностики злокачественных новообразований [31].

### Лечение

На сегодняшний день главными методами лечения ангиосаркомы сердца являются хирургические вмешательства. Основным хирургическим методом является резекция опухоли.

При этом средняя выживаемость и медиана выживаемости после резекции при ангиосаркоме сердца ниже, чем при других гистологических типах сарком [32].

Выделяют 3 степени радикальности операции: R0 — нет данных о наличии резидуальной опухоли, R1 — имеются микроскопические данные о наличии резидуальной опухоли, R2 — имеются и макро- и микроскопические данные о наличии резидуальной опухоли. Целью оперативного вмешательства при первичных саркомах сердца является резекция опухоли R0. В исследовании 2014г, Isambert N, et al. выявили более высокую выживаемость при резекции R0 (38,8 мес.) по сравнению с резекциями R1, R2 (18,2 мес.) [33].

Полная резекция опухоли имеет определяющее значение в эффективности лечения и прогнозе выживаемости, но является труднодостижимой задачей, учитывая техническую сложность оперативных вмешательств. Вместе с тем, необходимо учитывать, что количество тканей, которые можно удалить без нарушения функции органа, ограничено. Именно поэтому, несмотря на преимущества метода, хирургическое лечение даёт высокую частоту рецидивов [19].

Выживаемость также зависит от стороны поражения: при опухолевом поражении правых отделов сердца показатели выживаемости ниже, чем при поражении левых. Это связано с тем, что правосторонние саркомы сердца имеют более быстрое экзодиффузное распространение и характеризуются более ранним и активным метастазированием [34].

В некоторых случаях, при невозможности полноценной резекции опухоли *in vivo* в связи со сложной структурой и анатомической недоступностью опухоли, есть смысл прибегнуть к такому методу лечения, как аутотрансплантация сердца с резекцией опухоли *ex vivo* [34].

Трансплантация донорского сердца может быть использована как альтернативный вариант лечения в единичных случаях, и не может быть рутинным вариантом терапии из-за нехватки донорских органов и низких показателей выживаемости (медиана выживания после трансплантации сердца — ~9 мес.) [35].

Хирургический метод лечения предполагает возможное наличие различных осложнений, таких как: острое почечное повреждение (25,0%), синдром низкого сердечного выброса (29%), различные нарушения проводимости сердца (20,8%), кровотечения (16,7%), сепсис (8,3%) и т.д. [32].

Вследствие низкой встречаемости ангиосарком сердца, на сегодняшний день нет стандартизированной программы химиотерапии данного новообразования. Это привело к тому, что методика лечения ангиосарком сердца заключается в использовании различных препаратов, используемых, в т.ч., для лечения внесердечных ангиосарком [35]. В связи с этим, в современных публикациях спектр применяемых цитотоксических химиопрепаратов для лечения новообразований сердца является достаточно объёмным и включает в себя циклофосфамид, антрацилин, доксорубин, винкристин и таксаны (паклитаксел и доцетаксел) [36].

На сегодняшний день в медицинских журналах имеется достаточное количество работ, посвященных результатам химиотерапии сердечных ангиосарком [26, 37-39]. При этом одной из наиболее распространенных комбинаций цитотоксических препаратов является совместное применение доксорубина и ифосфамида. В докладе Truong PT, et al. (2009г) адьювантная терапия доксорубином и ифосфами-

дом продлевала жизнь пациента более чем на 96 мес. Maurel J, et al. (2009г) в своём исследовании доложили о средней выживаемости в 25 нед. при использовании данных цитостатических препаратов [37, 38].

Вместе с этим, в литературе всё чаще встречаются результаты, подтверждающие более обоснованное назначение неоадьювантной терапии в сочетании с хирургическим лечением, которое увеличивает шансы резекции R0 и подтверждается более высокими показателями выживаемости. Например, в работе Ramlawi B, et al. (2016г), при терапии данного онкологического заболевания применялась неоадьювантная терапия, заключающаяся в комбинации доксорубина и ифосфамида в сочетании с хирургическими методами лечения. При таком подходе однолетняя выживаемость среди пациентов с ангиосаркомой сердца составляла 65% [19].

Abu Saleh WK, et al. (2017г) также сообщили об улучшенных результатах при неоадьювантной терапии ангиосаркомы правых отделов сердца. Химиотерапия состояла из комбинации доксорубина и ифосфамида. Средняя выживаемость была увеличена с 9,5 до 20 мес. [39].

Клиническое исследование терапии, основанной на антрациклине, продемонстрировало выживаемость до прогрессирования заболевания 4,8 мес. и общую выживаемость 9,9 мес., которые существенно не отличаются от результатов лечения других мягкотканых сарком [33, 40].

В последнее время появляется большое количество сообщений о таргетной терапии ангиосарком. К препаратам этой линии относятся иматиниб, сорафениб, пзопаниб и бевацизумаб. Главными мишенями данных препаратов являются сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A) и тирозинкиназа [41].

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует активность фактора роста эндотелия сосудов-A. Во время второй фазы исследования при монотерапии препарат показал удовлетворительную эффективность со средней выживаемостью в 26 нед. При этом все побочные эффекты терапии являлись купируемыми и не требовали отмены лечения [41].

В исследовании Ray-Coquard IL, et al. (2016г), оценивалась эффективность бевацизумаба в сочетании с паклитаксолом. Установлена удовлетворительная эффективность на фоне высокой токсичности [42]. В 2014г был опубликован доклад о применении данной комбинации у неоперабельных пациентов с ангиосаркомой сердца. Результаты показали недостаточную эффективность бевацизумаба как препарата монотерапии, и одновременно его удовлетворительные результаты при комбинации с другими методами лечения [43]. При дополнении бевацизумаба к эпирубицину и ифосфамиду у пациентов с ангиосаркомой,

осложненной метастазами, терапия показала положительные результаты с уменьшением объёма опухоли, но при этом были отмечены явления иммуносупрессии костного мозга, что привело к вынужденной отмене терапии. При назначении бевацизумаба в качестве препарата монотерапии онкологический процесс возобновил прогрессирование, что вскоре привело к летальному исходу [44].

В литературе имеются данные об использовании неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола. Было доказано, что ингибирование передачи сигналов бета-адренергического рецептора ( $\beta$ -AR) снижает жизнеспособность опухолевых клеток ангиосаркомы, препятствует росту опухоли на мышинной модели и снижает скорость пролиферации в доклинических и клинических условиях [45]. Основными мишенями для терапии являлись белки бета-адренергических рецепторов ( $\beta$ -AR1,  $\beta$ -AR2,  $\beta$ -AR3), которые экспрессируются при ангиосаркоме [46]. В докладе о лечении пропранололом как единственным препаратом при метастазах ангиосаркомы сердца отмечен результат, свидетельствующий о регрессии метастатических очагов в печени. При этом метастатические узлы в легких были устойчивы к данной терапии [47]. За последнее время было опубликовано большое количество работ, освещающих комбинацию пропранолола и различных химиотерапевтических препаратов. При этом в существенной части публикаций авторы утверждали, что комбинация препаратов давала положительную клиническую картину у пациентов с ангиосаркомой [45, 48]. Исследования показывают дозозависимую активность пропранолола на клетки ангиосаркомы [45].

Однако, из-за невысокой встречаемости данного заболевания, говорить об однозначных результатах терапии не представляется возможным [37].

Лучевая терапия является эффективным методом лечения ангиосарком сердца, но при этом её эффективность достигается при высокой лучевой нагрузке, что сопряжено с тяжёлыми побочными эффектами.

Имеются данные, свидетельствующие о хороших результатах воздействия лучевой терапии на внекардиальные ангиосаркомы, особенно в комбинации с таргетной терапией [44, 49].

Использование лучевой терапии при ангиосаркоме сердца является труднодостижимым из-за сокращений сердца и связанного с ними движения опухоли. Применение лучевой терапии приводит к поврежде-

нию окружающих тканей из-за невозможности направить воздействие аппарата непосредственно на онкологические клетки. В литературе имеются данные об использовании лучевой терапии для лечения неоперабельных ангиосарком, однако в освещенном клиническом случае лучевую терапию пришлось отменить из-за плохой переносимости [50].

Ведется разработка методов компьютерного моделирования лучевой терапии, с помощью которой появится возможность целенаправленно сфокусировать луч на неопластической ткани [36].

### Заключение

На сегодняшний день имеется очевидная скудность клинического опыта диагностики и лечения данного заболевания для выбора действенной тактики лечения.

Несмотря на то, что имеющиеся способы терапии показывают результаты по увеличению продолжительности жизни пациентов, они носят паллиативный характер, поскольку постановка диагноза происходит уже на поздних стадиях заболевания. Причиной тому служат редкость данной нозологии, отсутствие специфической симптоматики, агрессивный рост, высокая частота рецидивов и метастазирования. В данной ситуации целесообразно включение первичных ангиосарком сердца в список нозологий первичной дифференциальной диагностики заболеваний сердца с желательным проведением иммуногистохимического исследования на маркеры ERG и FLI-1 как наиболее специфичные. Также рекомендуется проводить исследование на дефект гена *POT 1*, связанного не только с ангиосаркомами сердца, но и другими новообразованиями, такими как меланомы и глиомы. Это должно привести к ранней диагностике и началу лечения, которое должно являться комбинированным и включать в себя хирургические методы лечения в совокупности с неoadьювантной химиотерапией.

Вместе с тем, является исключительно актуальным дальнейшее изучение природы данного заболевания, продолжение активного поиска новых методов и вариантов комбинаций терапии с дальнейшим анализом их эффективности.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Basso C, Rizzo S, Valente M, et al. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 2016;102(15):1230-45. doi:10.1136/heartjnl-2014-306364.
2. Linfeng Q, Xingjie X, Henry D, et al. Cardiac angiosarcoma: A case report and review of current treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18193. doi:10.1097/MD.00000000000018193.
3. Singhal P, Luk A, Rao V, et al. Molecular basis of cardiac myxomas. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):1315-37. doi:10.3390/ijms15011315.
4. Ali MU, Finkel J. Atrial Myxoma. *N Eng J Med*. 2018;379(16):e26. doi:10.1056/nejmicm1802693.
5. Siontis BL, Zhao L, Leja M, et al. Primary Cardiac Sarcoma: A Rare, Aggressive Malignancy with a High Propensity for Brain Metastases. *Sarcoma*. 2019;2019:1960593. doi:10.1155/2019/1960593.
6. Lestuzzi C. Primary tumors of the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):593-8. doi:10.1097/hco.0000000000000335.
7. Kim CH, Dancer JY, Coffey D, et al. Clinicopathologic study of 24 patients with primary cardiac sarcomas: a 10-year single institution experience. *Hum Pathol*. 2008;39(6):933-8. doi:10.1016/j.humpath.2007.12.018.
8. Hamidi M, Moody JS, Weigel TL, et al. Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):176-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.065.
9. Pigott C, Welker M, Khosla P, et al. Improved outcome with multimodality in primary cardiac angiosarcoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(2):112-5. doi:10.1038/npcnc1023.
10. Patel SD, Peterson A, Bartczak A, et al. Primary cardiac angiosarcoma — a review. *Med Sci Monit*. 2014;20:103-9. doi:10.12659/MSM.889875.
11. Lin CT, Ducis K, Tucker S, Tranmer B, et al. Metastatic Cardiac Angiosarcoma to the Lung, Spine, and Brain: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2017;107:1049.e9-1049.e12. doi:10.1016/j.wneu.2017.08.023.
12. Ploner F, Rigler B. Familial Cardiac Angiosarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1576. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.03.006.
13. Casha AR, Davidson LA, Roberts P, et al. Familial angiosarcoma of the heart. *J of Thorac and Cardiovasc Surg*. 2002;124(2):392-4. doi:10.1067/j.mtc.2002.122314.
14. Calvete O, Martinez P, Garcia-Pavia P, et al. A mutation in the *POT1* gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families. *Nat Commun*. 2015;6:8383. doi:10.1038/ncomms9383.
15. Bunch JT, Bae NS, Leonardi J, et al. Distinct requirements for Pot1 in limiting telomere length and maintaining chromosome stability. *Mol Cell Biol*. 2005;25(13):5567-78. doi:10.1128/MCB.25.13.5567-5578.2005.
16. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet*. 2014;46(5):478-81. doi:10.1038/ng.2947.
17. Vogel WH. Li-Fraumeni Syndrome. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(7):742-46. doi:10.6004/jadpro.2017.8.7.
18. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann T, et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers. *Cancer*. 2011;118(5):1387-96. doi:10.1002/cncr.26390.
19. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):698-702. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.087. Epub 2015 Oct 21.
20. Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, et al. Primary cardiac sarcoma: 25-year Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):593-9. doi:10.1097/COC.000000000000106.
21. Corso RB, Kraychete N, Nardeli S, et al. Spontaneous rupture of a right atrial angiosarcoma and cardiac tamponade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003;81(6):611-3. doi:10.1590/s0066-782x2003001400008.
22. Butany J, Yu W. Cardiac angiosarcoma: two cases and a review of the literature. *Can J Cardiol*. 2000;16(2):197-205.
23. Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(2):268-72. doi:10.1043/1543-2165-135.2.268.
24. Geller RL, Hookim K, Sullivan, et al. Cytologic features of angiosarcoma: A review of 26 cases diagnosed on FNA. *Cancer Cytopathology*. 2016;124(9):659-68. doi:10.1002/cncy.21726.
25. Leduc C, Jenkins SM, Sukov WR, et al. Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases. *Human Pathology*. 2017; 60:199-207. doi:10.1016/j.humpath.2016.10.014.
26. Riles E, Gupta S, Wang DD, et al. Primary cardiac angiosarcoma: A diagnostic challenge in a young man with recurrent pericardial effusions. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17(1):39-42.
27. Huang J, Bouvette MJ, Zhou J, et al. A large angiosarcoma of the right atrium. *Anesth Analg*. 2009;108:1755-7. doi:10.1213/ane.0b013e3181a1c631.
28. Kupsky DF, Newman DB, Kumar G, et al. Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the mayo clinic experience (1976-2013). *Echocardiography*. 2016;33(2):186-92. doi:10.1111/echo.13060.
29. Pazos-Lopez P, Pozo E, Siqueira ME, et al. Value of CMR for the differential diagnosis of cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):896-905. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.009.
30. Akkaya Z, Gursoy A, Erden A. The disastrous "sun ray" sign in cardiac magnetic resonance: an indicator of angiosarcoma. *Cardiol Young*. 2014;24(5):929-31. doi:10.1017/S1047951113001455.
31. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012;53(6):856-63. doi:10.2967/jnumed.111.095364.
32. Kavakbasi E, Scheld HH, Kessler T, et al. Postoperative Complications and Long-Term Results after Primary Cardiac Sarcoma Resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(8):637-44. doi:10.1055/s-0037-1603790.
33. Isambert N, Ray-Coquard I, Italiano A, et al. Primary cardiac sarcomas: A retrospective study of the French Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer*. 2014;50(1):28-36. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.012.
34. Ramlawi B, Al-Jabbari O, Blau LN, et al. Autotransplantation for the resection of complex left heart tumors. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(3):863-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.04.125.
35. Li H, Yang S, Chen H, et al. Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;111(1):145. doi:10.1186/s13019-016-0540-x.
36. Pandalai PK, Hornick JL, et al. Cardiac angiosarcoma management and outcomes: 20-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2707-15. doi:10.1245/s10434-012-2334-2.
37. Truong PT, Jones SO, Martens B, et al. Treatment and outcomes in adult patients with primary cardiac sarcoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3358-65. doi:10.1245/s10434-009-0734-8.
38. Maurel I, López-Pousa A, de las Peñas R, et al. Efficacy of Sequential High-Dose Doxorubicin and Ifosfamide Compared With Standard-Dose Doxorubicin in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Open-Label Randomized Phase II Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1893-8. doi:10.1200/jco.2008.19.2930.
39. Abu Saleh WK, Ramlawi B, Shapira OM, et al. Improved outcomes with the evolution of a neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):90-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.054.
40. Young RJ, Natukunda A, Litière S, et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3178-86. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.004.
41. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol*. 2013;24(1):257-63. doi:10.1093/annonc/mds237.
42. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2797-802. doi:10.1200/JCO.2015.60.8505.
43. Nespereira-Jato MV, Peña-Panabá C, Quindós-Varela M, et al. Unresectable angiosarcoma treated with bevacizumab and paclitaxel. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):520-2. doi:10.1016/j.adengl.2014.04.008.
44. Yang P, Zhu Q, Jiang F. Combination therapy for scalp angiosarcoma using bevacizumab and chemotherapy: a case report and review of literature. *Chin J Cancer Res*. 2013;25(3):358-61. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2013.06.09.
45. Stiles JM, Amaya C, Rains S, et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma. *PLoS One*. 2013;8(3):e60021. doi:10.1371/journal.pone.0060021.
46. Amaya CN, Perkins M, Belmont A, et al. Non-selective beta blockers inhibit angiosarcoma cell viability and increase progression free- and overall-survival in patients diagnosed with metastatic angiosarcoma. *Oncoscience*. 2018;5(3-4):109-19. doi:10.18632/oncoscience.413.
47. Galván DC, Ayyappan AP, Bryan BA. Regression of primary cardiac angiosarcoma and metastatic nodules following propranolol as a single agent treatment. *Oncoscience*. 2018;5(9-10):264-8. doi:10.18632/oncoscience.472.
48. Pasquier E, André N, Street J, et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine*. 2016;6:87-95. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.026.
49. De Yao JT, Sun D, Powell AT, et al. Scalp angiosarcoma remission with bevacizumab and radiotherapy without surgery: A case report and review of the literature. *Sarcoma*. 2011;2011:160369. doi:10.1155/2011/160369.
50. Aoka Y, Kamada T, Kawana M, et al. Primary cardiac angiosarcoma treated with carbon-ion radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2004;5:636-8. doi:10.1016/S1470-2045(04)01600-6.

## 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям

Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD)

**Авторы/члены Рабочей группы:** Francesco Cosentino\* (Председатель EOK) (Швеция), Peter J. Grant\* (Председатель EACD) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Clifford J. Bailey<sup>1</sup> (Великобритания), Antonio Ceriello<sup>1</sup> (Италия), Victoria Delgado (Нидерланды), Massimo Federici<sup>1</sup> (Италия), Gerasimos Filippatos (Греция), Diederick E. Grobbee (Нидерланды), Tina Birgitte Hansen (Дания), Heikki V. Huikuri (Финляндия), Isabelle Johansson (Швеция), Peter Jüni (Канада), Maddalena Lettino (Италия), Nikolaus Marx (Германия), Linda G. Mellbin (Швеция), Carl J. Östgren (Швеция), Bianca Rocca (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Naveed Sattar<sup>1</sup> (Великобритания), Petar M. Seferović (Сербия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Paul Valensi (Франция), David C. Wheeler<sup>1</sup> (Великобритания).

**Рецензенты:** Massimo Francesco Piepoli (Координатор от ESC) (Италия), Kåre I. Birkeland<sup>1</sup> (Координатор от EASD) (Норвегия), Stamatis Adamopoulos (Греция), Ramzi Ajjan (Великобритания), Angelo Avogaro (Италия), Colin Baigent (Великобритания), Marianne Brodmann (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Claudio Cecconi (Италия), Ovidiu Chioncel (Румыния), Andrew Coats (Великобритания), Jean-Philippe Collet (Франция), Peter Collins (Великобритания), Bernard Cosyns (Бельгия), Carlo Di Mario (Италия), Miles Fisher<sup>1</sup> (United Kingdom), Donna Fitzsimons (Великобритания), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Dominique Hansen (Бельгия), Arno Hoes (Нидерланды), Richard I. G. Holt<sup>1</sup> (Великобритания), Philip Home<sup>1</sup> (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Kamlesh Khunti (Великобритания), Michel Komajda (Франция), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Ulf Landmesser (Германия), Basil S. Lewis (Израиль), Cecilia Linde (Швеция), Roberto Lorusso (Нидерланды), François Mach (Switzerland), Christian Mueller (Швейцария), Franz-Josef Neumann (Германия), Frederik Persson<sup>1</sup> (Дания), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Giuseppe M. C. Rosano (Италия/Великобритания), Peter Rossing<sup>1</sup> (Дания), Lars Rydén (Швеция), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Rhian M. Touyz (Великобритания), William Wijns (Ирландия), Matthias Wilhelm (Швейцария), Bryan Williams (Великобритания).

Формы раскрытия конфликта интересов для каждого эксперта, принимавшего участие в разработке Рекомендаций, доступны на сайте EOK [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

\*Адреса для переписки: Francesco Cosentino, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Solna, 171 76 Stockholm, Sweden. Tel: +46 8 517 72 245; Fax: +46 8 34 49 64, Email: francesco.cosentino@ki.se. Peter J. Grant, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, UK. Tel: +44 44 113 343 7721, Email: p.j.grant@leeds.ac.uk.

Комитет ESC по практическим руководствам, рецензенты из Национальных кардиологических обществ и Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.

<sup>1</sup> Представляет EASD.

### Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:

**Ассоциации:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Советы:** Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

**Рабочие группы:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций ESC было опубликовано только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть Рекомендаций не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить после подачи письменного запроса в издательство Oxford University Press, издателю European Heart Journal как стороне, уполномоченной выдавать такие разрешения от имени ESC ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)).

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC/EAS отражают точку зрения ESC и EAS и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации. ESC и EAS не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленностей между Рекомендациями ESC/EAS и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинские работники в полной мере могут применять Рекомендации ESC/EAS в клинической практике при принятии решений, а также при определении и осуществлении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий; тем не менее, Рекомендации ESC/EAS никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников в плане принятия соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и при непосредственном взаимодействии с ним и/или в случае необходимости с попечителем пациента. Рекомендации ESC/EAS не освобождают медицинских работников от полного и тщательного изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, необходимых чтобы вести каждого пациента с учетом научно обоснованных данных в соответствии со своими этическими и профессиональными обязательствами. В обязанности медицинского работника также входит проверка действующих правил и положений, касающихся лекарств и медицинских изделий, на момент их назначения.

©Европейское общество кардиологов 2019. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

*Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3839.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3839

**Ключевые слова:** рекомендации, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, эпидемиология, факторы риска, профилактика, оценка сердечно-сосудистого риска, лечение пациентов, фармакологическое лечение, реваскуляризация, пациент-ориентированное оказание помощи.

**Оригинальная публикация:** European Heart Journal. 2020;41:255-323.  
doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

**Рецензент:** Бабенко А. Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии, врач-эндокринолог высшей категории, зам. директора института Эндокринологии по учебной работе, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России.

**Адаптированный перевод на русский язык:** Российское кардиологическое общество.



## 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

*Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3839. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3839

ment, patient management, pharmacological treatment, revascularization, patient-centred care.

**Key words:** Guidelines, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, cardiovascular diseases, epidemiology, risk factors, prevention, cardiovascular risk assess-

## Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	105
1. Преамбула.....	106
2. Введение.....	108
3. Что нового в версии Рекомендаций 2019г?.....	109
4. Диагностика сахарного диабета и предиабета.....	111
5. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом.....	113
5.1. Сахарный диабет, предиабет и сердечно-сосудистый риск.....	113
5.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД.....	114
5.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом.....	115
5.4. Клиническая оценка поражения сердечно-сосудистой системы.....	115
5.4.1. Биомаркеры.....	115
5.4.2. Электрокардиография.....	115
5.4.3. Визуализирующие методы.....	115
6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом.....	118
6.1. Образ жизни.....	118
6.1.1. Диета.....	118
6.1.1.1. Углеводы.....	118
6.1.1.2. Жиры.....	118
6.1.1.3. Белки.....	119
6.1.1.4. Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы.....	119
6.1.1.5. Употребление алкоголя.....	119
6.1.1.6. Кофе и чай.....	119
6.1.1.7. Витамины и макроэлементы.....	119
6.1.2. Физическая активность.....	119
6.1.3. Курение.....	119
6.2. Глюкоза.....	120
6.2.1. Целевые уровни гликемии.....	120
6.2.1.1. Дополнительные целевые уровни гликемии.....	120
6.2.1.2. Сахароснижающие препараты.....	121
6.2.3. Особые состояния.....	121
6.2.3.1. Гипогликемия.....	121
6.2.3.2. Мониторирование уровня глюкозы.....	121
6.3. Артериальное давление.....	122
6.3.1. Целевые уровни.....	122
6.3.2. Лечение АГ.....	122
6.3.2.1. Влияние модификации образа жизни и снижения массы тела.....	122
6.3.2.2. Медикаментозное лечение.....	123

6.3.2.3. Изменения АД на фоне применения сахароснижающих препаратов .....	123
6.4. Липиды .....	124
6.4.1. Гиполипидемические препараты .....	124
6.4.1.1. Статины .....	124
6.4.1.2. Эзетимиб .....	125
6.4.1.3. Ингибиторы PCSK9 .....	125
6.4.1.4. Фибраты .....	125
6.5. Тромбоциты .....	126
6.5.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) .....	126
6.5.1.1. Первичная профилактика .....	127
6.5.1.2. Вторичная профилактика .....	127
6.6. Многофакторный подход .....	128
6.6.1. Принципы многофакторного подхода .....	128
7. Лечение ишемической болезни сердца .....	129
7.1. Медикаментозное лечение .....	130
7.1.1. Эффекты интенсивного контроля гликемии .....	130
7.1.1.1. UKPDS .....	130
7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT .....	130
7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2 .....	130
7.1.2. Сахароснижающие препараты: новые доказательства из исследований, оценивающих ССИ .....	131
7.1.2.1. Известные сахароснижающие препараты .....	131
7.1.2.1.1. Метформин .....	131
7.1.2.1.2. Препараты СМ и меглиниды .....	131
7.1.2.1.3. Ингибиторы альфа-глюкозидазы .....	131
7.1.2.1.4. Тиазолидиндионы .....	131
7.1.2.1.5. Инсулин .....	132
7.1.2.2. Новые пероральные сахароснижающие препараты .....	132
7.1.2.2.1. Ингибиторы ДПП-4 .....	132
7.1.2.2.2. АрГПП-1 .....	132
7.1.2.2.3. ИНГЛТ-2 .....	134
7.1.2.3. Последствия исследований, оценивающих ССИ .....	136
7.1.3. Специфическая сердечно-сосудистая терапия .....	137
7.1.3.1. ББ .....	137
7.1.3.2. Блокаторы РААС .....	138
7.1.3.3. Гиполипидемические препараты .....	138
7.1.3.4. Нитраты и блокаторы кальциевых каналов .....	138
7.1.3.5. Другие антиангинальные препараты .....	138
7.1.3.6. Антитромбоцитарные и антитромботические препараты .....	138
7.1.3.6.1. Аспирин .....	138
7.1.3.6.2. Блокаторы рецепторов P2Y12 .....	138
7.1.3.6.3. Новые пероральные антикоагулянты .....	139
7.1.3.6.4. Другие антикоагулянтные стратегии .....	139
7.2. Реваскуляризация .....	139
7.2.1. ЧКВ против АКШ .....	140
7.2.2. Дополнительные медикаментозные препараты .....	142
8. Сердечная недостаточность и сахарный диабет .....	143
8.1. Прогностическое значение сахарного диабета при сердечной недостаточности .....	144
8.2. Механизмы развития дисфункции ЛЖ при СД .....	144
8.3. Фенотипы дисфункции ЛЖ при СД .....	144
8.4. Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете .....	145
8.4.1. РААС и ингибиторы неприлизина .....	145
8.4.2. Бета-блокаторы .....	145
8.4.3. Ивабрадин .....	145
8.4.4. Дигоксин .....	145
8.4.5. Диуретики .....	145
8.4.6. Имплантируемые устройства и хирургические вмешательства .....	145
8.5. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на сердечную недостаточность .....	145
8.5.1. Метформин .....	145
8.5.2. Препараты СМ .....	145
8.5.3. Тиазолидиндионы .....	146
8.5.4. иДПП-4 .....	146
8.5.5. арГПП-1 .....	146
8.5.6. иНГЛТ-2 .....	146
9. Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть .....	147
9.1. Фибрилляция предсердий .....	147
9.1.1. СД и риск развития инсульта при ФП .....	147
9.2. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть .....	148

9.2.1. Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия .....	148
9.2.2. Устойчивые желудочковые нарушения ритма.....	148
9.2.3. ВСС при СД.....	148
10. Заболевания аорты и периферических артерий.....	149
10.1. Заболевания аорты .....	149
10.2. Заболевания артерий нижних конечностей.....	149
10.2.1. Эпидемиология и течение заболевания .....	149
10.2.2. Скрининг и диагностика .....	150
10.2.3. Лечение ЗАНК при СД.....	151
10.3. Атеросклеротическое заболевание сонных артерий.....	152
11. Хроническая болезнь почек при СД .....	153
11.1. Лечение .....	153
11.1.1. Контроль гликемии .....	153
11.1.2. Новые подходы к нефропротекции .....	154
12. Пациент-ориентированная помощь.....	155
12.1. Основные вопросы .....	155
13. Что делать и чего не делать: ключевые положения Рекомендаций .....	157
14. Приложение .....	160

## Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия	ХКС — хронический коронарный синдром
АД — артериальное давление	ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
АКШ — аортокоронарное шунтирование	ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов	ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности
арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ББ — бета-адреноблокатор	ФВ — фракция выброса
БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II	ФП — фибрилляция предсердий
ВСС — внезапная сердечная смерть	ФР — факторы риска
вчТнТ — высокочувствительный тропонин Т	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
ДААТ — двойная антиагрегантная терапия	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевания сосудов, Возраст 65-74 года, Пол
ДАД — диастолическое артериальное давление	HbA <sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин
ДИ — доверительный интервал	MAC <sub>1c</sub> — основное сердечно-сосудистое событие
ЖТ — желудочковая тахикардия	MACCE — крупные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные явления
ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей	NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа
ИБС — ишемическая болезнь сердца	
идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4	
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	
ИМ — инфаркт миокарда	
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2	
КПР — комитет по практическим рекомендациям	
КА — коронарные артерии	ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
КТ — компьютерная томография	ESC/EOK — Европейского общества кардиологов
ЛЖ — левый желудочек	EASD/EACD — Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета
ЛКА — левая коронарная артерия	EACTS/EAKTX — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии
МРТ — магнитно-резонансная томография	ADA — Американская диабетическая ассоциация
МСт — металлический стент без лекарственного покрытия	NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
НГН — нарушение гликемии на тошак	
НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты	
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе	ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ОГТТ — оральная глюкозотолерантный тест	ACE — Acarbose Cardiovascular Evaluation
ОКС — острый коронарный синдром	ADDITION — Anglo-DanishDutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care
ОР — отношение рисков	ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation
ОШ — отношение шансов	ART — Arterial Revascularization Trial
ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия	ASCEND — A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes
ППИ — палец-плечевой индекс	ATLAS-ACS_TIMI 51 — Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	BARI 2D — Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	BEST — Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации	CANVAS PROGRAM — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Program
САД — систолическое артериальное давление	CARDia — Coronary Artery Revascularization in Diabetes
СД — сахарный диабет	CARMELINA — Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
СД1 — сахарный диабет 1 типа	CAROLINA — CARdiovascular Outcome Study of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes
СД2 — сахарный диабет 2 типа	CHARISMA — Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
СМ — сульфонилмочевина	CHARM — Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
СМАД — суточное мониторирование артериального давления	COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
СЛП — стент с лекарственным покрытием	CREDENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial
СН — сердечная недостаточность	CREDENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	CREST — Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса	
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия	
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором	
ССИ — сердечно-сосудистый исход	
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание	
ССО — сердечно-сосудистое осложнение	
ССР — сердечно-сосудистый риск	
ССС — сердечно-сосудистое событие	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ХБП — хроническая болезнь почек	

- DCCT/EDIC — Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study
- DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction
- DEVOTE — Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events
- DIAD — Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics
- DIGAMI 2 — Diabetes Mellitus InsulinGlucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2
- Da Qing — Da Qing Diabetes Prevention Study
- DiRECT — Diabetes Remission Clinical Trial
- ELIXA — Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
- EMPA-REG OUTCOME — Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose
- EXAMINE — Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
- EXCEL — Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
- EXSCEL — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering
- FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
- FOURIER — Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
- FREEDOM — Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus
- GAMI — Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction
- HEART2D — Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
- Harmony Outcomes — Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD
- IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
- J-DOIT3 — Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases
- LEADER — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
- Look AHEAD — Action for Health in Diabetes
- NAVIGATOR — Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
- ODYSSEY DM-INSULIN — Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk
- ODYSSEY OUTCOMES — Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
- ORIGIN — Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
- PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54
- PIONEER-6 — Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6 trial
- PREDIMED — Prevencion con Dieta Mediterranea
- PROactive — PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
- REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl -Intervention Trial
- REWIND — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
- SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — thrombolysis in myocardial infarction 53
- SUSTAIN-6 — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes
- SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
- SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
- TECOS — Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
- TOSCA.IT — Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial
- UKPDS — UK Prospective Diabetes Study
- VADT — Veterans Affairs Diabetes Trial

## 1. Преамбула

В Рекомендациях суммированы и проанализированы имеющиеся данные с целью предоставления специалистам сферы здравоохранения информации о лучших стратегиях лечения каждого отдельно взятого пациента при данном состоянии. Рекомендации и содержащаяся в них информация должны помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в рутинной практике. Однако окончательное решение, касающееся отдельно взятого пациента, должно приниматься специалистом (специалистами) сферы здравоохранения при обсуждении с пациентом и, при необходимости, с его/ее опекуном.

За последние годы Европейское общество кардиологов (ЕОК) и его партнеры, такие как Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (ЕАСД), а также другие общества и организации выпустили большое число рекомендаций. Учитывая влияние этих документов на клиническую практику, при разработке рекомендаций были установлены критерии качества, которые обеспечивают прозрачность всех указанных решений. Руководство по составлению и публикации Рекомендаций ЕОК доступно по ссылке (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют офици-

альное мнение ЕОК по конкретной проблеме и регулярно обновляются.

ЕОК ведет целый ряд регистров, необходимых для оценки, выполнения диагностического и лечебного процессов, использования ресурсов и приверженности к Рекомендациям. Целью этих регистров является получение на основании данных, собираемых в рутинной практике, более полного представления о клинической практике в Европе и во всем мире.

Разработанные рекомендации и дополнительные обучающие материалы предоставляют информацию, отвечающую культурным и профессиональным запросам кардиологов и специалистов смежных специальностей. Получение высококачественных наблюдательных (обсервационных) данных через определенный промежуток времени после публикации Рекомендаций ЕОК позволит определить уровень внедрения Рекомендаций, прежде всего путем оценки ключевых конечных точек, определенных в Рекомендациях ЕОК, а также Образовательным комитетом и членами Рабочих групп.

Члены данной Рабочей группы отбирались ЕОК и ЕАСД, включая представителей из соответствующих Рабочих групп ЕОК, чтобы представлять собой профессионалов, осуществляющих медицинскую помощь пациентам с данной патологией. Выбранные эксперты в определенной области осуществили всеобъемлющий обзор опубликованных данных по диагностике, лечению и/или профилактике данного состояния в соответствии с требованиями Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК (ESC Committee for Practice Guidelines — CPG). Было выполнено критическое исследование диагностических и лечебных процедур, включая соотношение риска и пользы. Была

включена оценка ожидаемых результатов для более крупных популяций при наличии таких данных. Уровень доказательности и мощность рекомендации по определенным вариантам лечения были взвешены и градуированы в соответствии с заранее определенными шкалами, как представлено в таблицах ниже.

Эксперты заполнили формы Декларации интереса, в которых раскрыты реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы представлены в документе, который доступен на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях интереса, возникавших в процессе написания рекомендаций, информация была направлена председателям ЕОК и ЕАСД, и формы обновлялись. Рабочая группа получала полную финансовую поддержку от ЕОК и ЕАСД без вовлечения системы здравоохранения.

КПР ЕОК осуществляет надзор и координацию при подготовке новых Рекомендаций, разрабатываемых Рабочей группой, экспертными группами или согласительными комиссиями. КПР также отвечает за процесс одобрения данных Рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются подробному обзору со стороны КПР и внешних экспертов. После соответствующей редакции они одобряются всеми экспертами, входящими в состав Рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации созданы после тщательного согласования научных и медицинских знаний и актуальных доказательств, полученных в настоящее время.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК включает не только объединение самых последних исследований, но и создание обучающих инструментов и реа-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b> .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b> .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

лизирующих программ для рекомендаций. Для внедрения рекомендаций создаются краткие карманные издания, резюмирующие слайды, буклеты со значимыми идеями, электронные версии для использования с помощью электронных устройств (смартфоны и т.д.). Эти версии являются сокращенными, поэтому при необходимости следует обратиться к полнотекстовой версии, находящейся в свободном доступе на веб-сайте ЕОК, а также на сайте Европейского кардиологического журнала. ЕОК поощряет одобрение, выполнение перевода и внедрение Рекомендаций ЕОК Национальными обществами. Необходимы реализующие программы, т.к. показано, что применение клинических рекомендаций способно благоприятно повлиять на исход болезни.

Мы поощряем применение Рекомендаций специалистами в области медицины при принятии клинических решений, а также при выборе и внедрении профилактических, диагностических или лечебных стратегий. Однако Рекомендации никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность специалистов при принятии соответствующих и точных решений при оценке состояния каждого пациента и при обсуждении данных решений с пациентом или, в случае необходимости, с его/ее опекуном. Также в зоне ответственности специалистов в сфере здравоохранения лежит контроль соответствия правилам и регуляторным документам назначения лекарств и медицинских устройств.

## 2. Введение

Это третья версия Рекомендаций, подготовленных ЕОК в сотрудничестве с ЕАСД с целью создания руководства по ведению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) или с риском развития СД. Предыдущая версия Рекомендаций была опубликована в *European Heart Journal* в 2013г. Период времени между выходом предыдущей версии и данного документа оказался относительно коротким, однако за это время наблюдался беспрецедентный рост объема доказательств, к которым могут обращаться специалисты сферы здравоохранения в повседневной практике. В частности, были представлены и опубликованы данные целого ряда исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности препаратов для лечения СД 2 типа (СД2), результаты которых, с одной стороны, выглядят обнадеживающе, а с другой, вводят в замешательство. Обнадеживающе, потому что до сих пор все последние проведенные исследования показали безопасность в отношении сердечно-сосудистых исходов (ССИ), но недавно несколько исследований впервые продемонстрировали благоприятное влияние на ССИ. В то же время эти данные омрачаются сведениями о различных побочных эффектах, которые вносят неясность в процесс принятия решений. Одной из наших задач является внесение ясности в эти данные.

С другой стороны, в целом изменения можно считать небольшими. Во всем мире распространенность СД продолжает расти, достигая 10% в общей популяции в таких странах, как Китай и Индия, которые сейчас принимают западный образ жизни. В 2017г оцениваемая распространенность СД2 составила ~60 млн среди взрослого населения Европы, при этом у половины диагноз не был установлен, а последствия данного заболевания на состояние сердечно-сосудистой системы у пациента и его потомков представляют сложную проблему здравоохранения, требующую решений на мировом уровне.

Эти высокие показатели дали основания предположить, что к 2045г СД2 будут болеть >600 млн людей во всем мире, и примерно у такого же числа людей разовьется предиабет [1]. Для стран с развивающейся экономикой эти показатели ставят серьезные вопросы, являются ли те лица, которые поддерживают экономический рост, подвержены риску развития СД2 и преждевременного летального исхода от ССЗ. Специфические вопросы, связанные с возрастом начала заболевания, ассоциации с полом, расовой принадлежностью, в т.ч. влияние СД2 на женщин (включая эпигенетические факторы и влияние *in utero* на развитие неинфекционных заболеваний), сохраняют свое значение и требуют дальнейшего исследования. Наконец, влияние увеличивающегося возраста и коморбидной патологии указывает на необходимость индивидуализированного подхода к управлению рисками с тем, что пациент выполняет важнейшую роль в контроле собственного состояния здоровья.

Данные Рекомендации делают акцент на существующих данных о возможных методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых последствий/осложнений СД. Мы уделили внимание последней информации, появившейся в течение последних 5-6 лет, с целью разработки краткого, обобщающего документа. При необходимости более детальной информации по отдельным вопросам, обсуждаемым в данных Рекомендациях, можно обратиться к разнообразным специализированным Рекомендациям других организаций, таких как ЕОК и Американская диабетическая ассоциация (ADA).

Для нас участие в руководстве по созданию данных Рекомендаций и работа вместе с признанными экспертами в данной области стали большой честью. Мы бы хотели выразить благодарность всем членам Рабочей группы, уделившим свое свободное время экспертизе, рецензентам, внесшим существенный вклад в финальную версию рукописи, комитетам ЕОК и ЕАСД, контролировавшим весь проект. Наконец, мы выражаем признательность командам по работе над Рекомендациями Европейского дома сердца, в частности, Веронике Дин, Натали Камерон, Катрин Деспре и Лецитии Флуре за их поддержку и помощь.

Франческо Косентино и Питер Дж. Грант.

3. Что нового в версии Рекомендаций 2019г?

Таблица 3

Что нового в Рекомендациях 2019г

Изменения в рекомендациях			
2013	2019		
<b>Целевые уровни АД</b>			
Рекомендуемый для всех целевой уровень <140/85 мм рт.ст.	<p>Рекомендован индивидуализированный подход: целевой уровень САД до 130 мм рт.ст., при хорошей переносимости &lt;130 мм рт.ст., но не &lt;120 мм рт.ст.</p> <p>У лиц пожилого возраста (&gt;65 лет) целевой уровень САД в пределах 130-139 мм рт.ст.</p> <p>ДАД &lt;80 мм рт.ст., но не &lt;70 мм рт.ст.</p> <p>На фоне терапии следует рассматривать САД &lt;130 мм рт.ст. у пациентов высокого риска развития цереброваскулярных событий или при диабетической болезни почек</p>		
<b>Целевые уровни липидов</b>			
<p>У пациентов с СД и высоким риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП &lt;2,5 ммоль/л (&lt;100 мг/дл)</p> <p>У пациентов с СД и очень высоким риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП &lt;1,8 ммоль/л (&lt;70 мг/дл)</p>	<p>У пациентов с СД2 типа и умеренным риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП &lt;2,6 ммоль/л (&lt;100 мг/дл)</p> <p>У пациентов с СД2 типа и высоким риском ССЗ рекомендованы целевой уровень ХС ЛНП &lt;1,8 ммоль/л (&lt;70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере до 50%</p> <p>У пациентов с СД2 и очень высоким риском ССЗ рекомендованы целевой уровень ХС ЛНП &lt;1,4 ммоль/л (&lt;55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере до 50%</p>		
<b>Деагрегантная терапия</b>			
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) не рекомендован для первичной профилактики у пациентов с СД и низким риском ССЗ	<p>Аспирин (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.) может быть рекомендован для первичной профилактики пациентам с СД и очень высоким/высоким риском ССЗ в отсутствие явных противопоказаний</p> <p>Аспирин (ацетилсалициловая кислота) не рекомендован для первичной профилактики у пациентов с СД и умеренным риском ССЗ</p>		
<b>Сахароснижающая терапия</b>			
Применение метформина в качестве терапии первого ряда целесообразно у пациентов с СД	Применение метформина целесообразно у пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным риском ССЗ		
<b>Реваскуляризация</b>			
У пациентов с СД рекомендовано предпочтительное использование СЛП по сравнению с МСТ	Рекомендации по подходам к реваскуляризации не отличаются у пациентов с СД и без СД (см. Рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS 2018г)		
ЧКВ может рассматриваться как альтернативный АКШ метод лечения у пациентов с СД и меньшей анатомической сложности поражения КА (по шкале SYNTAX <22)	Одно- или двухсосудистое поражение КА, без проксимального поражения ПМЖА	АКШ	ЧКВ
	Одно- или двухсосудистое поражение КА с проксимальным поражением ПМЖА	АКШ	ЧКВ
	Трехсосудистое поражение КА, низкая анатомическая сложность поражения КА	АКШ	ЧКВ
	Поражение основного ствола ЛКА, низкая анатомическая сложность поражения КА	АКШ	ЧКВ
АКШ рекомендовано при сложном поражении КА (по шкале SYNTAX >22 баллов)	Трехсосудистое поражение КА, промежуточная и высокая анатомическая сложность поражения КА	АКШ	ЧКВ
	Поражение основного ствола ЛКА, промежуточная анатомическая сложность поражения КА	АКШ	ЧКВ
	Высокая анатомическая сложность поражения КА	АКШ	ЧКВ
<b>Лечение нарушений ритма сердца</b>			
Пероральные антикоагулянты при ФП (пароксизмальной и персистирующей формам)			
Рекомендованы антагонисты витамина К или НОАК (например, дабигатран, ривароксабан, аликсабан)	Рекомендовано отдавать предпочтение НОАК (например, дабигатран, ривароксабан, аликсабан)		
Ia	Ila	Ilb	III

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, МСТ — металлический стент без лекарственного покрытия, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EACTS/EAKTX — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии, SYNTAX — исследование Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Таблица 4

Новые рекомендации в документе 2019г

<b>Оценка ССР</b>
Регистрация ЭКГ в покое рекомендована у пациентов с СД и АГ или с подозрением на ССЗ
Целесообразно проведение ультразвукового исследования сонных или бедренных артерий с целью выявления атеросклеротических бляшек как модифицирующего фактора ССР
Может быть рекомендовано проведение скринингового обследования для выявления ИБС с помощью коронарной КТ-ангиографии
Может быть рекомендована оценка степени кальцификации КА как модифицирующего фактора ССР
Может быть рекомендована оценка лодыжечно-плечевого индекса как модифицирующего фактора ССР
Ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа сонных артерий не рекомендовано для оценки ССР
<b>Профилактика ССЗ</b>
Модификация образа жизни рекомендована для замедления/предотвращения прогрессирования предиабета в СД2
<b>Гликемический контроль</b>
Следует рекомендовать проведение самоконтроля уровня глюкозы в крови для облегчения достижения оптимального уровня гликемии при СД2
Рекомендовано избегать гипогликемии
<b>Контроль АД</b>
Модификация образа жизни рекомендована пациентам с АГ
Для контроля АД пациентам с предиабетом рекомендовано применение блокаторов РААС, а не комбинации ББ и диуретиков
Рекомендовано при СД начинать медикаментозное лечение с применения комбинации блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком
У пациентов с СД целесообразно проведение самоконтроля АД в домашних условиях
Целесообразно проведение СМАД для оценки уровня АД и подбора антигипертензивной терапии
<b>Дислипидемия</b>
Пациентам с очень высоким риском ССЗ, сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на прием максимальных переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9
Статины могут быть рекомендованы бессимптомным пациентам с СД1 старше 30 лет
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста
<b>Антитромботические препараты и дезагреганты</b>
Одновременное назначение ингибиторов протонной помпы рекомендовано пациентам, получающим монотерапию аспирином (ацетилсалициловой кислотой), ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений
Пациентам с СД и очень высоким риском ССЗ, с хорошей переносимостью двойной антикоагулянтной терапии без больших кровотечений целесообразно рекомендовать увеличение сроков проведения ДААТ >12 мес. до <3 лет
<b>Сахароснижающая терапия</b>
Эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин рекомендованы пациентам с СД2 и ССЗ или лицам с очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска развития неблагоприятных ССС
Эмпаглифлозин рекомендован пациентам с СД2 и ССЗ с целью снижения риска развития фатальных исходов
Лираглутид, семаглутид или дулаглутид рекомендованы пациентам с СД2 и ССЗ или очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска смерти
Лираглутид рекомендован пациентам с СД2 и ССЗ или лицам с очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска смерти
Саксаглиптин не рекомендован пациентам с СД2 и высоким риском развития СН
<b>Реваскуляризация</b>
Пациентам с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации
<b>Лечение СН при СД</b>
Рекомендовано проведение лечения с применением имплантируемых устройств, таких как ИКД, СРТ или СРТ-Д
Вместо иАПФ рекомендовано применение сакубитрила/валсартана у пациентов с СНнФВ и СД с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием иАПФ, ББ и АМР
АКШ рекомендовано пациентам с СНнФВ и СД и с двух- или трехсосудистым поражением КА
Пациентам с СН и СД с синусовым ритмом и с частотой сердечных сокращений в покое $\geq 70$ уд./мин целесообразно рекомендовать применение ивабрадина при сохранении симптомов, несмотря на полноценную терапию СН
Алискирен (прямой ингибитор ренина) не рекомендован пациентам с СНнФВ и СД
<b>Лечение СД для снижения риска развития СН</b>
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, связанных с СН
Назначение метформина можно рекомендовать пациентам с СД и СН при рСКФ $>30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
арГПП-1 и иДПП-4 ситаглиптин и линаглиптин нейтральны в отношении риска развития СН и могут быть рекомендованы к применению
Пациентам с СН может быть рекомендована инсулинотерапия
При СН не рекомендовано применение иДПП-4 саксаглиптина
При СН не рекомендовано применение тиазолидиндионов (пиоглитазона, розиглитазона)

<b>Лечение нарушений ритма сердца</b>			
Пациентам с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами целесообразно рекомендовать проведение неоднократных обследований для выявления структурного заболевания сердца			
Следует избегать гипогликемии как возможного триггера аритмии			
<b>Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий</b>			
Пациентам с СД и симптомным атеросклерозом сосудов нижних конечностей следует рекомендовать прием ривароксабана в низких дозах 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с аспирином (ацетилсалициловой кислотой) в дозе 100 мг 1 раз/сут.			
<b>Лечение хронической болезни ХБП</b>			
иНГЛТ-2 рекомендованы для снижения прогрессирования диабетической болезни почек			
Ia	IIa	IIb	III

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ББ — бета-блокаторы, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМАД — суточное мониторирование АД, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа.

Таблица 5

**Обновленные положения Рекомендаций 2019г**

<b>Оценка риска при СД и предиабете</b>
Стратификация ССР (от умеренного до очень высокого) адаптирована из Рекомендаций ЕОК по сердечно-сосудистой профилактике 2016г применительно к клинической практике ведения пациентов с САД (см. раздел 5.2)
<b>Образ жизни</b>
Умеренное употребление алкоголя не следует рекомендовать как средство профилактики ССЗ
<b>Контроль АД</b>
Приведены подробные рекомендации по индивидуализированным целевым уровням АД
<b>Сахароснижающая терапия (изменение стратегии после получения данных недавно проведенных исследований по оценке ССИ)</b>
Впервые получены данные нескольких исследований по оценке ССИ, свидетельствующие о пользе в отношении ССИ применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 у пациентов с ССЗ или с очень высоким/высоким ССР
<b>Реваскуляризация</b>
В соответствии с данными нескольких РКИ рекомендации были дополнены, и выбор между АКШ и ЧКВ зависит от уровня анатомической сложности поражения КА
<b>Сердечная недостаточность</b>
Рекомендации по лечению обновлены в соответствии с данными исследований по оценке ССИ
<b>Поражение периферических артерий</b>
Приведены новые данные по диагностике и лечению
<b>ХБП</b>
Представления классификация ХБП по рСКФ и уровню альбуминурии для стратификации тяжести заболевания и выбора стратегии лечения

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССИ — сердечно-сосудистые исходы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**4. Диагностика сахарного диабета и предиабета**

**Ключевые положения**

- Для выявления СД следует проводить оценку уровня глюкозы плазмы натощак или уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).
- Для диагностики нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) необходимо проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).
- У лиц с известными ССЗ необходимо проводить скрининговую оценку HbA<sub>1c</sub> и/или уровня глюкозы

натощак; при неоднозначных результатах уровня глюкозы плазмы натощак и HbA<sub>1c</sub> возможно проведение ОГТТ.

Классификация СД и предиабета (нарушение гликемии натощак (НГН) и НТГ) основана на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ADA [2-5]. НГН и НТГ, рассматриваемые как предиабет, отражают естественное прогрессирование от нормогликемии к развитию СД2. У таких людей

Таблица 6

Критерии диагностики СД и предиабета согласно ВОЗ 2006/2011 гг и ADA 2019г

Диагноз/Измеряемый параметр	ВОЗ 2006 [3]/2011 [4]	ADA 2019 [5]
<b>СД</b>		
	<b>Может быть использован</b>	<b>Рекомендован</b>
HbA <sub>1c</sub>	Если оценивается, то уровень $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)	$\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)
Уровень глюкозы плазмы натощак	<b>Рекомендован</b> $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	<b>или</b> $\geq 11,1$ ммоль/л ( $\geq 200$ мг/дл)	<b>или</b> $\geq 11,1$ ммоль/л ( $\geq 200$ мг/дл)
Уровень глюкозы при случайном измерении	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л ( $\geq 200$ мг/дл)	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л ( $\geq 200$ мг/дл)
<b>Нарушение толерантности к глюкозе</b>		
Уровень глюкозы плазмы натощак	$< 7,0$ ммоль/л ( $< 126$ мг/дл)	$< 7,0$ ммоль/л ( $< 126$ мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 7,8$ до $< 11,1$ ммоль/л ( $\geq 140-200$ мг/дл)	$\geq 7,8$ ммоль/л до $< 11,1$ ммоль/л ( $\geq 140-199$ мг/дл)
<b>НГН</b>		
Уровень глюкозы плазмы натощак	6,1-6,9 ммоль/л (110-126 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$< 7,8$ ммоль/л ( $< 140$ мг/дл)	$< 7,8$ ммоль/л ( $< 140$ мг/дл)

**Сокращения:** ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НГН — нарушение гликемии натощак, СД — сахарный диабет, ADA — Американская диабетическая ассоциация, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

часто отмечаются колебания уровня глюкозы между разными гликемическими состояниями, что следует учитывать при проведении обследования. Для диагностики СД и предиабета могут использоваться различные методы (табл. 6) [2-5].

Несмотря на ясность диагностических критериев ВОЗ и ADA, на практике при выборе метода для диагностики СД возникают вопросы. В соответствии с другими Рекомендациями ЕОК, принимая во внимание нетощаковые уровни липидов при стратификации риска, у большинства пациентов диагностика СД может быть основана на оценке уровня HbA<sub>1c</sub> в любое время суток. Однако следует учитывать ограничения, связанные с оценкой HbA<sub>1c</sub>, такие как влияние варианта гемоглобина, анемии и доступность анализа в различных странах мира.

Рекомендовано учитывать показатели HbA<sub>1c</sub> и уровня глюкозы плазмы натощак для постановки диагноза СД, а при наличии сомнений — ОГТТ. Повторение обследований рекомендовано для подтверждения диагноза. У пациентов с ССЗ используются те же методы для диагностики СД и предиабета: вначале оценка HbA<sub>1c</sub> и/или уровня глюкозы натощак и, при неоднозначных результатах, проведение ОГТТ [6-8], который является единственным способом выявить НТГ. Хорошо известно о высокой распространенности нарушений углеводного обмена в этой популяции. В исследовании нарушений углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) (Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction, GAMI) при проведении ОГТТ новые случаи СД и предиабета выяв-

лены у двух третей пациентов без СД [9]. В исследовании Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart [10] и EUROASPIRE IV [11] показало, что проведение ОГТТ позволяет выявить нарушения углеводного обмена у большей доли пациентов с ССЗ, по сравнению с оценкой уровня глюкозы натощак или HbA<sub>1c</sub>. Сходные данные получены и у пациентов, поступивших в стационар для проведения коронарной ангиографии [12]. При остром коронарном синдроме (ОКС) для снижения доли ложноположительных результатов не следует проводить ОГТТ ранее, чем через 4-5 дней от начала ОКС [13, 14].

**Рекомендации по диагностике нарушений углеводного обмена**

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
Скрининг для выявления СД2 и НТГ у пациентов с ССЗ рекомендовано начинать с определения уровней HbA <sub>1c</sub> и глюкозы плазмы натощак, в случае неоднозначного результата рекомендовано проведение ОГТТ [13-18].	I	A
Проведение ОГТТ рекомендовано для диагностики НТГ [2-4, 16-22].	I	A
Диагноз СД рекомендовано устанавливать, основываясь на результатах оценки уровней HbA <sub>1c</sub> , и/или глюкозы плазмы натощак, или, в случае сомнительных результатов, рекомендовано проведение ОГТТ [1-4, 9, 10, 16-22].	I	B

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ОГТТ — оральная глюкозотолерантный тест, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA<sub>1c</sub> — гликированный (гликированный) гемоглобин.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Оценка гликемии через 1 ч, а не через 2 ч при проведении ОГТТ для диагностики предиабета и СД требует валидации.
- Дальнейшего изучения требует оценка влияния пола, этнической принадлежности, возраста на диагностические критерии СД и предиабета.
- Необходимо прямое сравнение предсказательной ценности  $HbA_{1c}$  по сравнению с измерениями при ОГТТ в отношении жестких конечных точек у пациентов с ССЗ.

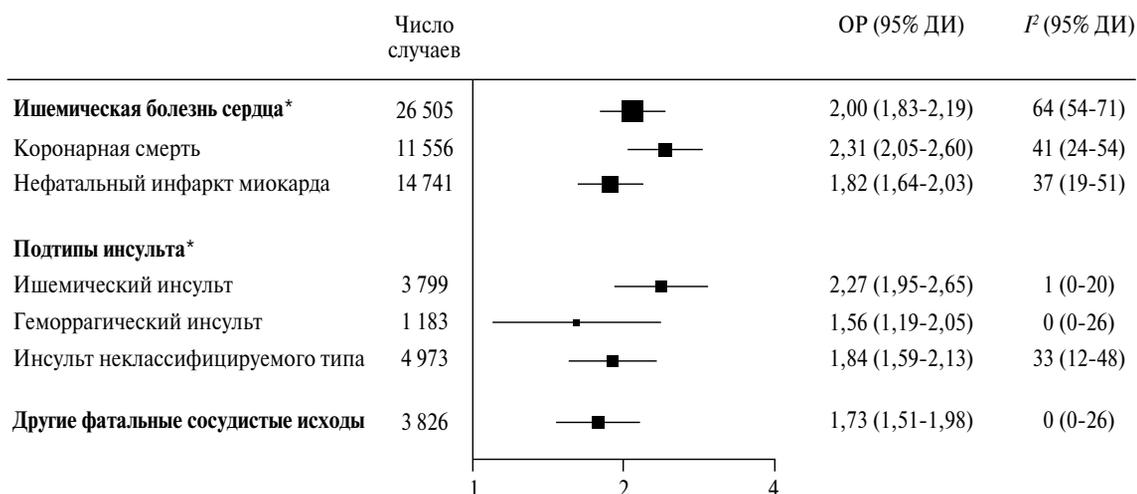
**5. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом**

**Ключевые положения**

- В рутинной практике целесообразно проводить оценку микроальбуминурии для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции и/или ССЗ.
- Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое показана пациентам с СД и артериальной гипертензией (АГ) или при подозрении ССЗ.
- Другие исследования, такие как трансторакальная эхокардиография, оценка индекса коронарного кальция и лодыжечно-плечевого индекса, могут быть рекомендованы для исключения структурного заболевания сердца или как модифицирующие факторы риска (ФР) у лиц с умеренным или высоким риском развития ССЗ.
- Оценка новых биомаркеров в рутинной практике не рекомендована для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР).

**5.1. Сахарный диабет, предиабет и сердечно-сосудистый риск**

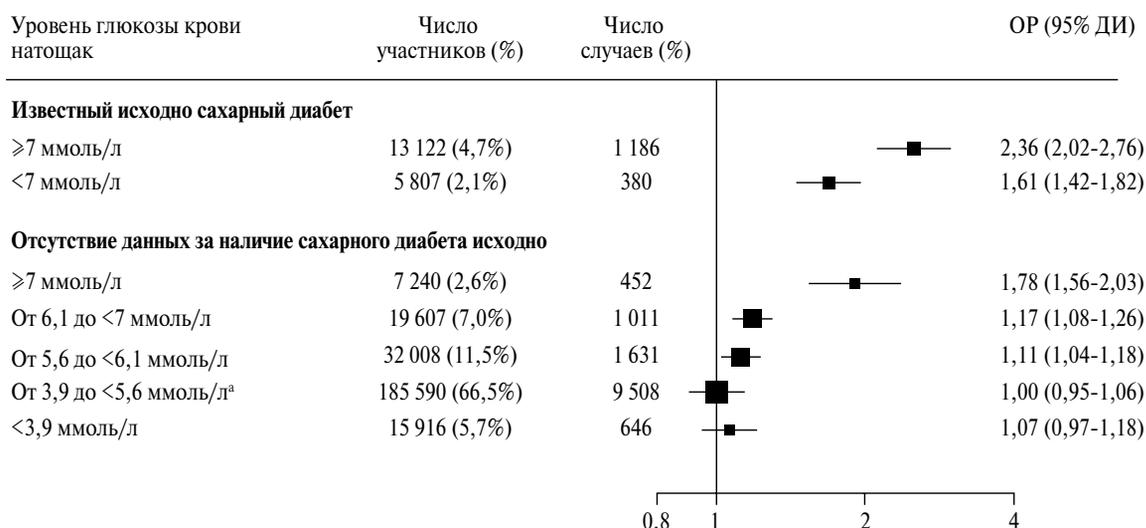
По данным Объединения по выявляемым ФР (Emerging Risk Factor Collaboration), метаанализа 102 проспективных исследований, СД в целом (данные по типу СД недоступны) ассоциирован с двухкратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) (ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и летальных ССИ) независимо от других ФР (рис. 1) [23]. Увеличение относительного риска развития ССС у лиц с СД было больше у женщин и у лиц молодого возраста. Относительный и абсолютный риски будут выше у лиц с длительно существующим СД и микрососудистыми осложнениями, включая заболевания почек или протеинурию. Национальный шведский регистр по СД предоставил важные данные по распространенности ССЗ и сердечно-сосудистой смертности при СД 1 типа (СД1) [24] и СД2 [25]. В отношении СД1 проведена стратификация 27195 людей по полу и возрасту. Раннее начало СД1 в возрасте 1-10 лет ассоциировано с увеличением отношения рисков (ОР) сердечно-сосудистой смертности в 7,38 раза, острого ИМ — в 30,95 раза и сердечной недостаточности (СН) — в 12,9 раза. Соответствующие показатели для возникновения СД1 в возрасте 26 и 30 лет составили 3,64; 5,77 и 5,07. Раннее начало СД1 в возрасте 1-10 лет приводит к сокращению продолжительности жизни на 17,7 года у женщин и на 14,2 года у мужчин [24]. В отношении СД2 было проведено сопоставление и наблюдение в течение 4,6 лет огромной когорты, включавшей 435369 пациентов с СД2, и контрольной группой. Смертность от ССЗ соста-



**Рис. 1.** ОР сосудистых осложнений у пациентов с СД и без СД исходно на основании анализа данных 530083 больных (публикуется с разрешения) [23]. ОР приведены с поправкой на возраст, статус курения, индекс массы тела и систолическое артериальное давления и, где уместно, со стратификацией по полу и группе наблюдения. Среди всех зарегистрированных исходов 208 событий, связанных с ИБС, не были учтены в общей подгруппе фатальных коронарных событий или нефатальных ИМ, потому что в некоторых исследованиях число событий этого типа было <11.

**Примечание:** \* — включает и фатальные и нефатальные исходы.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.



**Рис. 2.** ОР ИБС при разделении категорий пациентов по исходному уровню гликемии натощак (публикуется с разрешения) [23]. В анализ включено 279290 участников (14814 случаев). ОР приведены с поправкой, как приведено в описании рисунка 1. ОР у лиц с уровнем глюкозы плазмы натощак 5,60-6,99 ммоль/л составил 1,12 (95% ДИ 1,06-1,18).

**Примечание:** <sup>а</sup> — референсная группа.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

вила 17,15/1000 пациенто-лет при СД2 и 12,86/1000 пациенто-лет в контрольной группе. В данной когорте возраст при выявлении СД, контроль гликемии и осложнения со стороны почек оказались важными предикторами исходов [25, 26]. Хотя СД2 намного чаще встречается, чем СД1, эти данные подтверждают снижение продолжительности жизни в обеих популяциях, что особенно выражено среди лиц молодого возраста в целом и, возможно, у молодых женщин с СД1, что подчеркивает необходимость интенсивного контроля ФР в этих группах. В данном документе мы преимущественно будем говорить о СД, что подразумевает оба типа СД, если не будет обозначено специально.

Увеличение риска развития ИБС отмечается при уровне глюкозы меньшем, чем пороговое значение (“отрезная точка”) для диагностики СД (<7 ммоль/л), и риск еще возрастает при более высоких показателях (рис. 2).

## 5.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД

Как указано в Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике в клинической практике 2016г [27], лица с СД и ССЗ, или с СД и поражением органов-мишеней, такими как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) относятся к группе лиц очень высокого риска (10-летний риск фатального исхода от ССЗ >10%). Лица с СД и тремя основными ФР и более, или с продолжительностью СД >20 лет также относятся к группе лиц очень высокого риска. Более того, как указано в разделе 5.1, наличие СД1 в возрасте 40 лет с ранним

началом СД1 (например, в возрасте 1-10 лет), особенно у лиц женского пола, ассоциировано с очень высоким ССР [24]. Большинство пациентов с СД относятся к категории высокого риска (10-летний риск фатального исхода от ССЗ 5-10%) за исключением молодых пациентов (в возрасте <35 лет) с СД1 с небольшой продолжительностью заболевания <10 лет и пациенты с СД2 в возрасте <50 лет с длительностью СД <10 лет и без основных ФР, которые относятся к группе умеренного риска. Стратификация уровней риска в данных Рекомендациях представлена в таблице 7. При СД женский пол не является защитным фактором в отношении раннего начала ССЗ, в отличие от общей популяции [28, 29].

**Таблица 7**  
**Категории ССР у пациентов с СД<sup>а</sup>**

<b>Очень высокий риск</b>	Пациенты с АД и диагностированными ССЗ, или поражением других органов-мишеней <sup>б</sup> , или тремя и более значимыми ФР <sup>с</sup> , или раннее начало СД2 длительного течения (>20 лет)
<b>Высокий риск</b>	Пациенты с СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным ФР
<b>Умеренный риск</b>	Молодые пациенты (СД1 <35 лет; СД2 <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других ФР

**Примечание:** <sup>а</sup> — модифицировано по Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2016г [27], <sup>б</sup> — протеинурия, почечная дисфункция, определенная как рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, <sup>с</sup> — возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

### 5.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом

У лиц с предиабетом без ССЗ не всегда отмечается повышенный риск ССЗ [23, 30] однако требуются оценка ССР и проведение лечения ССЗ как в общей популяции.

### 5.4. Клиническая оценка поражения сердечно-сосудистой системы

#### 5.4.1. Биомаркеры

Дополнительное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР имеет ограниченное клиническое значение [27]. У пациентов с СД без известных ССЗ определение С-реактивного белка или фибриногена (воспалительные маркеры) обладает небольшой ценностью в отношении оценки ССР [31]. Показатель риска развития 10-летних фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по уровню высокочувствительного тропонина Т (всТнТ) у лиц с неопределяемым (<3 нг/л), низким (3-14 нг/л) и повышенным уровнем ( $\geq 14$  нг/л) данного маркера составил 4, 18 и 39%, соответственно [32]. Однако определение всТнТ в дополнение к оценке стандартных ФР не повышает точность дифференциальной диагностики в данной группе [22]. У лиц с СД1 повышенный уровень всТнТ был независимым предиктором снижения функции почек и развития ССС [33]. В неотобранной когорте лиц с СД (включая известные ССЗ) низкий уровень N-концевого натрийуретического про-пептида (NT-proBNP <125 пг/мл) обладает высокой прогностической ценностью в отношении краткосрочного прогноза [34]. В небольшом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании (РКИ) показана значимость NT-proBNP для выявления пациентов с СД, у которых жесткий контроль сердечно-сосудистых ФР может принести пользу [21]. Наличие альбуминурии (30-299 мг/сут.) ассоциировано с повышением риска ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) и при СД1, и при СД [20, 35-37]. Оценка альбуминурии может быть прогностически значимой в отношении выявления нарушения функции почек и являться обоснованием для проведения нефропротективных вмешательств [27].

#### 5.4.2. Электрокардиография

По ЭКГ в покое можно выявить бессимптомную ишемию миокарда в 4% среди пациентов с СД [38] которая ассоциирована с повышением риском ССЗ и общей смертности у мужчин, но не у женщин [39]. Кроме того, удлинение скорректированного QT-интервала ассоциировано повышением сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД1, в то время как повышение частоты сердечных сокращений в покое ассоциировано с риском развития ССЗ и при СД1, и при СД2 [40, 41]. Показано, что низкая вариабельность ритма

сердца (маркер автономной диабетической нейропатии) ассоциирована с увеличением риска фатальных и нефатальных ССЗ [42, 43]. В проспективных когортных исследованиях у 20-40% пациентов с СД выявлена безболевая депрессия сегмента ST на ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой [44-48]. Чувствительность и специфичность тредмил-теста в выявлении значимой ЭКГ у бессимптомных пациентов с СД составили 47 и 81%, соответственно [49]. Одновременное проведение визуализирующих методов обследования и регистрации ЭКГ при физической нагрузке повышает диагностическое и прогностическое значение у лиц с СД [50-52].

#### 5.4.3. Визуализирующие методы

Эхокардиография является методом первого ряда для оценки структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. Увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция и нарушение деформации ЛЖ выявляются у бессимптомных пациентов с СД и ассоциированы с худшим прогнозом [53-56]. Кластерный анализ данных двух больших когортных исследований, включавших бессимптомных пациентов с СД, показал, что у лиц с наименьшей массой миокарда ЛЖ, наименьшим размером левого предсердия и минимальными значениями давления наполнения ЛЖ (оцениваемого по E/e') реже регистрировались госпитализации по поводу ССЗ и летальные исходы, по сравнению с лицами с выраженной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и более высокими показателями массы миокарда ЛЖ [53, 57]. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов оценки миокарда диффузный миокардиальный фиброз лежит в основе развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СД без ИБС [55, 58, 59]. Однако значимость применения этих методов в рутинной клинике пока до конца не ясна.

Мнения о проведении скрининга бессимптомной ИБС у пациентов с СД пока неоднозначны. С помощью компьютерной томографии (КТ) можно провести неинвазивную оценку выраженности атеросклеротического поражения (по оценке индекса кальция коронарных артерий (КА)) и выявление атеросклеротических бляшек, значимо стенозирующих просвет КА (КТ-коронароангиография). Наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования ассоциировано с повышением риска ССС у пациентов с СД [60-62]. Кроме того, у пациентов с СД отмечается более высокая встречаемость кальцификации КА по сравнению с лицами без СД, сопоставимыми по возрасту и полу [63]. Выявление индекса кальция КА равного 0 ассоциировано с благоприятным прогнозом у бессимптомных пациентов с СД, увеличение индекса кальция КА на 1 шаг

(от 1-99 до 100-399 и  $\geq 400$ ) ассоциировано с повышением относительного риска летального исхода на 25-33% [63]. Важно отметить, что кальцификация КА не всегда ассоциирована с ишемией. Стресс-тест с оценкой перфузии миокарда или стресс-эхокардиография позволяют исключить наличие безболевой ишемии миокарда. По данным наблюдательных

исследований и РКИ частота безболевой ишемии миокарда у бессимптомных пациентов с СД составляет ~22% [47, 48, 64]. По данным РКИ, оценивавших влияние проведения рутинного скрининга на наличие ИБС у бессимптомных пациентов с СД без ССЗ в анамнезе, при проспективном наблюдении не отмечалось различий в риске развития летальных ССИ

Таблица 8

Рандомизированные контролируемые исследования

Исследование/автор	Faglia et al. [69]	DIAD [68]	DYNAMIT [64]	FACTOR-64 [67]	DADDY-D [70]
Год публикации	2005	2009	2011	2014	2015
Пациенты (n)	141 (+1) <sup>a</sup>	1123	615	899	520
Критерии включения	СД2 45-76 лет	СД2 50-75 лет	СД2 50-75 лет	СД1 или СД2 Мужчины в возрасте $\geq 50$ лет/женщины в возрасте $\geq 55$ лет, длительность СД $\geq 3$ лет	СД2 50-75 лет
	$\geq 2$ других факторов ССР		$\geq 2$ других факторов ССР	Мужчины в возрасте $\geq 40$ лет/женщины в возрасте $\geq 45$ лет, длительность СД $\geq 5$ лет	ССР $\geq 10\%$
					Синусовый ритм Способность пройти тест с физической нагрузкой (тредмил-тест)
Средний возраст (годы)	60,1	60,8	63,9	61,5	61,9
Мужской пол (%)	55,6	53,5	54,5	52,2	80,0
Скрининговый тест	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) и стресс-ЭхоКГ	Радионуклидная оценка перфузии миокарда	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) или радионуклидная оценка перфузии миокарда	Коронарная КТ-ангиография и индекс кальция коронарных артерий	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) и стресс-ЭхоКГ
Положительный скрининговый тест (%)	21,1	5,9 дефекты средних или больших размеров	21,5 положительные или сомнительные	11,9 умеренные, 10,7 тяжелые	7,6
Лечебная тактика	КАГ и проспективное наблюдение при положительном результате неинвазивного обследования	На усмотрение лечащего врача	В соответствии с решением кардиолога	Рекомендации на основании выраженности стеноза и индекса кальция коронарных артерий	КАГ при положительном тесте с физической нагрузкой (тредмил-тест)
КАГ при положительном результате неинвазивного обследования (%)	93,3	15,2	55,9	47,3	85,0
Средняя длительность наблюдения (годы)	4,5	4,8	3,5	4,0	3,6
Годовая частота серьезных ССС (%)	1,9	0,6	1,0	0,8	1,4
Основные результаты скрининга	Значимое $\downarrow$ серьезных и всех ССС	Незначимое $\downarrow$ серьезных ССС	Незначимое $\downarrow$ риска развития ИМ, отсутствие влияния на сочетанные ССС	Незначимое $\downarrow$ сочетанных ССС	Незначимое $\downarrow$ серьезных ССС, но значимое $\downarrow$ у лиц в возрасте $>60$ лет

Приводится/адаптировано с разрешения.

**Примечание:**<sup>a</sup> — один пациент, исключенный из-за развития летального исхода, несвязанного с ССЗ, был повторно включен в анализ.

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — (инвазивная) коронарография, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ЭхоКГ — эхокардиография, DADDY-D (Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?) — исследование "Нужно ли рано выявлять атеросклероз коронарных артерий у пациентов с СД?", DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) — исследование "Выявление ишемии у бессимптомных пациентов", DYNAMIT (Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes) — исследование "Нужно ли оценивать ишемию миокарда при СД 2 типа", FACTOR-64 (Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64) — исследование "Скрининг бессимптомного стенозирующего поражения коронарных артерий у пациентов с СД высокого риска с помощью КТ-ангиографии".

и нестабильной стенокардии у тех, кто прошел пробу с физической нагрузкой или коронарную КТ-ангиографию по сравнению со стандартным рекомендованным обследованием [47, 64-68]. По данным мета-анализа пяти РКИ (табл. 8), включивших 3299 бессимптомных пациентов с СД, неинвазивные методы выявления ИБС не способствуют значимому снижению риска развития событий и нефатального ИМ (относительный риск 0,65;  $p=0,062$ ) и госпитализаций по поводу СН (относительный риск 0,61;  $p=0,1$ ) [65].

В исследовании DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) “Выявление ишемии у бессимптомных пациентов” не выявлено различий в распространенности безболевой ишемии у мужчин и женщин (24 vs 17%, соответственно) и показана значительно более низкая частота развития нефатального ИМ и смерти от ССЗ у женщин, по сравнению с мужчинами (1,7 vs 3,8%;  $p=0,047$ ) [71]. Низкая частота событий в РКИ и расхождения в тактике ведения по результатам скринингового теста (коронарография и реваскуляризация не выполнялись рутинно) объясняют отсутствие преимуществ стратегии с выполнением скринингового обследования. В соответствии с этими данными рутинный скрининг ИБС у бессимптомных пациентов с СД не рекомендован [71]. Однако стресс-тест или коронарная КТ-ангиография могут быть показаны бессимптомным пациентам очень высокого риска (с поражением периферических артерий, высоким индексом кальция КА, протеинурией или почечной недостаточностью) [72].

Толщина интимы-медии сонных артерий ассоциирована с ИБС [73]. У пациентов с СД толщина

интимы-медии сонных артерий не повышает прогностическую точность в отношении предсказания ИБС или ССС, по сравнению с индексом кальция КА [73]. Напротив, выявление атеросклеротических бляшек сонных артерий обладает дополнительной прогностической ценностью, по сравнению с толщиной интимы-медиа сонных артерий, в отношении выявления ИБС у бессимптомных пациентов с СД [74]. В дополнение эхо-позитивные бляшки и толщина бляшки являются независимыми предикторами ССС (ИБС, ишемический инсульт и поражение периферических артерий) [75]. ЛПИ ассоциирован с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД и без СД [76] (см. более подробно в разделе 10).

#### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Прогностическая ценность визуализирующих методик, таких как оценка стрейна или МРТ сердца, обеспечивающие оценку характеристик миокарда, требует валидации в проспективных когортных исследованиях.
- У бессимптомных пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением (индекс кальция КА >400) могут выполняться функциональные пробы или коронарная КТ-ангиография; однако выявление наличия значимых стенозов КА не обладает большим влиянием на прогноз, по сравнению с агрессивной коррекцией факторов ССР.
- Половые различия в диагностике ИБС требуют дальнейшего изучения.
- Оценка ССР в различных этнических группах требует дальнейшего изучения.

#### Рекомендации по применению лабораторных анализов, ЭКГ и визуализирующих методов обследования для оценки ССР у бессимптомных пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Показана оценка микроальбуминурии в рутинной практике для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции или высокого риска развития ССЗ [27, 38].	I	B
Регистрация ЭКГ в покое у пациентов с СД и диагностированной АГ или с подозрением на ССЗ [38, 39].	I	C
У бессимптомных пациентов с СД целесообразно проведение дуплексного сканирования артерий для оценки атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях как модифицирующего ФР [60-62].	IIa	B
У бессимптомных пациентов с СД и умеренным риском ССЗ при оценке ССР целесообразно определение индекса кальцификации КА по КТ как модифицирующего ФР <sup>c</sup> [63].	IIb	B
У бессимптомных пациентов с СД для скрининга ИБС можно рассмотреть проведение КТ-коронарографии или функциональных визуализирующих методов оценки (радионуклидные методы оценки перфузии миокарда, стресс-МРТ сердца или стресс-эхокардиографию с применением физической нагрузки или фармакологической пробы) [47, 48, 64, 65, 67-70].	IIb	B
При оценке ССР может быть рассмотрено определение ЛПИ как модифицирующего ФР [76].	IIb	B
Пациентам с СД и умеренным или высоким ССР можно рекомендовать проведение КТ или МРТ для выявления атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях как модифицирующего ФР <sup>c</sup> [75, 77].	IIb	B
Оценка толщины комплекса интимы-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий для определения ССР не показана [62, 73, 78].	III	A
Рутинное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР не показано [27, 31, 35-37].	III	B
Использование таблиц оценки ССР, разработанных для общей популяции, не рекомендовано у пациентов с СД.	III	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. таблицу 7.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма.

## 6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом

### 6.1. Образ жизни

#### Ключевые положения

- Модификация образа жизни является ключевым аспектом профилактики СД и ССО.
- При СД рекомендовано уменьшение числа потребляемых калорий с целью снижения избыточной массы тела.
- Средиземноморская диета, обогащенная оливковым маслом и/или орехами, снижает риск развития серьезных ССС.
- Для профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной и высокой интенсивности  $\geq 150$  мин/нед.

Американские и Европейские Рекомендации обозначают модификацию образа жизни как стратегию первой линии для профилактики и лечения СД [27, 79-81]. Даже умеренное снижение массы тела замедляет прогрессирование предиабета и развитие СД2 [82, 83]. Недавно выполненный метаанализ 63 исследований ( $n=17272$ , средний возраст 49,7 года) показал, что снижение массы тела на каждый дополнительный килограмм ассоциировано со снижением риска СД2 на 43% [84]. В относительно небольшом Финском исследовании по профилактике СД (Finnish Diabetes Prevention Study) и в исследовании по профилактике СД Da Qing (Da Qing Diabetes Prevention Study) показано значительное снижение риска развития СД2 при внедрении изменений образа жизни у лиц с НТГ и уменьшение частоты сосудистых осложнений в китайской когорте [85, 86]. Результаты 30-летнего наблюдения исследования Da Qing подтверждают данный вывод [87]. Результаты длительного проспективного исследования в рамках Программы профилактики СД (Diabetes Prevention Program) подтверждают мнение о том, что изменения образа жизни или назначение метформина приводят к значительному снижению риска развития СД в течение 15 лет [88].

У пациентов с диагностированным СД более низкое потребление калорий приводит к снижению уровня  $HbA_{1c}$  и улучшению качества жизни [83]. Удержание снижения массы тела в течение 5 лет ассоциировано с длительным улучшением уровней  $HbA_{1c}$  и липидов [89]. У многих пациентов с ожирением и СД снижение массы тела  $>5\%$  требуется для улучшения гликемического контроля, уровней липидов и артериального давления (АД) [90]. По данным однолетнего наблюдения в исследовании Акция для здоровья при СД (Action for Health in Diabetes, Look AHEAD), в котором изучалось влияние снижения массы тела на уровень гликемии и профилактику ССС у пациентов с СД, снижение массы тела в сред-

нем на 8,6% ассоциировано со значимым снижением  $HbA_{1c}$  и факторов ССР. Несмотря на удержание достигнутых показателей в течение 4 лет, различий в частоте ССС между группами [91]. В Клиническом исследовании по достижению ремиссии СД (the Diabetes Remission Clinical Trial, DiRECT) — открытым, рандомизированном кластерным методом исследования — использовалась или тактика применения программы по коррекции массы тела (группа вмешательства) или лечение в соответствии с существующими рекомендациями (контрольная группа). По результатам через 12 мес. почти половина участников достигли ремиссии показателей, свидетельствующих об отсутствии СД, и не получали сахароснижающих препаратов [92]. Недавно получено подтверждение сохранения ремиссии более чем у одной трети пациентов с СД2 через 24 мес. [93].

Бариатрические хирургические вмешательства приводят к стойкому, длительному снижению массы тела и уменьшению риска СД и выраженности ФР, при этом эффекты превосходят результаты, наблюдаемые при внедрении только изменений образа жизни или применения только интенсивной медикаментозной терапии [94, 95].

#### 6.1.1. Диета

Распределение нутриентов должно основываться на индивидуальной оценке пищевых привычек, предпочтений и целей, касающихся метаболических показателей [81, 83]. В исследовании Профилактики с помощью средиземноморской диеты (Prevention con Dieta Mediterranea, PREDIMED) у лиц с высоким ССР (у 49% диагностирован СД) применение средиземноморской диеты, обогащенной оливковым маслом и орехами, сопровождалось снижением риска развития серьезных ССС [96].

##### 6.1.1.1. Углеводы

Роль низкоуглеводной диеты при СД остается неясной. Недавно проведенный метаанализ, включивший 10 РКИ с 1376 участниками, показал, что эффекты низко- и высокоуглеводной диеты в отношении уровня глюкозы сопоставимы через 1 год и позднее и не оказывает значимого влияния на массу тела или содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [97].

##### 6.1.1.2. Жиры

Неясно, какое количество потребляемых жиров является оптимальным для пациентов с СД. Несколько РКИ, включавших пациентов с СД, показали, что средиземноморский вариант диеты [96, 98, 99], обогащенной полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, может способствовать улучшению контроля гликемии и уровня липидов крови. Дополнительное употребление омега-3 жирных кис-

лот не приводило к улучшению контроля гликемии у лиц с СД [100], и данные РКИ не поддерживают рекомендацию употребления добавок с омега-3 жирными кислотами для первичной или вторичной профилактики ССЗ [101, 102]. В исследовании по снижению ССС с помощью этил-эйкозапентаеновая кислоты (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl -Intervention Trial, REDUCE-IT), в котором применялись высокие дозы омега-3 жирных кислот (4 г/сут.) у пациентов с длительно повышенными уровнями триглицеридов, диагностированными ССЗ или СД и хотя бы еще одним фактором ССР, показано значительное снижение первичной конечной точки, в качестве которой оценивалась трехкомпонентная конечная точка основного ССС (МАСЕ) (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульта) [103]. Пациентам с СД следует соблюдать общие рекомендации по употреблению насыщенных жиров, холестерина и трансжиров. В целом следует избегать употребления трансжиров.

**6.1.1.3. Белки**

Изменение суточного потребления белков пациентам с СД не показано в отсутствие патологии почек, при которой рекомендовано более низкое потребление белков.

**6.1.1.4. Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы**

Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы должны включены в рацион здорового питания [104].

**6.1.1.5. Употребление алкоголя**

В недавно проведенном метаанализе показано, что в то время как употребление низких доз алкоголя ( $\leq 100$  г/нед.) ассоциировано с более низким риском развития ИМ, непонятны пороговые значения, ниже которых употребление алкоголя не ассоциировано с более низким риском развития других ССИ, таких как АГ, инсульт и СН. Не следует рекомендовать умеренное употребление алкоголя с целью профилактики ССЗ [27, 105].

**6.1.1.6. Кофе и чай**

Употребление  $>4$  чашек кофе в день ассоциировано с более низким риском ССЗ в финской когорте пациентов с СД [106]. Исключение составляет кофе, приготовленное путем кипячения молотого кофе, которое приводит к повышению уровня холестерина [107]. По данным метаанализа 18 наблюдательных исследований увеличение употребления кофе или чая сопровождалось снижением риска СД [108].

**6.1.1.7. Витамины и макроэлементы**

Употребление витаминов и микроэлементов снижает риск развития СД и ССЗ у пациентов с СД [96, 97].

**6.1.2. Физическая активность**

Физическая активность позволяет замедлить переход от НТГ к СД2 и улучшить контроль гликемии и снизить риск развития ССО [109]. Аэробные и статические нагрузки способствуют улучшению активности инсулина, контроля гликемии, уровней липидов и АД [110]. Данные РКИ подтверждают необходимость увеличения мотивации пациентов к выполнению физических нагрузок со стороны специалистов сферы здравоохранения [111], а также то, что структурированные аэробные и статические нагрузки снижают уровень  $HbA_{1c}$  примерно на 0,6% у пациентов с СД [111]. В клинических исследованиях у взрослых с СД получены данные о способности статических нагрузок снижать уровень  $HbA_{1c}$ , а также о дополнительном преимуществе сочетанного влияния аэробных и статических физических нагрузок [112]. Пациентам с предиабетом и СД следует рекомендовать выполнять две тренировки статических нагрузок в неделю; беременным женщинам с СД следует рекомендовать регулярно выполнять физические нагрузки средней интенсивности [113]. Повышение физической активности на любую величину приносит пользу, и даже дополнительные 1 тыс. шагов в день могут оказывать благоприятные эффекты и стать хорошей отправной точкой для многих пациентов.

**6.1.3. Курение**

Курение повышает риск развития СД [114] ССЗ и преждевременной смерти [115] и следует поощрять воздержание от курения, включая пассивное курение [116]. Если рекомендации, мотивация и убеждения недостаточны, следует рассмотреть назначение медикаментозной терапии на ранних сроках, включая заменители никотина, а в дальнейшем — бупропион или варениклин [117]. Электронные сигареты (е-сигареты) применяются для экстренного отказа от курения во всем мире, однако до сих пор не принято консенсусное решение в отношении их эффективности и безопасности. Программы по борьбе с курением имеют низкую эффективность на сроках 12 мес. [118].

**Рекомендации по модификации образа жизни при СД и предиабете**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Всем пациентам с СД и предиабетом рекомендован отказ от курения, при этом рекомендовано предоставлять структурированные рекомендации [27, 117].	I	A
Модификация образа жизни рекомендована с целью замедления развития или предотвращения конверсии предиабета, например, НТГ, в СД [85, 86].	I	A
С целью снижения избыточной массы тела у пациентов с предиабетом и СД рекомендовано уменьшения количества потребляемых калорий <sup>c</sup> [82, 83, 89, 90].	I	A

С целью профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной или высокой интенсивности, особенно сочетание аэробных и анаэробных тренировок длительность $\geq 150$ мин/нед., при отсутствии противопоказаний, таких как тяжелые сопутствующие заболевания или небольшая ожидаемая продолжительность жизни <sup>a</sup> [110, 111-113, 119].	I	A
С целью снижения риска развития ССЗ целесообразно рекомендовать средиземноморскую диету, обогащенную полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами [96, 97].	IIa	B
Применение витаминов или микроэлементов с целью снижения риска развития СД или ССЗ при СД не рекомендовано [79, 120].	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — как правило, для больных с СД и ожирением рекомендовано достижение цели снижения массы тела на 5% от исходной, <sup>d</sup> — всем лицам рекомендовано снижать продолжительность малоподвижного образа жизни путем прерывания периодов длительного нахождения в сидячем положении и выполнения физических упражнений умеренной или высокой интенсивности по 10 минут или более (что в целом соответствует 1000 шагам).

**Сокращения:** НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистое событие.

### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Приверженность мероприятиям по изменению образа жизни.
- Этническая принадлежность и диета.
- Влияние мероприятий по изменению образа жизни на клинические исходы.
- Рекомендации по образу жизни в различные возрастные периоды, например, у хрупких и пожилых пациентов.
- Рекомендованные физические упражнения в различных этнических группах и особых группах пациентов.

## 6.2. Глюкоза

### Ключевые положения

- Контроль гликемии с достижением почти нормальных значений  $HbA_{1c}$  ( $<7,0\%$  или  $<53$  ммоль/моль) сопровождается снижением микрососудистых осложнений СД.
- Более жесткий контроль гликемии на ранних стадиях СД у молодых пациентов способствует снижению риска развития ССО на протяжении 20 лет.
- У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или выраженными ССЗ целесообразно рассматривать менее жесткие целевые уровни, учитывая индивидуальные характеристики.

### 6.2.1. Целевые уровни гликемии

Согласно данным метаанализа трех основных исследований — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release

Controlled Evaluation (ADVANCE) и the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) — можно предположить, что при СД2 снижение  $HbA_{1c}$  примерно на 1% сопровождается с 15-процентным снижением относительного риска развития нефатального ИМ при отсутствии влияния на риск развития инсульта, сердечно-сосудистой или общей смертности [121] или госпитализаций в связи с СН [122]. Жесткий контроль гликемии имеет преимущества у пациентов с коротким анамнезом СД, более низкими значениями  $HbA_{1c}$  и при отсутствии ССЗ [122]. В дополнение исследования Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC) (СД1), the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) и VADT (СД2) показали необходимость длительного проспективного наблюдения ( $\leq 20$  лет) для оценки благоприятных эффектов в отношении макрососудистых осложнений и для подтверждения того, что ранний контроль гликемии ассоциирован с благоприятным отдаленным прогнозом по ССЗ [123]. Достижение уровня  $HbA_{1c} <7\%$  ( $<53$  ммоль/моль) способствует снижению микрососудистых осложнений, в то же время доказательства по снижению макрососудистых осложнений при достижении целевых значений  $HbA_{1c}$  менее убедительны. Однако целевые уровни  $HbA_{1c}$  должны выбираться индивидуально, у молодых пациентов с короткой продолжительностью течения СД и отсутствием данных за ССЗ показано достижение более жестких значений (6,0-6,5% (42-48 ммоль/моль)) в отсутствие выраженной гипогликемии. Менее жесткие целевые значения (например,  $<8\%$  (64 ммоль/моль) или  $\leq 9\%$  (75 ммоль/моль)) могут быть целесообразны у пожилых пациентов с длительным анамнезом СД и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, для хрупких и имеющих множественные сопутствующие заболевания, включая гипогликемические состояния.

### 6.2.1.1. Дополнительные целевые уровни гликемии

Оценка уровня глюкозы после еды (постпрандиальный уровень) может быть рекомендована в случае выявления у пациентов целевого значения глюкозы натощак при повышенном уровне  $HbA_{1c}$  несколько эпидемиологических исследований показали, что высокий уровень глюкозы после нагрузки (2 ч при выполнении ОГТТ) или после приема пищи ассоциирован с более высоким ССР независимо от уровня глюкозы натощак [124-126]. Исследования, в которых проводились вмешательства, не подтвердили роль постпрандиального уровня глюкозы как независимого от  $HbA_{1c}$  факторов ССР. РКИ HEART2D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), в котором пациентам с СД в течение 21 дня после перенесенного ИМ назначали инсулинотерапию с целью достижения целевого

уровня глюкозы или пост-, или препрандиально, выявило различия в уровне глюкозы натощак, менее выраженные, чем ожидалось, различия в постпрандиальных уровнях глюкозы плазмы, сопоставимые уровни HbA<sub>1c</sub> и отсутствие различий в риске развития ССО в будущем [127]. Однако, согласно данным *post hoc* анализа, риск был существенно ниже у пожилых пациентов, получавших лечение инсулином с достижением целевого уровня постпрандиальной гликемии [128]. В исследовании ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) показано, что у китайских пациентов с ИБС и НТГ применение акарбозы не приводило к снижению риска развития трехкомпонентной точки MACE, но уменьшало частоту возникновения СД на 18% [129].

Вариабельность уровня глюкозы натощак является сильным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при СД, и контроль вариабельности гликемии может стать дополнительной целью лечения [130]. В группе жесткого контроля гликемии в исследовании ADVANCE увеличение уровня HbA<sub>1c</sub> и вариабельности гликемии натощак было ассоциировано с риском макрососудистых осложнений [131]. В исследовании DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events) у пациентов с СД, получавших инсулин, также показана связь между вариабельностью гликемии натощак и общей смертностью [132]. При наличии предиабета вариабельность гликемии возрастает [133]. Однако сложно определить роль вариабельности гликемии для развития ССЗ. У пациентов с СД средний уровень глюкозы крови и HbA<sub>1c</sub> сильнее ассоциированы с ФР ССЗ, по сравнению с уровнем глюкозы натощак, постпрандиальными уровнями глюкозы или показателями вариабельности гликемии, оцениваемой с помощью длительного мониторинга уровня глюкозы [134]. Препараты, уменьшающие постпрандиальные колебания уровня глюкозы, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2), представляют интерес с точки зрения потенциального снижения вариабельности гликемии [135].

### 6.2.2. Сахароснижающие препараты

Препараты для лечения гипергликемии в целом могут быть разделены на 5 групп: (1) препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин и пиоглитазон); (2) препараты, повышающие секрецию инсулина (инсулин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и меглитиниды); (3) инкретиномиметики (арГПП-1, иДПП-4); (4) ингибиторы абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы альфа-глюкозидаз) (акарбоза) и (5) ингибиторы

обратного захвата глюкозы в почках (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2). Более подробные данные приведены в разделах 7.1.1 и 7.1.2.

### 6.2.3. Особые состояния

#### 6.2.3.1. Гипогликемия

Хотя результаты нескольких исследований свидетельствуют об ассоциации гипогликемии и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, однозначные данные о причинно-следственной связи отсутствуют. Профилактика гипогликемии остается важной, особенно у лиц с тяжелым течением СД и ССЗ (включая СН), с целью снижения риска нарушений ритма сердца и ишемии миокарда [136]. Результаты нескольких исследований (включая Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 (DIGAMI 2) [137], ADVANCE [138], и Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN)), свидетельствуют о том, что тяжелая гипогликемия ассоциирована с повышением смертности и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [139], в то же время в исследовании DEVOTE при снижении гипогликемии не выявлено различий по достижению трехкомпонентной точки MACE [140].

#### 6.2.3.2. Мониторирование уровня глюкозы

Структурированное самостоятельное мониторирование уровня глюкозы и длительное мониторирование гликемии существенно улучшают контроль гликемии [141]. Использование электронных устройств амбулаторно [142] приводит к снижению времени, проведенному в состоянии гипогликемии, и увеличению продолжительности времени поддержания рекомендованного уровня глюкозы [142-144].

#### Рекомендации по контролю гликемии при СД

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
С целью снижения риска микрососудистых осложнений при СД рекомендован жесткий контроль гликемии с достижением почти нормальных значений HbA <sub>1c</sub> (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A
Рекомендован выбор индивидуальных целевых уровней HbA <sub>1c</sub> с учетом длительности СД, сопутствующих заболеваний и возраста [122, 150].	I	C
Рекомендовано избегать гипогликемии [136, 139, 140, 151].	I	C
С целью достижения оптимального контроля гликемии целесообразно проведение структурированного самоконтроля уровня глюкозы крови и/или длительного/постоянного мониторинга глюкозы [141-144].	Ila	A
Для профилактики макрососудистых осложнений при СД следует рассмотреть достижение целевого уровня HbA <sub>1c</sub> <7,0% (или <53 ммоль/моль).	Ila	C

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Требуются дальнейшие исследования для оценки “индивидуальных” целей для пациентов с СД.
- Необходимо определить роль новых технологий мониторинга уровня глюкозы (длительное мониторирование уровня глюкозы и использование электронных устройств для мониторинга уровня глюкозы) для контроля постпрандиальной гликемии и вариабельности уровня гликемии.
- Необходимо оценить роль новых технологий в профилактике осложнений СД.

**6.3. Артериальное давление****Ключевые положения**

- Следует стремиться к достижению целевого уровня систолического АД (САД) 130 мм рт.ст. у пациентов с СД, а при хорошей переносимости — <130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевой уровень САД составляет 130–139 мм рт.ст.
- Целевой уровень диастолического АД (ДАД) составляет <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.
- Оптимальный контроль АД приводит к снижению риска микро- и макрососудистых осложнений.
- Пациентам с СД и АГ необходимо предоставлять рекомендации по модификации образа жизни.
- Имеющиеся доказательства свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости иАПФ.
- Для достижения контроля АД часто требуется назначение многокомпонентной терапии, включающей блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокатор кальциевых каналов или диуретик. Двойная/двухкомпонентная терапия рекомендована в качестве терапии первой линии.
- Применение комбинаций иАПФ и БРА не рекомендовано.
- При наличии предиабета риск развития СД ниже при применении блокаторов РААС, по сравнению с использованием бета-блокаторов (ББ) или диуретиков.
- Следует поощрять проведение самоконтроля АД пациентами с СД, получающими комбинированную антигипертензивную терапию.

Распространенность АГ высока среди пациентов с СД и достигает показателей  $\leq 67\%$  после течения СД1 в течение 30 лет [152] и  $>60\%$  при СД2. Факторами, способствующими повышению АД при СД, являются факторы, ассоциированные с ожирением, в т.ч. гиперинсулинемия [153].

**6.3.1. Целевые уровни**

Результаты исследований свидетельствуют о пользе (в отношении снижения риска развития инсульта,

коронарных осложнений, патологии почек) снижения САД до уровня <140 мм рт.ст. и ДАД до уровня <90 мм рт.ст. при СД. В метаанализе 13 РКИ, включающих пациентов с СД или предиабетом, снижение САД до 131–135 мм рт.ст. приводило к снижению риска общей смертности на 13%, в то время как более жесткий контроль АД ( $\leq 130$  мм рт.ст.) ассоциирован с более значимым уменьшением риска инсульта, но не других событий [154]. По данным метаанализа проведение антигипертензивного лечения приводило к существенному снижению смертности, ИБС, СН и инсульта при достижении средних значений САД 138 мм рт.ст., в то же время только значимое снижение риска инсультов отмечено при достижении средних значений САД 122 мм рт.ст. [155]. Снижение САД <130 мм рт.ст. может дать особые преимущества у пациентов с высоким риском цереброваскулярных неблагоприятных событий, например, у лиц с перенесенным инсультом в анамнезе [154–157]. По данным 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS при отсутствии удержания исходных различий по уровню АД между группами не показано преимуществ раннего жесткого контроля АД в отношении макрососудистых событий, летальных исходов и микрососудистых осложнений [149]. В исследовании ADVANCE применение комбинации периндоприла и индапамида приводило к снижению смертности, а преимущества, хоть и менее выраженные, сохранялись по истечении 6-летнего наблюдения после окончания исследования, при этом половых различий не выявлено [159]. Таким образом, для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений важен оптимальный контроль АД, который необходимо удерживать для сохранения достигнутого положительного результата.

При СД, целесообразно снижение САД до 130 мм рт.ст. и менее при хорошей переносимости. У пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет) следует достигать целевого уровня САД в пределах 130–140 мм рт.ст. при хорошей переносимости. У всех пациентов с СД не следует снижать САД <120 мм рт.ст., а ДАД следует снижать до уровня <80 мм рт.ст. [160].

**6.3.2. Лечение АГ****6.3.2.1. Влияние модификации образа жизни и снижения массы тела**

Снижение употребления соли (<100 ммоль/сут.), диета, обогащенная овощами, фруктами и обезжиренными молочными продуктами, а также средиземноморские варианты диеты улучшают контроль АД [161–163].

В результате внедрения длительной программы физических тренировок может быть достигнуто умеренное, но значимое снижение САД (на -7 мм рт.ст.) и ДАД (на -5 мм рт.ст.). Идеальным вариантом физической активности для снижения АД у лиц с АГ или нормальным уровнем АД является сочетание преиму-

щественно аэробных тренировок и дополнительных динамичных статических нагрузок [164].

После проведения бариатрических вмешательств отмечается выраженное улучшение со стороны основных факторов ССР (АГ, дислипидемии, воспаления и СД), ассоциированное со снижением массы тела [165]. В исследовании Look AHEAD у пациентов, у которых отмечено снижение массы тела от 5 до <10%, отмечается более высокая вероятность достижения снижения САД и ДАД на 5 мм рт.ст. [166].

### 6.3.2.2. Медикаментозное лечение

При офисных значениях САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. необходимо назначение медикаментозной терапии в сочетании с нефармакологическими лечебными подходами. Могут использоваться все доступные антигипертензивные препараты (за исключением ББ), однако доказательные данные свидетельствуют о преимуществе назначения блокаторов РААС, особенно у пациентов с поражением органов-мишеней (альбинурия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)) [167-170]. Для контроля АД часто требуется назначение многокомпонентной терапии, включающей блокатор РААС и блокатор кальциевых каналов или диуретик, в то же время комбинация иАПФ и БРА не рекомендована [171]. С целью улучшения приверженности следует рассмотреть назначение фиксированной комбинации двух препаратов и более. Комбинация ББ/диуретик способствует развитию СД, и ее назначения следует избегать у пациентов с предиабетом в отсутствие других показаний. Среди ББ небиволол не оказывает

влияния на чувствительность к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом [172].

Согласно данным метаанализа, в котором проводилось сравнение иАПФ или БРА с плацебо, при проведении активного лечения отмечается снижение частоты новых случаев СД (отношение шансов (ОШ) 0,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8-0,9;  $p < 0,01$ ) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,8-1,0;  $p < 0,01$ ) [173]. У пациентов с предиабетом применение рамиприла не приводит к значительному снижению частоты возникновения СД, но значительно увеличивает вероятность достижения нормогликемии [174]. У пациентов с НТГ использование валсартана сопровождалось значительным снижением частоты возникновения новых случаев СД [175].

### 6.3.2.3. Изменения АД на фоне применения сахароснижающих препаратов

В исследованиях показано, что арГПП-1 приводят к небольшому, но значимому снижению АД, в т.ч. благодаря снижению массы тела. В исследовании LEADER (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) наблюдалось устойчивое снижение АД (САД/ДАД -1,2/-0,6 мм рт.ст.) при небольшом увеличении частоты сердечных сокращений (3 уд./мин) [176]. ИНГЛТ-2 способствуют более выраженному снижению АД (САД/ДАД -2,46/-1,46 мм рт.ст.) без изменения частоты сердечных сокращений [177]. При лечении повышенного АД следует учитывать влияние этих препаратов на уровень АД.

## Рекомендации по контролю АД у пациентов с СД и предиабетом

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Цели лечения</b>		
Назначение медикаментозного антигипертензивного лечения рекомендовано пациентам с СД при офисных значениях АД $>140/90$ мм рт.ст. [155, 178-180].	I	A
Рекомендован индивидуализированный подход при назначении лечения пациенту с СД и АГ. Необходимо снижать АД до целевых значений САД до 130 мм рт.ст. и $<130$ мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не $<120$ мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте $>65$ лет) целевое значение САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 160, 181-183].	I	A
Рекомендовано снижать ДАД до целевого значения $<80$ мм рт.ст., но не $<70$ мм рт.ст. [160].	I	C
Может рассматриваться снижение САД $<130$ мм рт.ст. на фоне лечения, особенно у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных событий, например, у пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе [154-157, 173].	IIb	C
<b>Лечение и оценка</b>		
Пациентам с СД и предиабетом в сочетании с АГ рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни (снижение массы тела при избыточной массе тела, физическая активность, ограничение употребления алкоголя, соли и увеличение употребления фруктов (например, 2-3 порции), овощей (например, 2-3 порции) и молочных продуктов с низким содержанием жира) [161-163, 166].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендовано назначение блокатора РААС (иАПФ и БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Начинать лечение рекомендовано с назначения комбинации блокатора РААС и антагониста кальциевых каналов или тиазидного/тиазидоподобного диуретика [167-171].	I	A
С целью снижения риска развития новых случаев СД у пациентов с НГН или НТГ целесообразно отдавать предпочтение блокаторам РААС, а не бета-блокаторам или диуретикам [173-175].	IIa	A
Целесообразно учитывать влияние арГПП-1 и ИНГЛТ-2 на АД.	IIa	C

С целью оценки адекватности контроля АД пациентам с СД, получающим антигипертензивное лечение, целесообразно рекомендовать проведение самоконтроля АД в домашних условиях [184].	IIa	C
С целью оценки нарушения суточного профиля АД и коррекции антигипертензивной терапии целесообразно проведение СМАД [185].	IIa	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов к глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ГЛЖ — левый желудочек, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование АД.

### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Оптимальные целевые значения АД неизвестны, особенно у молодых пациентов с СД1, недавно выявленным СД2 и СД в сочетании с ИБС.
- Мало известно о роли стабилизации или обратного развития поражения органов-мишеней (включая альбуминурию, ГЛЖ и артериальная жесткость), помимо контроля АД.
- Влияет ли лечение арГПП-1 и иНГЛТ-2 на существующие алгоритмы лечения повышенного АД?
- Неизвестно о взаимодействии арГПП-1 и иНГЛТ-2 с антигипертензивными препаратами и их совместном влиянии на СС прогноз.

## 6.4. Липиды

### Ключевые положения

- Статины эффективно предотвращают развитие ССС и снижают сердечно-сосудистую смертность, а их применение ассоциировано с уменьшением числа неблагоприятных событий. С учетом высокого ССР у пациентов с СД целесообразен подбор индивидуализированной интенсивной терапии статинами.
- В настоящее время статины остаются гиполипидемической терапией первой линии при СД.
- В дополнение к статинам или, в случае их доказанной непереносимости, как монотерапия, может применяться эзетимиб или ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), что способствует дальнейшему снижению ХС ЛНП у пациентов с СД, улучшая ССИ и снижая сердечно-сосудистую смертность.

СД сопровождается целым комплексом (кластер) нарушений обмена липидов и аполипотеинов. Ключевыми компонентами являются умеренное повышение тощакового и нетощакового уровня триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Другие характерные признаки включают повышение уровня триглицеридов, включая хиломикроны и липопротеинов очень низкой плотности, и нормальные или слегка повышенные уровни ХС ЛНП с малыми частицами липопротеинов низкой плотности. При хорошо контролируемом СД1 отмечается тенденция к нормальным значениям (или слегка повышенным) ХС ЛВП и триглицеридов [186].

### 6.4.1. Гиполипидемические препараты

#### 6.4.1.1. Статины

Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности статинов в отношении профилактики ССС и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД, при этом отсутствуют гендерные различия. Согласно метаанализу, включившему 18686 пациентов с СД, снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) при приеме статинов ассоциировано с уменьшением общей смертности на 9% и частоты возникновения неблагоприятных ССС на 21% [187]. Сходные благоприятные эффекты отмечаются и при СД1, и при СД2. У пациентов с ОКС интенсивная терапия статинами приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности и способствует уменьшению прогрессирования атеросклероза [188]. Имеется недостаточно данных о том, в каком возрасте следует начинать терапию статинами при СД1 и СД2. Следует избегать применения статинов при беременности [189, 190], а также у женщин с СД1 или СД2, которые планируют беременность. В отсутствие повреждения сосудов и, в частности, микроальбуминурии представляется целесообразным отсрочить назначение статинов у бессимптомных пациентов до достижения ими возраста 30 лет. В более молодом возрасте назначение статинов должно рассматриваться в каждом случае индивидуально, с учетом наличия микроальбуминурии, поражения органов-мишеней и уровня ХС ЛНП.

Терапия статинами безопасна и, как правило, хорошо переносится. Побочные эффекты, за исключением мышечных симптомов, встречаются редко. В большинстве случаев миопатии или рабдомиолиза имеют место лекарственные взаимодействия со статинами, назначенными в дозах, превышающих стандартные, или комбинация с гемфиброзилом [191, 192]. Данные показывают, что большинство пациентов (70-90%), которые сообщают о непереносимости статинов, могут принимать статины при повторном назначении [193-196]. При отсутствии повышения уровня креатинкиназы пациентам может быть снова назначен тот же статин. Имеющиеся данные свидетельствуют о более низкой частоте побочных эффектов при назначении низких доз розувастатина или правастатина [193-196].

Лечение статинами ассоциировано с развитием новых случаев СД: при снижении уровня ХС ЛНП

при приеме статинов на каждые 40 ммоль/л (мг/дл) вероятность развития СД повышается на 10% [197, 198]. Риск развития новых случаев СД повышается с возрастом и у лиц, у которых исходно повышен риск развития СД [199]. Тем не менее благоприятные сердечно-сосудистые эффекты существенно превышают эти риски статинотерапии, что было показано и в популяции пациентов низкого ССР [187].

#### 6.4.1.2. Эзетимиб

С целью интенсификации лечения для снижения уровня ХС ЛНП к статину добавляют эзетимиб. В исследовании IMPROVE-IT (the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показано значительное снижение частоты развития первичной конечной точки (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,94) у пациентов с СД, перенесших ОКС и получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом, с более выраженным благоприятным эффектом в отношении исходов, по сравнению с лицами без СД. Результаты в этой подгруппе обусловлены преимущественно более низкой частотой возникновения ИМ и ишемического инсульта [200, 201]. Пациентам с СД и недавно перенесенным ОКС, когда монотерапия статинами не обеспечивает снижения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл), целесообразно рекомендовать комбинированное лечение статином и эзетимибом.

#### 6.4.1.3. Ингибиторы PCSK9

Новые липидснижающие препараты — ингибиторы PCSK9 — оказывают мощное действие в отношении снижения уровня ХС ЛНП. В исследовании ODYSSEY DM-INSULIN (the Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk) применение алирокумаба у пациентов с СД, по сравнению с плацебо, приводило к снижению ХС ЛНП на 50% через 24 нед. лечения [202]. В исследовании FOURIER (the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) пациенты с атеросклеротическим поражением ССЗ, получавшие статины, были рандомизированы в группу лечения фиксированной дозой эволокумаба или плацебо. По результатам данного исследования, достигнуто значительное снижение частоты достижения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по причине нестабильной стенокардии или реваскуляризации миокарда) [203, 204]. Сходные результаты получены в исследовании

ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), в котором пациенты с ССЗ и уровнем ХС ЛНП >1,8 ммоль/л (70 мг/дл), несмотря на прием высоких доз статинов, были рандомизированы в группу алирокумаба или плацебо с титрацией дозы активного препарата с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП 0,6-1,3 ммоль/л (25-50 мг/дл). В группе алирокумаба, по сравнению с группой плацебо, отмечено значительное снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией), при этом максимальный эффект в группе алирокумаба зарегистрирован у пациентов с исходными уровнями ХС ЛНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл) [205]. В анализе подгруппы исследования ODYSSEY OUTCOMES у пациентов с СД (n=5444) абсолютное снижение риска было в 2 раза больше, по сравнению с пациентами с предиабетом (n=8246) и без СД (n=5234) (2,3 vs 1,2%, соответственно) [206]. На настоящий момент эти результаты должны рассматриваться как предварительные.

#### 6.4.1.4. Фибраты

У пациентов с высоким уровнем триглицеридов ( $\geq 2,3$  ммоль/л (200 мг/дл)) главными целями являются модификация образа жизни (особое внимание следует уделять снижению массы тела и злоупотреблению алкоголем, если применимо) и улучшение контроля гликемии. В двух исследованиях — FIELD (the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD — показано, что назначение фенофибратов в дополнение к статинам приводит к существенному снижению частоты ССС, но только у пациентов, у которых повышены уровни триглицеридов и снижены показатели ХС ЛВП [191, 207]. Следует избегать назначения гемфиброзила, учитывая риск развития миопатии. Метаанализ исследований, изучавших эффективность фибратов, продемонстрировал значительное снижение риска развития нефатальных ИМ при отсутствии эффекта в отношении смертности [208]. Фибраты могут быть назначены пациентам с СД с непереносимостью статинов и высоким уровнем триглицеридов. Если не удастся достичь контроля уровня триглицеридов с помощью статинов или фибратов, могут использоваться высокие дозы омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (4 г/сут.) или этил-эйкозапентаеновая кислота [209, 103].

**Рекомендации по лечению дислипидемии гиполипидемическими препаратами**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Цели лечения</b>		
У пациентов с СД2 с умеренным ССР <sup>c</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [210-212].	I	A
У пациентов с СД2 с высоким ССР <sup>c</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного <sup>d</sup> [210-212].	I	A
У пациентов с СД с очень высоким ССР <sup>c</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного <sup>d</sup> [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), а при высоком ССР — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) <sup>d</sup> [213, 214].	I	B
<b>Лечение</b>		
Пациентам с СД и высокими уровнями ХС ЛНП в качестве гиполипидемической терапии первой линии рекомендованы статины: назначение статинов определяется по профилю ССР <sup>c</sup> и с учетом рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (или ХС не-ЛВП) [187].	I	A
При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендована комбинированная терапия, включающая статин и эзетимиб [200, 201].	I	B
У пациентов с очень высоким ССР и сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на комбинированную терапию статином в максимальной переносимой дозе и эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9 [203-206].	I	A
У пациентов с низким уровнем ХС ЛВП и высоким уровнем триглицеридов следует рекомендовать мероприятия по изменению образа жизни (в частности, снижение массы тела и снижение потребления быстроусваиваемых углеводов и алкоголя) и назначение фибратов [191, 207].	IIa	B
До назначения комбинированного лечения целесообразно усиление терапии статинами	IIa	C
Пациентам с СД1 и высоким ССР <sup>c</sup> независимо от исходного уровня ХС ЛНП целесообразно назначение статинов [187, 215].	IIa	A
У бессимптомных пациентов с СД1 старше 30 лет может быть рассмотрено назначение статинов.	IIb	C
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста [189, 190].	III	A

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. таблицу 7, <sup>d</sup> — см. Рекомендации по лечению дислипидемий 2019г, раздел про целевые уровни холестерина не-ЛВП и апоВ.

**Сокращения:** апоВ — аполипопротеин В, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, PCSK9 — ингибитор пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Необходимо установить оптимальные уровни ХС ЛНП
- Неясны эффекты фибратов в отношении ССИ у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л.
- Роль ингибиторов PCSK9 у пациентов с СД требует дальнейшего изучения.

**6.5. Тромбоциты**

**Ключевые положения**

- У пациентов с СД и симптомным течением ССЗ лечение должно проводиться так же, как и у пациентов без СД.
- Пациентам с СД и умеренным ССР не рекомендовано назначение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики ССЗ.
- У пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР может быть рекомендован аспирин (ацетилсалициловая кислота) для первичной профилактики ССЗ.

В исследованиях *in vivo* и/или *ex vivo* описан ряд нарушений функций тромбоцитов, а у пациентов с СД — увеличение их активности. Гипергликемия [216], воспаление легкой выраженности [217] и увеличение оксидативного стресса может способствовать активации тромбоцитов *in vivo* и изменению их

ответа на антитромбоцитарные препараты у пациентов с СД. Однако патология тромбоцитов и низкий ответ на антитромбоцитарные препараты были также описаны у пациентов с СД и хорошим метаболическим контролем [218-220]. Дисмегакариоцитопоз может присутствовать у пациентов с СД, проявляясь в виде увеличения массы тромбоцитов [221], изменения соотношения между количеством и объемом тромбоцитов [221, 222], анеуплоидии мегакариоцитов [223] и увеличения ретикулированных тромбоцитов в периферической крови [219]. В дополнение у пациентов с СД отмечается усиление генерации тромбина, изменение типа сгустка и снижение фибринолиза [224].

**6.5.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)**

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) необратимо ингибирует активность циклооксигеназы 1 и тромбоксан А2-зависимую агрегацию тромбоцитов [225]. Небольшие, подтверждающие концепцию, рандомизированные исследования, оценивающие фармакодинамику, показали, что однократный прием низкодозового аспирина недостаточен для полного подавления активности циклооксигеназы 1 тромбоцитов у пациентов с СД [218-220, 226] и увеличение круговорота тромбоцитов [219]. Это оправдывает

изучение в РКИ различных схем назначения (например, 2 раза/сут.) низкодозового аспирина у пациентов с СД.

6.5.1.1. Первичная профилактика

Несмотря на то, что аспирин имеет неоспоримое преимущество для вторичной профилактики ССЗ (см. раздел 6.5.1.2), его применение для первичной профилактики ССЗ неоднозначно. В 2009г участники объединения Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовали метаанализ исследований по первичной профилактике, включивший 95 тыс. пациентов низкого риска [227]. Они сообщили о 12-процентном снижении частоты неблагоприятных ССИ на фоне приема аспирина при значительном увеличении больших кровотечений, поднимает вопрос о ценности применения аспирина. С тех пор в дальнейших исследованиях был показан сопоставимый эффект или его отсутствие в отношении снижения частоты ССИ, однако риск развития больших кровотечений сопоставим во всех исследованиях [228, 229]. Исследования по изучению гендерных различий в эффектах аспирина установили сопоставимые риски развития кровотечений у мужчин и женщин и 12-процентное снижение риска развития ССС у лиц обоего пола, преимущественно обусловленное снижением частоты ишемических инсультов у женщин и ИМ у мужчин [229]. По результатам недавно проведенных крупномасштабных исследований, в которых включались пациенты с умеренным риском ССЗ, но (1) исключались пациенты с СД2 [230] и (2) специально отбирались пациенты с СД [231], не получено свидетельств в пользу применения аспирина для первичной профилактики. В исследовании ASCEND (The A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) рандомизировано 15480 пациентов с СД без ССЗ в группу аспирина 100 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо [231]. Первичная конечная точка оценки эффективности (ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или смерть по любой причине) зарегистрирована у 658 пациентов (8,5%) в группе аспирина vs 743 (9,6%) пациентов в группе плацебо (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,79-0,97, p=0,01). Большие кровотечения зарегистрированы у 314 (4,1%) пациентов в группе аспирина vs 245 (3,2%) в группе плацебо (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,09-1,52, p=0,003). Не получено данных о различиях в частоте фатальных или внутричерепных кровотечений, и существенная доля (~25%) больших кровотечений, согласно критериям исследования ASCEND, пришлось на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Соотношение числа пациентов, которых необходимо пролечить, к числу пациентов, которым будет нанесен вред, составило 0,8. В недавно опубликованном метаанализе показано, что применение ингибиторов протонной помпы обеспечивает достаточную гастропротекцию в отно-

шении кровотечений с отношением шансов ~0,20 [232]. Необходимо отметить, что в исследовании ASCEND только один из 4 пациентов получал ингибиторы протонной помпы к концу исследования, и более широкое применение в исследованиях может увеличить пользу аспирина при применении для первичной профилактики.

Недавно было высказано предположение, что увеличение массы [233] или размера тела может сопровождаться снижением ответа на аспирин, как и ответа на клопидогрел, что требует повышения суточной дозы препарата [234]. Данные по фармакокинетики дают основания предположить более низкую степень подавления функции тромбоцитов, особенно у пациентов с ожирением средней и тяжелой степени [234]. Однако вопрос о пользе усиления режима приема антиагрегантных препаратов у пациентов с СД и ожирением требует дальнейшего изучения.

6.5.1.2. Вторичная профилактика

Наиболее достоверные из имеющихся свидетельств о применении аспирина для вторичной профилактики остаются прежними, и их обсуждение приведено в Рекомендациях ЕОК по СД, предиабету и ССЗ 2013г, разработанных совместно с ЕАСД [72] (см. раздел 7.1).

**Рекомендации по антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики у пациентов с СД**

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
<b>Цели лечения</b>		
У пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР <sup>с</sup> аспирин (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.) может быть рекомендован с целью первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний <sup>д</sup> [231].	IIb	A
У пациентов с СД и умеренным ССР <sup>с</sup> применение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики не рекомендовано.	III	B
<b>Гастропротекция</b>		
При назначении аспирина в низкой дозе целесообразно применение ингибиторов протонной помпы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений [232, 235].	IIa	A

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — см. таблицу 7, <sup>д</sup> — желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка в предшествующие 6 мес., текущее заболевание печени или аллергия к аспирину в анамнезе.

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Необходимы дополнительные данные по сердечно-сосудистой профилактике при СД1, при которой описана активация тромбоцитов в условиях *in vivo*.
- Необходимо изучение влияния массы тела, особенно у лиц с ожирением средней-тяжелой степени,

Таблица 9

## Основные положения по целям терапии у пациентов с СД

Фактор риска	Целевой уровень
АД	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для большинства взрослых целевой уровень САД составляет 130 мм рт.ст., при хорошей переносимости &lt;130 мм рт.ст., но не &lt;120 мм рт.ст.</li> <li>Менее жесткие целевые уровни у пожилых пациентов (возраст &gt;65 лет) — 130-139 мм рт.ст.</li> </ul>
Контроль гликемии HbA <sub>1c</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для большинства взрослых целевой уровень HbA<sub>1c</sub> составляет &lt;7,0% (&lt;53 ммоль/моль)</li> <li>Более жесткие целевые значения HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5% (48 ммоль/моль) могут быть выбраны с учетом индивидуальных особенностей при условии, что они могут быть достигнуты без возникновения эпизодов значимой гипогликемии или других нежелательных эффектов лечения</li> <li>Менее жесткие целевые значения HbA<sub>1c</sub> &lt;8% (64 ммоль/моль) или ≤9% (75 ммоль/моль) могут считаться приемлемыми для пожилых пациентов (см. раздел 6.2.1)</li> </ul>
Липидный профиль ХС ЛНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с СД и очень высоким ССР<sup>а</sup> необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП &lt;1,4 ммоль/л (&lt;55 мг/дл) и снижать ХС ЛНП по крайней мере до 50%</li> <li>У пациентов с СД и высоким ССР<sup>а</sup> необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП &lt;1,8 ммоль/л (&lt;70 мг/дл) и снижать ХС ЛНП по крайней мере до 50%</li> <li>У пациентов с СД и умеренным ССР<sup>а</sup> необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП &lt;2,6 ммоль/л (&lt;100 мг/дл)</li> </ul>
Антитромбоцитарная терапия	Только у пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР
Курение	Обязателен отказ от курения
Физическая активность	Умеренной или высокой интенсивности, ≥150 мин/нед., сочетание аэробных и анаэробных тренировок
Масса тела	Необходимо достигать стабилизации массы тела у пациентов с СД с избыточной массой тела или ожирением с учетом потребления и расхода калорий и снижения массы тела у пациентов с НТГ для профилактики развития СД
Пищевые привычки	Снижение числа потребляемых калорий рекомендовано пациентам с СД2 и ожирением с целью снижения массы тела; в настоящее время не установлено идеальное для всех пациентов с СД соотношение калорий, получаемых из углеводной, белковой пищи и жиров

Примечание: <sup>а</sup> — см. таблицу 7.

Сокращения: АД — артериальное давление, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

на ответ на антиромбоцитарные препараты и их эффективность у пациентов с СД, а также тактики применения более высоких доз.

• Требуется изучения вопрос о том, сопоставимы ли эффекты антиромботической профилактики у пациентов с предиабетом и СД.

## 6.6. Многофакторный подход

### Ключевые положения

• При одновременном снижении уровней HbA<sub>1c</sub>, САД и липидов риск развития ССС уменьшается на 75%.

• Многофакторный подход к лечению до сих пор используется не в полной мере.

### 6.6.1. Принципы многофакторного подхода

Раннее выявление и лечение коморбидных заболеваний и факторов повышения ССР может иметь преимущества у пациентов с нарушениями углеводного обмена [237]. Однако многие пациенты не достигают целевых показателей по ФР для профилактики ССЗ (табл. 9). В исследовании EUROASPIRE IV, целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 68% пациентов с ИБС без СД, у 61% пациентов с впервые выявленным СД и у 54% пациентов без известного СД. Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 16, 18 и 28% пациентов этих

групп, соответственно. Более того, использование комбинации из 4 кардиопротективных препаратов (антиромбоцитарных, ББ, блокаторов РААС и статинов) составило 53, 55 и 60%, соответственно [238].

В Шведском национальном регистре СД при достижении целевых значений по каждому ФР (HbA<sub>1c</sub>, ХС ЛНП, альбуминурия, курение и САД) удавалось добиться снижения повышенного риска неблагоприятных исходов. У пациентов с СД2 при достижении целевых значений по всем показателям ОР общей смертности составил 1,06 (95% ДИ 1,00-1,12), 0,84 (95% ДИ 0,75-0,93) для острого ИМ и 0,95 (95% ДИ 0,84-1,07) для инсульта. Риск госпитализаций в связи с СН сохранялся повышенным среди пациентов с СД, по сравнению с контрольной группой (ОР 1,45, 95% ДИ 1,34-1,57) [239].

Эффекты интенсивного, многофакторного лечения у пациентов с СД при первичном обращении и на ранних сроках заболевания оценивались в исследовании ADDITION (the Anglo-Danish/Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) [240]. При проспективном наблюдении (1 и 5 лет) не выявлено значимого снижения частоты микрососудистых [241] и макрососудистых событий [242]. Интерес представляет модель 10-летнего риска ССЗ, рассчитанная по данным исследования UKPDS, согласно которой ССР ока-

зался ниже в группе интенсивного лечения после внесения поправки на исходный уровень ССР (-2,0, 95% ДИ от -3,1 до 0,9) [243].

Благоприятный эффект многофакторного подхода у пациентов с СД и выявленной микроальбуминурией был продемонстрирован в исследовании Steno-2, в котором 160 пациентов с СД очень высокого ССР были рандомизированы в группу интенсивного, многофакторного лечения, направленного на достижение целевых уровней по всем показателям, или в группу традиционного лечения. Целевые показатели в группе интенсивного лечения составили:  $HbA_{1c} < 6,5\%$  (48 ммоль/моль), общий холестерин  $< 4,5$  ммоль/л (175 мг/дл) и АД  $< 130/80$  мм рт.ст. Все пациенты этой группы получали блокатор РААС и низкодозовый аспирин. Применение такого подхода привело к снижению частоты микрососудистых и макрососудистых событий примерно на 50% при наблюдении длительностью 7,8 года. Результаты отдаленного наблюдения (21 год от начала) показали, что интенсивное лечение приводило к значимому снижению риска достижения сочетанной точки, включавшей развитие терминальной почечной недостаточности и летального исхода с ОР 0,53 (95% ДИ 0,35-0,8) и способствовало увеличению продолжительности жизни на 7,9 года при поправке на продолжительность времени без развития ССЗ [37, 244]. В данном исследовании риск госпитализаций вследствие СН также снизился на 70% [245].

В исследовании J-DOIT3 (The Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) изучались эффекты интенсивного многофакторного подхода с жесткими целями лечения в японской когорте пациентов в возрасте 45-69 с СД и ФР. Согласно результатам, отмечено значительное улучшение показателей  $HbA_{1c}$ , САД, ДАД и ХС ЛНП, по сравнению с группой традиционного лечения. Отмечена незначимая тенденция к снижению риска достижения первичной комбинированной точки, включавшей нефатальный ИМ, инсульт, операции реваскуляризации или общую смертность (ОР 0,81, 95% ДИ 0,63-1,04,  $p=0,094$ ). *Post hoc* анализ показал снижение риска развития цереброваскулярных событий в группе интенсивной терапии (ОР 0,42, 95% ДИ 0,24-0,74,  $p=0,002$ ), однако не было выявлено различий по показателям общей смертности и коронарных событий [246].

В исследовании Euro Heart Survey 44% из 1425 участников с диагностированными СД и ИБС получали комбинированную терапию, включавшую аспирин, ББ, блокатор РААС и статин. У пациентов, получавших данное комбинированное лечение, спустя 1 год от начала наблюдения отмечены значительно более низкие показатели общей смертности (3,5 vs 7,7%,  $p=0,001$ ) и меньшая частота сочетанных ССС (11,6 vs 14,7%,  $p=0,05$ ) [247].

### Рекомендации по многофакторному подходу при лечении пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с СД и ССЗ следует рассмотреть многофакторный подход к лечению СД с достижением терапевтических целей, указанных в таблице 9 [238, 239, 245-248].	IIa	B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

#### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Не установлена оптимальная стратегия многофакторного подхода при первичном и вторичном лечении.
- Не оценивались половые различия в отношении многофакторного подхода к лечению.

## 7. Лечение ишемической болезни сердца

### Ключевые положения

- СД2 и предиабет часто встречаются у пациентов с ОКС и хроническими коронарными синдромами (ХКС) и ассоциированы с худшим прогнозом.
- Следует регулярно проводить оценку гликемического статуса у всех пациентов с ИБС.
- Жесткий гликемический контроль на ранних стадиях СД может приводить к более благоприятному эффекту в отношении развития ССС.
- Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин снижают риск развития ССС у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР.
- Лираглутид, семаглутид или дулаглутид снижают риск развития ССС у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР.
- У пациентов с СД и ССЗ показано проведение интенсивной вторичной профилактики.
- Краеугольным камнем вторичной сердечно-сосудистой профилактики являются антитромбоцитарные препараты.
- У пациентов высокого ССР применение комбинации ривароксабана в низких дозах и аспирина (ацетилсалициловой кислоты) может обладать благоприятными эффектами в отношении ИБС.
- У пациентов, перенесших ИМ, может быть рекомендована комбинированная терапия аспирином (ацетилсалициловой кислотой) в сочетании с тикагрелором в сниженной дозе длительностью до 3 лет.
- Подходы к антитромботической терапии при реваскуляризации не отличаются в зависимости от статуса СД.
- У пациентов с СД и многососудистым поражением КА, подходящей для реваскуляризации анатомией КА и низким ожидаемым риском хирургической смертности эффективность аортокоронарного шунтирования (АКШ) выше эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

## 7.1. Медикаментозное лечение

Нарушения углеводного обмена часто встречаются у пациентов с острой и стабильной ИБС и ассоциированы с худшим прогнозом [16, 18, 249]. Примерно у 20-30% пациентов с ИБС в анамнезе есть указание на СД, а среди оставшихся больных у 70% СД или НТГ диагностируется впервые при проведении ОГТТ [9, 250, 251]. У пациентов с ИБС без известных нарушений углеводного обмена следует проводить оценку гликемического статуса согласно данным, приведенным в разделах 4 и 5.

Необходимо отметить, что рекомендации по вторичной профилактике ИБС при СД основаны преимущественно на данных анализа подгрупп исследований, в которые включались пациенты с СД и без СД [72]. Ввиду более высокой частоты ССС у пациентов с СД зачастую наблюдается повышение показателей, характеризующих абсолютную пользу, при неизменных показателях относительной пользы [238, 247]. Общие рекомендации пациентам с ОКС и ХКС представлены в других Рекомендациях ЕОК [252-255].

Получены данные о том, что улучшение контроля гликемии позволяет замедлить начало, прогрессирование СД и (при определенных обстоятельствах) может частично привести к обратному развитию признаков микрососудистых осложнений у пациентов с СД. Учитывая эти данные, во всех руководствах по СД рекомендован ранний, эффективный и стойкий контроль гликемии с целью предотвращения гипергликемии. Достижение этой цели без ущерба и с пользой для сердечно-сосудистой системы является важнейшей задачей, в особенности, при выборе подходящей конкретному пациенту сахароснижающей терапии. Ниже обсуждаются данные ключевых клинических исследований, в которых оценивались эффекты сахароснижающей терапии в отношении ССИ.

### 7.1.1. Эффекты интенсивного контроля гликемии

#### 7.1.1.1. UKPDS

В исследовании UKPDS 5102 пациента с впервые диагностированным СД, не получавшие ранее медикаментозной терапии, были рандомизированы в две группы — в группу интенсивного медикаментозного контроля гликемии с помощью препаратов СМ или инсулина или в группу управления одной только диетой. Медиана наблюдения составила 10,7 года. Несмотря на явное снижение частоты развития микрососудистых осложнений, уменьшение риска развития ИМ оказалось пограничным, составив 16% ( $p=0,052$ ) [145]. В расширенной фазе исследования снижение риска развития ИМ сохранялось на уровне 15%, что оказалось значимым при увеличении числа случаев [149]. Более того, благоприятные эффекты сохранялись в отношении все конечных точек, включая смертность по любой причине, которая снизилась

на 13%. Необходимо отметить, что данное исследование было проведено, когда не применялся современный многофакторный подход (снижение уровня липидов и контроль АД).

#### 7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT

В трех исследованиях изучены СС эффекты интенсивного контроля СД против стандартного подхода у пациентов с СД и высоким ССР [138, 256-258]. Исследования включали >23 тыс. пациентов, получавших лечение в течение 3-5 лет, в результате не было показано благоприятного влияния в отношении ССИ в группе интенсивного контроля гликемии. Исследование ACCORD было завершено досрочно при средней длительности наблюдения 3,5 года в связи с более высокой смертностью в группе интенсивного контроля (14/1000 vs 11/1000 летальных исходов/год), которая была более высокой среди пациентов с множественными факторами ССР и преимущественно обусловлена сердечно-сосудистыми причинами. Дальнейший анализ показал, что высокая сердечно-сосудистая смертность в группе интенсивного контроля гликемии преимущественно регистрировалась среди пациентов с плохим контролем гликемии [259].

#### 7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2

В исследовании DIGAMI 1 [260] показано снижение смертности при СД и остром ИМ в группе интенсивного контроля гликемии, достигнутого на фоне инсулинотерапии (смертность спустя 3,4 года составила 33% в группе инсулинотерапии vs 44% в группе контроля,  $p=0,011$ ) [261]. Эффекты в группе интенсивного контроля гликемии сохранялись спустя 8 лет после рандомизации, что привело к увеличению выживаемости на 2,3 года [262]. Эти результаты не были воспроизведены в исследовании DIGAMI 2, которое было прекращено досрочно из-за медленного отбора пациентов [263]. При анализе объединенных данных парентеральное введение инсулино-глюкозной смеси не приводило к снижению смертности у пациентов с острым ИМ и СД [264]. В случае необходимости улучшения контроля гликемии у пациентов с ОКС необходимо помнить о риске развития гипогликемии, которая ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с ИБС [265, 266]. В нескольких РКИ оценивалась стратегия модуляции обмена веществ путем введения калиево-глюкозно-инсулиновой смеси с целью стабилизации кардиомиоцитов и улучшения синтеза энергии независимо от наличия СД, однако не выявлено значимого влияния на заболеваемость и смертность [267, 268].

У пациентов, которым планируется выполнение кардиохирургических вмешательств, следует уделять внимание контролю гликемии [269]. Результаты наблюдательных исследований пациентов, которым выполнялось АКШ, свидетельствуют о том, что дли-

тельная парентеральная инфузия инсулина с достижением умеренно жесткого контроля гликемии ассоциирована с более низкими показателями смертности, меньшей частотой серьезных осложнений, по сравнению с более жестким или более мягким контролем гликемии [270]. В исследовании BARI 2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), в группе АКШ длительное лечение инсулином было ассоциировано с большей частотой ССС, по сравнению с применением инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина [271].

В разделе 6.2 и ниже приведены целевые уровни гликемии у пациентов с ИБС и предпочтительные классы препаратов для лечения СД.

## 7.1.2. Сахароснижающие препараты: новые доказательства из исследований, оценивающих ССИ

### 7.1.2.1. Известные сахароснижающие препараты

Сердечно-сосудистые эффекты давно используемых пероральных сахароснижающих препаратов не оценивались в крупномасштабных РКИ, в отличие от недавно появившихся препаратов.

#### 7.1.2.1.1. Метформин

В дополнительном исследовании 753 пациентов в рамках исследования UKPDS, в котором сравнивали традиционное лечение с метформином у пациентов с СД2 и избыточной массой тела без ранее известных ССЗ, применение метформина сопровождалось снижением риска развития ИМ на 39%, смертельных исходов вследствие коронарных событий на 50% и инсульта на 41% за период наблюдения 10,7 года [146]. При продлении наблюдения на 8-10 лет метформин также снижал риск развития ИМ и увеличивал выживаемость в группе интенсивной терапии, включавшей применение и других препаратов [149]. Наблюдательные исследования и результаты анализа баз данных позволяют сделать вывод, что длительное применение метформина улучшает сердечно-сосудистый прогноз [272, 273]. Однако до сих пор не проводилось крупномасштабных рандомизированных исследований по оценке ССИ для определения влияния метформина на риск ССС.

#### 7.1.2.1.2. Препараты СМ и меглиниды

Препараты СМ более эффективны в отношении снижения ССР, чем одни только мероприятия по изменению образа жизни, но менее эффективны, по сравнению с метформином [145, 146, 274-276]. Применение препаратов СМ сопряжено с риском развития гипогликемии, и начиная с 1960-х годов продолжается дискуссия о безопасности применения препаратов СМ в отношении риска развития ССС. Однако в исследовании CAROLINA (CARDiovascular Outcome Study of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes), в котором проводилось сравнение

ингибитора ДПП-4 линаглиптина против препарата СМ глимеперида, при наблюдении в течение 6,2 лет оба препарата оказались сопоставимы по влиянию на ССИ у пациентов с СД2 [277]. Применение натеглинида не приводило к снижению серьезных ССС в 5-летнем проспективном исследовании NAVIGATOR (the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое включались пациенты с НТГ и ССЗ или высоким ССР [278].

#### 7.1.2.1.3. Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Акарбоза не оказала влияния на риск развития трехкомпонентной конечной точки МАСЕ у пациентов с НТГ и ССЗ в крупномасштабном проспективном 5-летнем исследовании ACE [129].

#### 7.1.2.1.4. Тиазолидиндионы

Результаты исследования пиоглитазона PROactive (The PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) оказались нейтральными в отношении композитной первичной конечной точки (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80-1,02,  $p=0,095$ ) [279]. В связи с этим результаты по вторичным исходам следует рассматривать только как основание для научной гипотезы. Согласно этим результатам, отмечено значимое снижение частоты вторичной композитной конечной точки на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,98,  $p=0,027$ ) [279], а риск последующего ИМ и повторного инсульта снизился на 16 и 47%, соответственно [280, 281], с уменьшением риска повторного инсульта у пациентов без СД [282]. Частота возникновения СН была существенно выше в группе пиоглитазона, по сравнению с группой плацебо в исследовании PROactive, однако без увеличения летальности [283]. Крупномасштабное, рандомизированное, контролируемое, но не заслепленное исследование TOSCA.IT (The Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), в котором сравнивалась эффективность пиоглитазона и препаратов СМ, назначавшихся в дополнение к метформину, было прекращено досрочно из-за отсутствия различий. Частота достижения композитной конечной точки и ее отдельных компонентов была сопоставима в обеих группах [284]. В исследовании IRIS, включавшем пациентов с инсулинорезистентностью без СД, применение пиоглитазона, по сравнению с плацебо, сопровождалось снижением комбинированной конечной точки — повторного инсульта и ИМ на 24% — при наблюдении в среднем в течение 4,8 года [282]. После публикации метаанализа по риску развития ССС при применении тиазолидиндиона розиглитазона [285], в 2008г произошли серьезные изменения в регуляции процесса утверждения противодиабетических препаратов [286]. Обязательным условием одобрения или продления ранее принятого

решения стало наличие доказательств безопасности препаратов в отношении ССИ. Это привело к увеличению числа исследований, оценивающих ССИ при применении противодиабетических препаратов [287, 288]. Целью большинства этих исследований является получение свидетельств не меньшей эффективности/безопасности этих препаратов по сравнению с плацебо при добавлении их к текущей сахароснижающей терапии.

#### 7.1.2.1.5. Инсулин

В исследовании ORIGIN 12537 пациентов (средний возраст — 63,5 года) с высоким риском развития ССЗ — с НГН, НТГ или СД — были рандомизированы в группу инсулина длительного действия гларгина [с целью достижения уровня глюкозы натощак 5,3 ммоль/л ( $\leq 95$  мг/дл)] или в группу стандартного лечения. Частота достижения ССИ оказалась сопоставимой в двух группах при наблюдении в среднем в течение 6,2 года [289]. В двойном слепом исследовании DEVOTE, сравнившем инсулиновый аналог очень длительного действия деглудек ( $n=3818$ ) с инсулиновым аналогом гларгином U100 ( $n=3819$ ), при 1,8-летнем наблюдении не выявлено различий по трехкомпонентной конечной точке MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) у пациентов с СД высокого ССР [290]. В группе, получавшей деглудек, зарегистрировано значительное снижение частоты развития гипогликемии [290].

#### 7.1.2.2. Новые пероральные сахароснижающие препараты

##### 7.1.2.2.1. Ингибиторы ДПП-4

К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупномасштабных исследований о сердечно-сосудистых эффектах иДПП-4 у пациентов с СД2 с разным уровнем ССР (табл. 10): саксаглиптина (исследование SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — thrombolysis in myocardial infarction 53)) [291], алоглиптина (исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care)) [292], ситаглиптина (исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)) [293] и линаглиптина (исследование CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) [294] и исследование CAROLINA [277]). В 4 из них подтверждена не меньшая эффективность/безопасность в отношении первичной конечной точки, включающей ССИ, по сравнению с плацебо (назначали альтернативный сахароснижающий препарат с достижением сопоставимого уровня глюкозы крови). Однако применение ни одного из иДПП-4 не сопровождалось значительным улучшением прогноза в отношении ССИ в этих популя-

циях, включавших пациентов с длительным анамнезом СД и ССЗ или сочетанными ФР ССЗ. В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина сопровождалось повышением риска госпитализаций в связи с СН [291], по сравнению с незначимым нарастанием при применении алоглиптина в исследовании EXAMINE [292]. Не выявлено ухудшения течения СН ни при приеме ситаглиптина в исследовании TECOS [293], ни при приеме линаглиптина в исследовании CARMELINA [294, 295]. Результаты анализа подгрупп в исследовании SAVOR-TIMI 53 дали основания предположить, что исходно высокий уровень NT-proBNP, предшествующая СН или ХБП у пациентов, получавших саксаглиптин, обуславливают более высокий риск госпитализации в связи с СН [296]. Только в исследовании CAROLINA, сравнивавшем линаглиптин и глимиперид (активный контроль), в двух группах показана сопоставимая безопасность в отношении ССИ [277].

##### 7.1.2.2.2. АрГПП-1

В семи исследованиях, изучавших ССИ, оценивалось влияние арГПП-1 на развитие ССС у пациентов с СД2 и высоким ССР. В исследовании ELIXA (the Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) ликсисенатид в дозе 10 или 20 мкг 1 раз/сут. показал не меньшую эффективность/безопасность, по сравнению с плацебо, но не повлиял значимо на четырехкомпонентную точку MACE (трехкомпонентная точка MACE плюс госпитализация вследствие нестабильной стенокардии) у пациентов с СД, перенесших ОКС [297]. В исследовании EXSCCEL (the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), включавшем популяцию пациентов с СД, из которых у 73% в анамнезе имели место перенесенные ССС, эксенатид в дозе 2 мг 1 раз/нед. продемонстрировал не меньшую эффективность/безопасность по сравнению с плацебо и незначимое 14-процентное снижение первичной трехкомпонентной точки MACE [158]. Анализ по назначенному лечению показал значимое снижение общей смертности на 14% ( $p=0,016$ ) в группе эксенатида, однако данные результат может рассматриваться лишь как предварительный, учитывая иерархическую ценность статистического анализа. Однако в подгруппе пациентов с известными ССЗ, леченных эксенатидом, показано 10-процентное снижение относительного риска достижения MACE (ОР 0,90, 95% ДИ 0,816-0,999, номинальный  $p=0,047$ ).

В исследовании LEADER 9340 пациентов с СД и высоким ССР (у 81% имели место ССЗ) были рандомизированы в группу лираглутида 0,6-1,8 мг 1 раз/сут. vs плацебо в дополнение к другим сахароснижающим препаратам. Все пациенты характеризовались длительным анамнезом СД и наличием хорошо контролируемых факторов ССР. Через 3,1 года наблюде-

Таблица 10

Характеристики пациентов в исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов<sup>a</sup>

Исследование	ИНГЛТ-2		арГПП-1		идПП-4				CAROLINA [277]							
	EMPA-REG OUTCOME [306]	SANVAS [309]	DECLARE-TIMI 58 [311]	CREDESCENCE [313]	ELIXA [297]	LEADER [176]	SUSTAIN-6 [299]	EXSCEL [158]		Harmony Outcomes [301]	REWIND [303]	PIONEER 6 [300]	SAVOR-TIMI 53 [291]	EXAMINE [292]	TECOS [293]	CARMELINA [294]
Исходно	Эмпаглифлозин vs плацебо	Канаглифлозин vs плацебо	Канаглифлозин vs плацебо	Ликсисенатид vs плацебо	Лираглутид vs плацебо	Семаглутид vs плацебо	Эксенатид vs плацебо	Албиглутид vs плацебо	Дулаглутид vs плацебо	Пероральный семаглутид vs плацебо	Саксаглутид vs плацебо	Алоглиптин vs плацебо	Ситаглиптин vs плацебо	Лианаглиптин vs плацебо	Лианаглиптин vs глимиперид	
n	7020	10142	17160	4401	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3182	16492	5400	14671	6979	6033
Возраст (годы)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	65	61	66	65	64
СД (годы)	57% >10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,8	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9	10	7,2	9,4	14,7	6,2
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3	31	29	30	31,3	30,1
Инсулин (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46	60	24	61	41	30	23	58	0
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
Предшествующие ССЗ (%)	99	65	40	50,4	100	~81	~83	73	100	31	35	78	100	100	57	42
Критерия включения по уровню ССР	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	ССЗ или по крайней мере 1 фактор ССР	ХБП	ОКС <180 дней	Возраст ≥50 лет и ССЗ <sup>3</sup> или ХБП, и по крайней мере 1 фактор ССР	Возраст ≥60 лет	ИБС, ССЗ или ППА 27%, без предшествующих ССС	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	Возраст ≥50 лет и ССЗ или факторы ССР	Возраст ≥50 лет и ССЗ, или ХБП, или возраст ≥60 лет и факторы ССР	Возраст ≥40 лет и ССЗ (ИБС, ССЗ или ППА) или возраст ≥55 лет и по крайней мере 1 фактор ССР	ОКС дней <90	ИБС, ССЗ или ППА	ССЗ и/или ХБП	ССЗ или наличие данных за поражение органов-мишеней сосудистого генеза, или возраст ≥70 лет или по крайней мере 2 фактора ССР
АГ (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90	86	93	94	81	83	86	95	90
Длительность наблюдения (годы)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

Срок наблюдения представлен в виде медианы в годах.

**Примечание:** <sup>a</sup> — модифицировано после [318], <sup>b</sup> — ССЗ в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 включали пациентов с ИБС, ССЗ, поражением периферических артерий и СН.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, идПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ОКС — острый коронарный синдром, ППА — поражение периферических артерий, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХБП — хроническая болезнь почек >3 стадии, CANVAS — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, CARMELINA — Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, CAROLINA — Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes, CREDESCENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial, DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 trial, ELIXA — Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, EMPA-REG OUTCOME — Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose, EXAMINE — Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care, EXSCEL — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, Harmony Outcomes — Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, LEADER — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, PIONEER 6 — A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes, REMIND — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes, SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53, SUSTAIN-6 — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, TECOS — Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

ния в группе лираглутида зарегистрировано значительное 13-процентное снижение риска достижения первичной трехкомпонентной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). Кроме того, в группе лираглутида отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 22 и 15%, соответственно, и незначимое, но оцениваемое количественно снижение частоты нефатальных ИМ и нефатальных инсультов [176]. Исходно запланированный вторичный анализ данных показал более низкую частоту развития и прогрессирования ХБП в группе лираглутида, по сравнению с плацебо [298]. В исследовании III фазы (до одобрения препарата) SUSTAIN-6 (The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) меньшая выборка из 3297 пациентов с СД и высоким ССР (у 73% выявлены ССЗ) была рандомизирована в группу лечения семаглутидом в дозе 0,5-1,0 мг 1 раз/нед. или в группу плацебо. Через 2,1 года в группе семаглутида отмечено значительное снижение частоты достижения трехкомпонентной точки MACE на 26%, что преимущественно обусловлено снижением частоты нефатальных инсультов на 39%. Кроме того, применение семаглутида сопровождалось незначимым снижением числа нефатальных ИМ. Лечение семаглутидом также было ассоциировано со снижением частоты достижения вторичной конечной точки — новых случаев или ухудшения течения нефропатии [299]. В исследовании PIONEER-6 (The Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6 trial), относящемся к исследованиям III фазы, оценивающим ССИ, до одобрения препарата к применению в клинической практике, сравнивали эффективность семаглутида при пероральном приеме 1 раз/сут. (целевая доза 14 мг) и плацебо в отношении ССИ у пациентов с СД2 и высоким ССР. При среднем периоде наблюдения 16 мес. подтверждена не меньшая сердечно-сосудистая эффективность/безопасность перорального приема семаглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,79,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе семаглутида был значительно ниже частота летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин (15 (0,9%) в группе перорального приема семаглутида vs 30 (1,9%) в группе плацебо, ОР 0,49,  $p = 0,03$ ) и риск общей смертности (23 (1,4%) событий в группе семаглутида vs 45 (2,8%) случаев в группе плацебо, ОР 0,51,  $p = 0,008$ ) [300]. Однако, хоть и невысокое в абсолютных значениях, но значительное повышение офтальмологических осложнений течения ретинопатии, включая кровоизлияние в стекловидное тело, слепота, необходимость введения препаратов в стекловидное тело или фотокоагуляции, требуют дальнейшего изучения. В исследовании Harmony Outcomes (the Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD) изуча-

лись эффекты уже более не выпускаемого арГПП-1 албиглутида, который показал 22-процентное снижение частоты достижения трехкомпонентной точки MACE, по сравнению с плацебо у пациентов с СД и симптомными ССЗ. Кроме того, в группе албиглутида отмечалось существенное снижение частоты ИМ на 25% [301]. Недавно опубликованный метаанализ 5 из этих исследований дает основание сделать вывод о том, что арГПП-3 уменьшают риск достижения трехкомпонентной точки MACE на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,84-0,94,  $p < 0,001$ ) [302]. В исследование REWIND (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) включено 9901 пациент с СД2 с уже перенесенным ССС или факторами ССР и оценивалось влияние на трехкомпонентную точку MACE подкожного введения дулаглутида (1,5 мг 1 раз/нед.) vs плацебо. В течение проспективного наблюдения, медиана которого составила 5,4 года, первичная композитная точка зарегистрирована у 594 (12,0%) пациентов в группе дулаглутида и у 663 (13,4%) участников группы плацебо (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79-0,99,  $p = 0,026$ ) [303].

Хотя механизмы действия арГПП-1, через которые опосредовано их влияние на ССИ, неизвестны, возможно, их благоприятное действие обусловлено и их длительным периодом полувыведения. Кроме того, арГПП-1 оказывают благоприятное действие на несколько сердечно-сосудистых показателей, в частности, при их применении отмечается небольшое снижение АД и массы тела, зарегистрировано прямое влияние на сосуды и сердце [304]. Постепенное расхождение кривых выживаемости в исследованиях позволяет сделать вывод о том, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты этих препаратов обусловлены снижением риска развития событий, связанных с атеросклеротическим поражением.

#### 7.1.2.3. ИНГЛТ-2

Опубликованы результаты 4 исследований, оценивавших ССИ, в которых изучались иНГЛТ-2: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose), CANVAS PROGRAM (the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Program), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction) и CREDENCE (the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation). В исследовании EMPA-REG OUTCOME 7020 пациентов с длительным анамнезом СД (у 57%  $> 10$  лет) и ССЗ были рандомизированы в группу эмпаглифлозина 10 или 25 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо. Пациенты находились под наблюдением в среднем 3,1 года [305]. Проводили коррекцию ФР (средний уровень АД 135/77 мм рт.ст. и средний уровень ХС ЛНП 2,2 ммоль/л). Эмпаглифлозин,

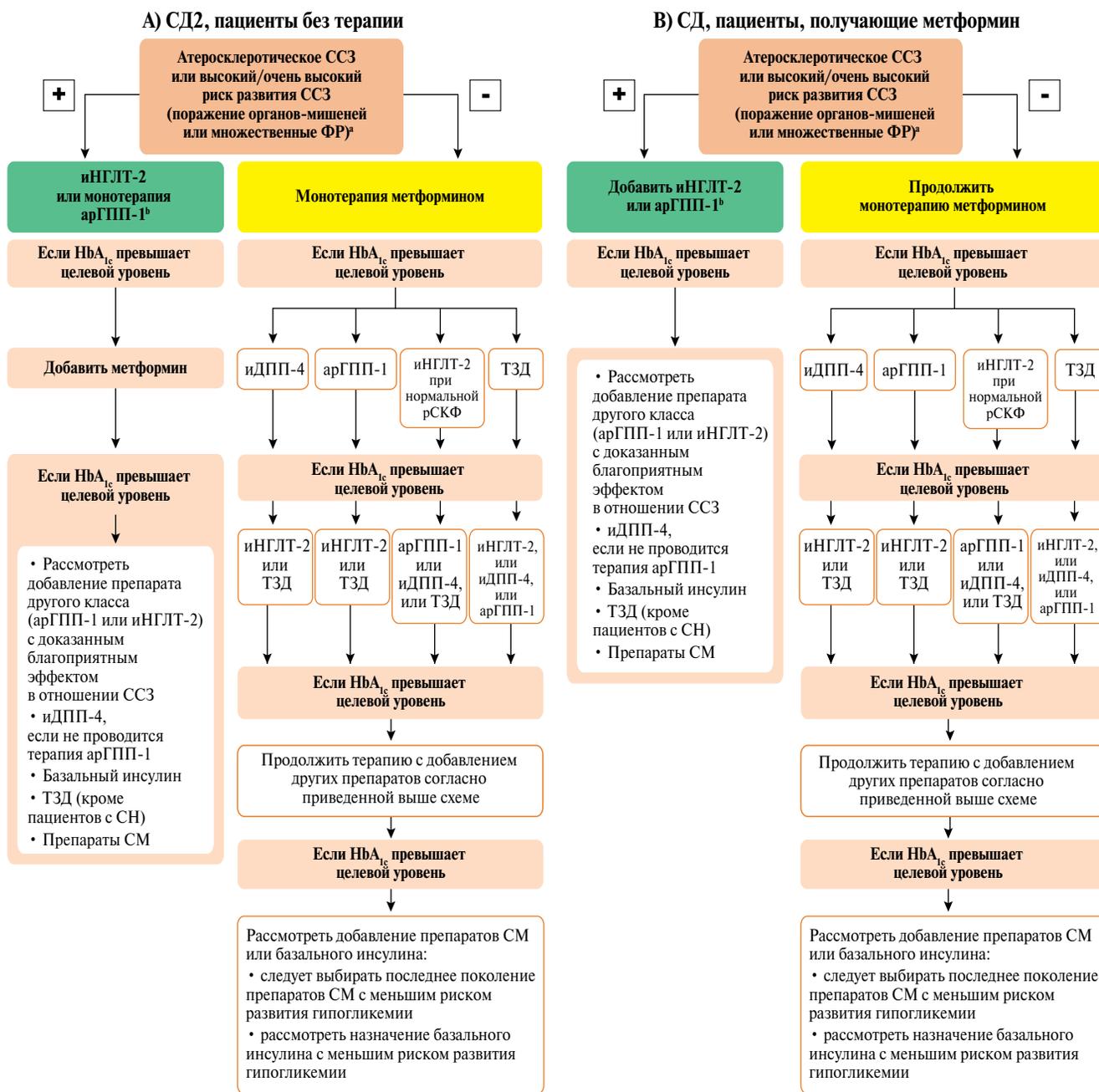
по сравнению с плацебо, приводил к значимому 14-процентному снижению риска развития трехкомпонентной конечной точки MACE (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта). Этот эффект был преимущественно обусловлен высокозначимым снижением сердечно-сосудистой смерти на 38% ( $p < 0,0001$ ), при этом расхождение кривых достижения комбинированной конечной точки в группах эмпаглифлозина и плацебо отмечено рано — на 2-м мес. наблюдения. Зарегистрировано незначимое снижение частоты нефатальных ИМ на 13% ( $p = 0,30$ ) и незначимое увеличение риска нефатального инсульта на 24% [306]. По результатам вторичного анализа, применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением частоты госпитализаций вследствие СН на 35% ( $p < 0,002$ ), с расхождением групп эмпаглифлозина и плацебо практически сразу после начала лечения, что дает основание предположить раннее влияние на риск развития СН. Эмпаглифлозин также приводил к высокозначимому снижению показателя общей смертности на 32% ( $p < 0,0001$ ). Это означает, что для предотвращения одного летального исхода данным препаратом необходимо пролечить 39 пациентов в течение 3 лет. Во всех подгруппах наблюдались сходные данные. Дополнительные анализы данных исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что преимущества в отношении ССИ наблюдались у пациентов с СН и без СН исходно, при этом пациенты без СН составили ~10% [307].

В программе CANVAS, объединившей данные двух РКИ (CANVAS и CANVAS-R), в которых 10142 пациента с СД и высоким ССР рандомизированы в группу канаглифлозина 100-300 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо [308]. Через 3,1 года наблюдения в группе канаглифлозина был значительно ниже риск достижения трехкомпонентной конечной точки MACE на 14% ( $p = 0,02$ ). Однако не выявлено значимого влияния на сердечно-сосудистую или общую смертность [309]. Как и в исследовании EMPA-REG OUTCOME, в группе канаглифлозина была существенно более низкая частота госпитализаций вследствие СН. Однако применение канаглифлозина было сопряжено с необъяснимым увеличением частоты возникновения переломов нижних конечностей и ампутаций (хотя показатели были низкими), что не было подтверждено в недавно проведенном крупном когортном исследовании [310].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивались эффекты применения 10 мг дапаглифлозина 1 раз/сут. vs плацебо у 17160 пациентов с СД и ССЗ или множественными факторами ССР, среди них у 10186 без атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы [311]. Спустя в среднем 4,2 года наблюдения в группе дапаглифлозина были достигнуты предопределенные критерии не меньшей эффективно-

сти/безопасности в отношении комбинированной трехкомпонентной конечной точки MACE, по сравнению с плацебо. По результатам двух первичных анализов эффективности дапаглифлозина не приводил к снижению риска развития MACE, но в группе дапаглифлозина отмечена меньшая частота достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН (4,9 vs 5,8%, ОР 0,83, 95% ДИ 0,73-0,95,  $p = 0,005$ ). Это обусловлено преимущественно меньшей частотой госпитализаций вследствие СН (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61-0,88), но не различиями в частоте летальных ССИ между группами (ОР 0,98, 95% ДИ 0,82-1,17). Преимущество дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН было сопоставимо в подгруппах пациентов с ССЗ и лиц только с множественными ФР. Метаанализ, объединивший данные трех исследований, позволяет сделать вывод о стойком благоприятном эффекте препарата в отношении снижения комбинированной конечной точки, включающей госпитализации по поводу СН или фатальные ССИ, а также прогрессирование патологии почек независимо от наличия атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы или анамнеза СН. В то же время снижение частоты достижения MACE было зарегистрировано только в подгруппе пациентов с известными ССЗ [312]. В исследовании CREDENCE [313] 4401 пациент с СД2 и ХБП с альбуминурией (рСКФ от 30 до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был рандомизирован в группу канаглифлозина или плацебо. Согласно результатам, при лечении канаглифлозином продемонстрировано относительное снижение частоты первичных почечных исходов на 30% при средней длительности наблюдения 2,6 года. Дополнительно в группе пациентов очень высокого ССР канаглифлозин приводил к значимому снижению риска развития предварительно заданных вторичных ССИ трехкомпонентной конечной точки MACE (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67-0,95,  $p = 0,01$ ) и госпитализаций вследствие СН (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47-0,80,  $p < 0,001$ ), по сравнению с плацебо (см. раздел 11) [313].

Преимущества применения иНГЛТ-2 по большей части не связаны с выраженностью гипогликемического действия и отмечаются слишком рано, чтобы можно было объяснить их снижением массы тела. Быстрое расхождение кривых достижения конечных точек (снижение риска госпитализаций вследствие СН) в группах плацебо и активного лечения в 4 исследованиях свидетельствует о том, что наблюдаемые благоприятные эффекты могут быть следствием снижения риска развития событий, ассоциированных с СН. В частности, это могут быть влияния на гемодинамические параметры, например, снижение объема плазмы крови, прямое влияние на функцию и метаболизм сердца или другие сердечно-сосудистые эффекты [314-317].



**Рис. 3.** Алгоритм лечения пациентов с СД2 и атеросклеротическое ССЗ или высоким/очень высоким риском развития ССЗ. (А) Алгоритм лечения пациентов, не получающих терапию, и (В) алгоритм лечения пациентов с СД, получающих метформин.

**Примечание:** <sup>а</sup> — см. таблицу 7, <sup>б</sup> — используйте препараты с доказанным благоприятным эффектом в отношении ССЗ.

**Сокращения:** арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфонил-мочевина, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТЗД — тиазолидиндионы, ФР — факторы риска, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

### 7.1.2.3. Последствия исследований, оценивающих ССИ

Впервые в истории изучения СД в нескольких исследованиях, оценивающих ССИ, получены результаты, свидетельствующие о благоприятном влиянии сахароснижающих препаратов на ССИ у пациентов с ССЗ или с очень высоким/высоким ССР. Результаты, полученные в этих исследованиях при приме-

нении и арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6), и иНГЛТ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE), свидетельствуют в пользу применения этих препаратов у пациентов с СД 2 и ССЗ или очень высоким/высоким ССР, например, у лиц с поражением органов-мишеней или несколькими

ФР развития ССЗ (см. табл. 7), независимо от того, получают ли они метформин или ранее не получали сахароснижающую терапию. Дополнительно, учитываемая преимущества в отношении влияния на смертность, наблюдаемые в исследованиях LEADER и EMPA-REG Outcome, лираглутид рекомендован пациентам с ССЗ или очень высоким/высоким риском развития ССЗ с целью снижения риска летальных исходов, и эмпаглифлозин рекомендован пациентам с ССЗ для снижения риска летальных исходов. В пользу рекомендации о применении эмпаглифлозина говорят данные недавно проведенного метаанализа, в котором показана высокая гетерогенность между данными по снижению смертности в исследованиях, оценивающих ССИ [312]. Представляется, что благоприятные эффекты арГПП-1 преимущественно связаны со снижением риска развития событий, ассоциированных с атеросклерозом, в то время как иНГЛТ-2 уменьшают частоту развития конечных точек, связанных с СН. Таким образом, иНГЛТ-2 потенциально обладают большим преиму-

ществом у пациентов с высоким риском развития СН. Согласно данным исследования UKPDS, у пациентов с впервые выявленным СД2 без ССЗ и умеренным ССР метформин обладает преимуществом для первичной профилактики. Несмотря на то, что свидетельства в пользу монотерапии метформином в исследовании UKPDS не обладают такой силой, как данные по новым препаратам, изучавшимся в недавно проведенных исследованиях по оценке ССИ, их подтверждают многочисленные наблюдения из повседневной клинической практики. В недавно проведенных исследованиях по оценке ССИ большинство пациентов принимали метформин до включения в исследование и одновременно с новыми изучаемыми препаратами. Однако, ввиду того что метформин получали пациенты и контрольной, и активной групп, наблюдаемые благоприятные эффекты нельзя объяснить влиянием метформина. В связи с этим выбор препарата для снижения риска развития ССС у пациентов с СД2 должен основываться на наличии ССЗ и ССР (рис. 3).

### Рекомендации по сахароснижающей терапии при СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>иНГЛТ-2</b>		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и очень высоким/высоким ССР <sup>c</sup> рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина [306, 308, 309, 311].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ рекомендовано назначение эмпаглифлозина с целью снижения риска летальных исходов [306].	I	B
<b>арГПП-1</b>		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР <sup>c</sup> рекомендовано назначение лираглутида, семаглутида или дулаглутида [176, 299-300, 302-303].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР <sup>c</sup> рекомендовано назначение лираглутида с целью снижения риска летальных исходов [176].	I	B
<b>Бигуаниды</b>		
У пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным ССР следует рассмотреть назначение метформина [146, 149].	IIa	C
<b>Инсулин</b>		
У пациентов с ОКС и выраженной гипергликемией (>10 ммоль/л или >180 мг/дл) следует рассмотреть применение инсулинотерапии для контроля гликемии с достижением целевых значений в зависимости от сопутствующих заболеваний [260-262].	IIa	C
<b>Тиазолидиндионы</b>		
Тиазолидиндионы не рекомендованы у пациентов с СН.	III	A
<b>Ингибиторы ДПП-4</b>		
Саксаглиптин не рекомендован у пациентов с СД2 и высоким риском развития СН [291].	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — определения см. в таблице 4.

**Сокращения:** арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ДПП-4 — дипептидил-пептидаза 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события.

### 7.1.3. Специфическая сердечно-сосудистая терапия

#### 7.1.3.1. ББ

При ХКС ББ эффективны в отношении снижения стенокардии напряжения и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда при улучшении переносимости физических нагрузок [254]. Данные о благоприятном влиянии ББ на прогноз вызывают сомнения и не были подтверждены при проведении анализа методом псевдо-

рандомизации пациентов, включенных в наблюдательные исследования [320]. Результаты проспективного обсервационного исследования, а также *post hoc* анализ исследования ACCORD поставили под сомнение длительное применение ББ пациентами с СД ввиду предположения об увеличении общей смертности среди пациентов с СД, получающих ББ [321, 322]. Необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

Однако после перенесенного ИМ у пациентов с СН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40% применение ББ сопровождается благоприятными эффектами, как отражено в разделе 8.4.2 [252, 323]. Карведилол и небиволол могут быть предпочтительными препаратами ввиду их способности улучшать чувствительность к инсулину и отсутствия отрицательного влияния на контроль гликемии [324, 325].

#### 7.1.3.2. Блокаторы РААС

На основании данных систематического обзора имеющихся РКИ всем пациентам с ХКС или ОКС и систолической дисфункцией ЛЖ рекомендовано назначение иАПФ с целью профилактики серьезных ССС и СН [326]. Пациентам с непереносимостью иАПФ показано назначение БРА. Наконец, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) рекомендованы при наличии систолической дисфункции ЛЖ или СН после перенесенного ИМ [252, 327].

#### 7.1.3.3. Гиполипидемические препараты

Подробное описание гиполипидемических препаратов приведено в разделе 6.4.1.

#### 7.1.3.4. Нитраты и блокаторы кальциевых каналов

Нитраты (предпочтительнее короткодействующие) и блокаторы кальциевых каналов показаны для облегчения симптомов стенокардии [255], и часто используются при наличии противопоказаний к назначению ББ или их непереносимости, или в дополнение к ББ при сохранении симптомов, однако они не приносят дополнительную пользу в отношении прогноза [255].

#### 7.1.3.5. Другие антиангинальные препараты

Ранолазин является селективным ингибитором позднего тока натрия, эффективным для лечения стенокардии [255]. При добавлении к одному антиангинальному препарату и более ранолазин способствует снижению числа ишемических эпизодов и потребности в нитратах, по сравнению с плацебо [328]. Ранолазин также обладает метаболическими эффектами и может способствовать снижению уровня  $\text{HbA}_{1c}$  у пациентов с СД [329]. Триметазидин является противоишемическим препаратом, модулятором метаболизма, который улучшает контроль гликемии и функцию миокарда у пациентов с СД [330, 331], а также ишемию миокарда на фоне физических нагрузок у пациентов с ХКС [332, 333]. В 2012г Европейское агентство по лекарственным средствам провело обзор данных по триметазидину, он противопоказан при болезни Паркинсона и двигательных нарушениях [334]. Ивабрадин подавляет ток  $I_r$ , являющийся первичным модулятором спонтанной диастолической деполяризации синусового узла, что приводит к урежению частоты сердечных сокраще-

ний и антиангинальному эффекту. Эти препараты следует рассматривать как терапию второй линии [255, 335].

#### 7.1.3.6. Антитромбоцитарные и антитромботические препараты

В настоящее время нет данных в пользу различий в подходах к назначению антитромбоцитарных препаратов при ОКС и ХКС у пациентов с СД и без СД (см. также раздел 6.5) [72, 252, 253, 336].

##### 7.1.3.6.1. Аспирин

Для вторичной профилактики пациентам с СД по-прежнему рекомендовано применение низкодозового (75-160 мг) аспирина в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (см. раздел 7.1.3.6.2 ниже) [72].

##### 7.1.3.6.2. Блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub>

Клопидогрел является альтернативным препаратом для пациентов с непереносимостью аспирина, а также применяется в комбинации с аспирином в низкой дозе в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) (клопидогрел 75 мг 1 раз/сут., аспирин 75-160 мг 1 раз/сут.) у пациентов с ОКС и с перенесенными ЧКВ, согласно имеющимся данным, описанным в Рекомендациях 2013г [72]. По результатам *post hoc* анализа данных исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) было высказано предположение, что добавление клопидогрела к аспирину может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД и микроальбуминурией ( $\geq 30$  мкг/мл) [337]. У пациентов с ОКС ДААТ, включающая прасугрел [338] или тикагрелор [339] в дополнение к низкодозовому аспирину, обладает большей эффективностью, по сравнению с ДААТ с клопидогрелом, в подгруппе лиц с СД, но эффекты сопоставимы с таковыми в когорте без СД. У пациентов с СД на фоне терапии прасугрелом, по сравнению с клопидогрелом [338], отмечена тенденция к большему снижению частоты ишемических событий при отсутствии увеличения риска больших кровотечений. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 (The Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) проводилось сравнение тикагрелора в дозе 60 или 90 мг 2 раза/сут., назначенного в дополнение к низкодозовому аспирину, vs плацебо у пациентов, перенесших ИМ за 1-3 года до отбора в исследование [340]. Снижение относительного риска достижения МАСЕ при приеме тикагрелора было сопоставимо у лиц с СД и без СД (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,99 и ОР 0,84, 95% ДИ 0,74-0,96, соответственно). Применение тикагрелора ассоциировано с увеличением риска больших кровоте-

чений, сопоставимым в обеих группах (ОР 2,56, 95% ДИ 1,52-4,33 и ОР 2,47, 95% ДИ 1,73-3,53 в группе с СД и без СД, соответственно) [340].

### 7.1.3.6.3. Новые пероральные антикоагулянты

В исследовании ATLAS-ACS\_TIMI 51 (the Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51) у пациентов с недавно перенесенным ОКС (у 32% диагностирован СД) добавление к ДААТ низкодозового блокатора активированного фактора Ха ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) приводило к значительному снижению сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта, по сравнению с плацебо (9,1 vs 10,7%; ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,97,  $p=0,02$ ) [341]. Этот эффект был ассоциирован со значительным увеличением риска большого кровотечения, не связанного с операцией АКШ (1,8 vs 0,6%), и внутричерепного кровоизлияния (0,4 vs 0,2%) в группе ривароксабана, однако различий по частоте фатальных кровотечений выявлено не было [341]. В исследовании COMPASS (The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в которое включено 27395 пациентов со стабильной ИБС, показано, что сочетание низкодозового аспирина (100 мг 1 раз/сут.) с низкодозовым ривароксабаном (2,5 мг 2 раза/сут.) превосходило монотерапию аспирином в отношении профилактики ИМ, инсульта и летальных ССИ (4,1 vs 5,4%, соответственно, ОР 0,76, 95% ДИ 0,66-0,86,  $p<0,001$ ) [342]. Более высоким оказалось число больших кровотечений, но не фатальных или внутричерепных (ОР 1,7, 95% ДИ 1,7-2,05,  $p<0,001$ ). Клиническое преимущество перевешивает в пользу комбинированной терапии (ОР 0,80, 95% ДИ 0,70-0,91,  $p<0,001$  vs монотерапии аспирином). Примерно у 38% всех пациентов, включенных в исследование COMPASS, был диагностирован СД, и соотношение польза/риск для комбинации аспирина/ривароксабан и монотерапии аспирином было сопоставимым в обеих подгруппах [343].

Важным являются данные о том, что у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) отмечается снижение риска неблагоприятных исходов со стороны нижних конечностей и больших ампутаций на 46% (см. раздел 10.2.3). Среди пациентов, включенных в исследование COMPASS стабильная ИБС (ХКС) была диагностирована у 24824 участников.

### 7.1.3.6.4. Другие антикоагулянтные стратегии

У пациентов с ОКС, которым планируется выполнение ЧКВ, применялись различные стратегии дезагрегантной и антитромботической терапии. Среди них применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, нефракционированного гепарина и бивалирудина. Показания к назначению этих

препаратов обсуждаются в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЕОК/Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ЕАКТХ) 2018г [344].

### Рекомендации по лечению пациентов с СД и ОКС/ХКС

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
При СД и ИБС показано назначение иАПФ или БРА с целью снижения риска развития ССС [326, 345-347].	I	A
При СД и ИБС рекомендована терапия статинами с целью снижения риска развития ССС [211, 348].	I	A
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе 75-160 мг/сут. рекомендован с целью вторичной профилактики при СД [349].	I	A
У пациентов с СД и ОКС, а также у больных, перенесших ЧКВ или АКШ, рекомендовано применение блокатора рецепторов P2Y <sub>12</sub> , тикагрелора или прасугрела в течение 1 года в комбинации с аспирином [350, 351].	I	A
У пациентов, получающих ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами, имеющих высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, показан одновременный прием ингибиторов протонной помпы [253, 336, 352].	I	A
При непереносимости аспирина рекомендовано применение клопидогрела как альтернативного антитромбоцитарного препарата [353].	I	B
У пациентов с СД, хорошей переносимостью ДААТ без больших кровотечений целесообразно рассмотреть продление ДААТ >12 мес. <sup>c</sup> , до 3 лет [341, 342, 354-356].	IIa	A
У пациентов без высокого риска кровотечений целесообразно рассмотреть добавление второго антитромботического препарата в дополнение к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики <sup>d</sup> [341, 342, 354-356].	IIa	A
У пациентов с СД и ИБС можно рассмотреть назначение бета-блокаторов [320-322].	IIb	B

Рекомендации по целевым уровням глюкозы приведены в разделе 6.2.1. Рекомендации по сахароснижающим препаратам при СД приведены в разделе 7.1.2.

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — клопидогрел в полной дозе или тикагрелор в сниженной дозу (60 мг 2 раза/сут.), <sup>d</sup> — высокий риск кровотечений определяется в случаях наличия анамнеза интракраниального кровоизлияния или ишемического инсульта, анамнеза другой интракраниальной патологии, недавно произошедшего желудочно-кишечного кровотечения или анемии вследствие возможной кровопотери, других желудочно-кишечных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, печеночной недостаточности, геморрагических высыпаний или коагулопатии, старческого возраста или признаков старческой астении, почечной недостаточности, требующей проведения диализа или  $rСКФ <15 \text{ мл/мин}^*1,73 \text{ м}^2$ .

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром,  $rСКФ$  — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССС — сердечно-сосудистые события, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## 7.2. Реваскуляризация

Анатомические особенности атеросклеротического поражения при ИБС у пациентов с СД влияют на про-

гноз и эффективность реваскуляризации. По результатам анализа ангиографий, у пациентов с СД чаще выявляется атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или многососудистое поражение и диффузные изменения КА с частым вовлечением мелких сосудов [357]. Кроме того, при СД часто выявляются сопутствующие заболевания, такие как ХБП, цереброваскулярная болезнь и ЗАНК, которые оказывают негативное влияние на исходы реваскуляризации миокарда. Показания к реваскуляризации миокарда, с точки зрения симптомов и прогноза, одинаковы для пациентов с СД и без СД и суммированы в Рекомендациях ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344]. В исследовании VARI 2D пациенты с СД и стабильной ИБС были рандомизированы в группу только оптимальной медикаментозной терапии или в группу, в которой проводились и реваскуляризация (или ЧКВ, ли АКШ), и оптимальное медикаментозное лечение [358]. Спустя 5 лет в группах не выявлено значимых различий по частоте достижения комбинированной конечной точки — летальных исходов, ИМ или инсульта. Как и у пациентов без СД, при СД зарегистрирован негативный эффект неполной реваскуляризации [359]. Только в одном РКИ (включившем 1212 пациентов) у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  оценивали эффективность реваскуляризации (АКШ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией против только оптимальной медикаментозной терапии. Было зарегистрировано значительное улучшение выживаемости у пациентов, которым выполнена реваскуляризация миокарда, при средней продолжительности наблюдения 9,8 года [360]. В группе пациентов с СД зарегистрированы аналогичные данные, но различия не достигали статистической значимости. Сходные результаты показаны для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST: согласно метаанализу 9 РКИ, объединившему данные 9904 пациентов с СД и без СД, ранняя инвазивная стратегия, по сравнению с консервативным лечением, обладала преимуществом в отношении риска развития летальных исходов, нефатального ИМ или госпитализаций по поводу ОКС [361]. Тем не менее, ввиду исходно более высокого риска, у пациентов с СД более выражено снижение абсолютного риска. На основании данных недавно проведенного метаанализа индивидуальных данных пациентов ( $n=5324$ ) можно сделать вывод, что при средней длительности наблюдения 6 мес. ранняя инвазивная стратегия, по сравнению с отсроченной инвазивной стратегией, ассоциирована со снижением летальности у пациентов с СД (ОР 0,67, 95% ДИ 0,45-0,99) при отсутствии снижения риска развития повторного ИМ [362].

### 7.2.1. ЧКВ против АКШ

Пациенты с СД должны рассматриваться как отдельная группа пациентов, для которой выбор стратегии реваскуляризации миокарда при наличии мно-

гососудистого поражения является жизненно важным.

В трех РКИ проводилось сравнение двух подходов к реваскуляризации миокарда у пациентов с СД, преимущественно с многососудистым поражением КА с применением стентов первого поколения с лекарственным покрытием (СЛП), но одно из этих исследований было прекращено досрочно и не обладало достаточной статистической мощностью [363]. В исследовании CARDia (the Coronary Artery Revascularization in Diabetes) 510 пациентов с многососудистым или сложным однососудистым поражением КА были рандомизированы в группу выполнения АКШ или ЧКВ с имплантацией стента без лекарственного покрытия (МСт) или СЛП первого поколения [364]. Не выявлено межгрупповых различий по достижению первичной конечной точки через 1 год — летальных исходов, ИМ или инсульта, но исследование также не обладало достаточной статистической мощностью. Повторная реваскуляризация чаще выполнялась в группе ЧКВ ( $p<0,001$ ). В исследовании FREEDOM (The Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) 1900 пациентов с многососудистым поражением КА, но без стенозов ствола ЛКА, были рандомизированы в группу селективной АКШ или ЧКВ с имплантацией СЛП первого поколения [365]. Через 5 лет частота достижения первичной конечной точки — общей смертности, нефатального ИМ или инсульта — составила 26,6% в группе ЧКВ и 18,7% в группе АКШ ( $p=0,005$ ). Частота возникновения летальных исходов (16,3 vs 10,9%,  $p=0,049$ ) и ИМ (13,9 vs 6,0%,  $p<0,001$ ) была выше в группе ЧКВ, хотя частота возникновения инсультов была ниже (2,4 vs 5,2%,  $p=0,03$ ). Хотя у пациентов, получающих инсулинотерапию, частота событий была выше, по первичной точке не выявлено значимого взаимодействия между статусом по инсулинотерапии и эффектами лечения [366]. Кроме того, не установлено взаимодействия между эффектом лечения и степенью сложности поражения КА, оцениваемой по шкале SYNTAX (the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery).

В исследовании SYNTAX, в подгруппе пациентов с СД ( $n=452$ ), которым выполнялось ЧКВ с имплантацией СЛП первого поколения или АКШ, не зарегистрировано различий по достижению комбинированной конечной точки — летальных исходов, инсульта или ИМ — через 5 лет. Однако через 5 лет в группе ЧКВ частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений (МАССЕ) (46,5% vs 29,0% в группе ЧКВ и в группе АКШ, соответственно,  $p<0,001$ ), а также необходимость проведения повторной реваскуляризации (ОР 2,75,  $p<0,001$ ) были выше [367].

В целом, согласно данным метаанализа, включившего 3052 пациентов с СД, рандомизированных

в группу ЧКВ с имплантацией преимущественно СЛП первого поколения или в группу АКШ, риск развития летального исхода или ИМ выше в группе ЧКВ (относительный риск 1,51,  $p=0,01$ ), в то время как риск развития инсульта оказался ниже (относительный риск 0,59,  $p=0,01$ ) [368]. Анализ чувствительности подтвердил превосходство АКШ над ЧКВ в отношении достижения точек MACE, особенно в группе сложного поражения КА (высокий индекс SYNTAX). Согласно последнему метаанализу 11 РКИ, объединившему данные 11518 пациентов, включенных или в группу ЧКВ с имплантацией МСт или СЛП или АКШ, 5-летняя смертность от всех причин составила 11,2% в группе ЧКВ и 9,2% в группе АКШ (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06-1,37,  $p=0,0038$ ) [369]. Среди пациентов с СД (38% когорты) соответствующие показатели составили 15,7 и 10,1 (ОР 1,44, 95% ДИ 1,20-1,74,  $p=0,0001$ ), при этом в подгруппе пациентов без СД различий не наблюдалось ( $P_{\text{взаимодействия}}=0,0077$ ). Эти данные свидетельствуют о преимуществе выполнения АКШ, а не ЧКВ у пациентов с СД.

В отношении эффективности СЛП новых поколений проведен метаанализ РКИ, включивший 8095 пациентов с СД. Показано значимое снижение в частоте ИМ, тромбоза стента и MACE у пациентов, которым имплантированы СЛП с эверолимусом нового поколения, по сравнению с теми, кому имплантированы СЛП первого поколения [370]. Однако в подгруппе пациентов с СД ( $n=363$ ) в исследовании BEST (the Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) через 2 года частота достижения первичной конечной точки — летального исхода, ИМ или реваскуляризации целевой КА оказалась существенно выше в группе ЧКВ, по сравнению с АКШ (19,2 vs 9,1%,  $p=0,007$ ) [371]. Наконец, среди 505 пациентов с СД в исследовании EXCEL (the Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) через 3 года после вмешательства частота достижения первичной конечной точки — летальных исходов, ИМ или инсульта — составила 21,2% в группе ЧКВ и 19,4% в группе АКШ (ОР 1,04, 95% ДИ 0,70-1,55) [372]. Непонятно, позволяют ли СЛП нового поколения, по крайней мере частично, улучшить прогноз пациентов с СД и многососудистым поражением и приблизить показатели к наблюдаемым в группе АКШ. Также неясно, окажутся ли снова незначимыми различия в группах ЧКВ и АКШ при поражении ствола ЛКА по результатам продленного проспективного наблюдения в исследовании EXCEL. Очень ограниченный объем данных касается сравнения ЧКВ и АКШ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. По результатам регистра, включившего 2947 пациентов с СД и стабилизацией ОКС,

провели сравнение результатов выполнения АКШ и ЧКВ с имплантацией СЛП [373]. В качестве первичной комбинированной конечной точки оценивали летальность, ИМ и нефатальный инсульт. АКШ продемонстрировало значимое превосходство над ЧКВ после 30 дней наблюдения (ОР 0,49, 95% ДИ 0,34-0,71) и при наблюдении в среднем в течение 3,3 года (ОР 0,67, 95% ДИ 0,55-0,81). В недавно проведенном обсервационном исследовании оценивали исходы ЧКВ и АКШ при многососудистом поражении КА у 1738 пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ, разделенных в группы методом псевдорандомизации. Выполнение АКШ в сравнении с ЧКВ ассоциировано с существенно более низким риском достижения точки MACE и летальных исходов при средней длительности наблюдения 5,5 года [374]. Благоприятное влияние на выживаемость в группе АКШ наблюдалось как у лиц с ФВ ЛЖ 35-49%, так и у больных с ФВ <35% [360, 374, 375].

Остается предметом дискуссии вопрос о лучшей стратегии реваскуляризации миокарда и выбора материала для шунта. В пользу использования обеих внутренних грудных артерий в качестве наиболее обоснованной стратегии, имеющей максимальный благоприятный эффект, говорят больший просвет шунта при использовании внутренней грудной артерии, а также улучшение выживаемости при выборе этой артерии при шунтировании передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) [376]. Однако превосходство использования двух внутренних грудных артерий при шунтировании над стратегией вовлечения только одной внутренней грудной артерии было показано лишь в наблюдательных исследованиях и ретроспективных метаанализах [377]. В этих наблюдательных исследованиях на улучшение выживаемости при стратегии использования двух внутренних грудных артерий могли повлиять другие факторы, на связанные с просветом шунта, такие как общее состояние пациента и другие неочевидные показатели [378]. В исследовании ART (The Arterial Revascularization Trial) у 1554 пациентов проводилось сравнение стратегий использования двух внутренних грудных артерий и одной внутренней грудной артерии в сочетании с венозными шунтами, и через 10 лет не зарегистрировано значимых различий в частоте летальных исходов или комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ или инсульт [379, 380]. В качестве второго шунта предпочтение может быть отдано лучевой артерии с учетом лучшего долгосрочного сохранения ее просвета по сравнению с подкожной веной, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса [381] (см. Рекомендации ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344]).

Решение о выборе метода тактики реваскуляризации миокарда у пациентов с СД и многососудистым

поражением КА должно приниматься кардиохирургической командой специалистов (Heart Team) с учетом индивидуальных коронарных и экстракоронарных показателей пациента, а также его предпочтений. В целом имеющиеся доказательства свидетельствуют о преимуществе АКШ, по сравнению с ЧКВ, у стабильных пациентов с подходящей для обоих вариантов вмешательств анатомией КА и низкой вероятностью летального исхода в периоперационный период. Преимущество касается как снижения комбинированной конечной точки, включающей летальные исходы, ИМ или инсульт, так и снижения смертности. Однако у пациентов с СД и низким уровнем анатомической сложности КА (индекс SYNTAX  $\leq 22$ ) в группе ЧКВ и АКШ получены сходные данные по летальным исходам и комбинированной конечной точке — летальных исходов, ИМ и инсульта. Таким образом, ЧКВ может быть альтернативой АКШ у пациентов с низким уровнем анатомической сложности КА. В то же время АКШ рекомендовано при среднем и высоком уровне анатомической сложности КА (индекс SYNTAX  $> 22$ ).

### 7.2.2. Дополнительные медикаментозные препараты

Как правило, рекомендации по назначению медикаментозной терапии при проведении реваскуляризации миокарда не различаются для пациентов с СД и без СД (см. раздел 7.1.3.6 по антитромботическим препаратам и раздел 7.1.2 по сахароснижающим препаратам). В настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих в пользу отмены метформина за 24-48 ч до выполнения ангиографии или ЧКВ, поскольку риск развития лактоацидоза незначителен. У пациентов с ХБП метформин следует отменить

перед вмешательством. Целесообразно проведение тщательного мониторинга функции почек после выполнения ЧКВ у всех пациентов с исходным нарушением функции почек и у лиц, получающих метформин. При снижении функции почек на фоне лечения метформином у пациентов, которым планируется проведение коронарографии/ЧКВ, он должен быть отменен на 48 ч или до тех пор, пока функция почек не восстановится до исходного уровня.

### Рекомендации по проведению коронарной реваскуляризации у пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации (например, применение СЛП и лучевого доступа для ЧКВ; использование левой внутренней грудной артерии в качестве графта при АКШ) [344].	I	A
Рекомендовано проведение контроля почечной функции непосредственно перед ангиографией у пациентов, принимавших метформин, и временно отменять метформин при снижении почечной функции.	I	C
Пациентам с ХКС и СД следует рекомендовать оптимальную медикаментозную терапию как предпочтительную, кроме случаев неконтролируемых симптомов ишемии, значительной площади ишемии или значимого поражения ствола или проксимального поражения ЛКА [358].	IIa	B

Более подробное описание см. в Рекомендациях ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344].

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЕАКТХ — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛКА — левая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

### Рекомендации по типу реваскуляризации у пациентов с СД и стабильной ИБС, подходящей анатомией КА для обоих вмешательств и низкой ожидаемой операционной летальностью

Рекомендации в зависимости от типа ИБС (см. рис. 4)	АКШ		ЧКВ	
	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Однососудистое поражение КА</b>				
Без проксимального стеноза ЛКА	IIb	C	I	C
С проксимальным стенозом ЛКА [382-389]	I	A	I	A
<b>Двухсосудистое поражение КА</b>				
Без проксимального стеноза ЛКА	IIb	C	I	C
С проксимальным стенозом ЛКА [389-391]	I	B	I	C
<b>Трёхсосудистое поражение КА</b>				
С низкой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX <sup>c</sup> 0-22 балла) [363-365, 367-369, 371, 392-398]	I	A	IIb	A
С промежуточной или высокой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX <sup>c</sup> $> 22$ баллов) [363-365, 367-369, 371, 392-398]	I	A	III	A
<b>Ствол ЛКА</b>				
С низкой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX <sup>c</sup> 0-22 балла) [369, 397, 399-404]	I	A	I	A
С промежуточной анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX <sup>c</sup> 23-32 балла) [369, 397, 399-404]	I	A	IIa	A
С высокой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX <sup>c</sup> $\geq 33$ баллов) [369, 397, 399-404]	I	A	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — расчет баллов по шкале SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) — шкала оценки тяжести поражения коронарного русла.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Требуют дальнейшего изучения патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ИБС и ухудшения прогноза у пациентов с СД.
- Данные об эффективности вторичной профилактики у пациентов с ИБС и СД получены преимущественно в результатах анализа подгрупп исследований, включавших пациентов с СД и без СД.
- Имеется недостаточное число исследований, в которых проводилось сравнение различных стратегий антитромботической терапии у пациентов с СД и ИБС.
- Необходимо установить показатели оптимального контроля гликемии при ОКС и стабильной ИБС, а также после операций реваскуляризации миокарда.
- Необходимо выяснить механизмы снижения риска ССС при применении новых методов лечения.
- Требуется изучения роль гипогликемии развитии ССС/смертности.
- Необходимо изучение специфических профилактических мероприятий для снижения частоты нежелательных явлений после реваскуляризации, которая остается более высокой у пациентов с СД, по сравнению с больными без СД.
- Несмотря на улучшение исходов у пациентов с СД после реваскуляризации миокарда методом ЧКВ при применении СЛП новых поколений, необходимо установить, могут ли они привести к уменьшению различий по исходам, наблюдающихся в группах АКШ и ЧКВ.

**8. Сердечная недостаточность и сахарный диабет**

**Ключевые положения**

- У пациентов с предиабетом и СД отмечается повышенный риск развития СН.
- У пациентов с СД отмечается более высокий риск развития СН с низкой ФВ (СНнФВ) или сохраненной ФВ (СНсФВ), СН повышает риск развития СД.
- Сочетание СД и СН сопровождается повышением риска госпитализаций вследствие СН, а также общей и сердечно-сосудистой смертности.
- Медикаментозная терапия и лечение с использованием различных устройств в соответствии с существующими рекомендациями одинаково эффективны у пациентов с СД и без СД; т.к. почечная дисфункция и гиперкалиемия чаще встречаются при СД, рекомендована коррекция доз некоторых препаратов, назначаемых для лечения СН (например, блокаторов РААС).
- Терапия первой линии при СД в сочетании с СН должна включать метформин и иНГЛТ-2, напротив, саксаглиптин, пиоглитазон и розиглитазон не рекомендованы при СД в сочетании с СН.

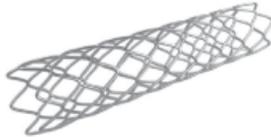
АКШ		ЧКВ	
			
Однососудистое или двухсосудистое поражение коронарных артерий, без проксимального поражения ПМЖА		Однососудистое или двухсосудистое поражение коронарных артерий, проксимальное поражение ПМЖА	
Трехсосудистое поражение коронарных артерий			
Низкая сложность		Низкая сложность	
Средняя или высокая сложность		Средняя или высокая сложность	
Поражение левой главной коронарной артерии			
Низкая сложность		Низкая сложность	
Средняя сложность		Средняя сложность	
Высокая сложность		Высокая сложность	
Класс I	Класс IIa	Класс IIa	Класс IIa
Класс IIb	Класс III	Класс III	Класс III

Рис. 4. Рекомендации по реваскуляризации коронарных артерий. Расчет индекса SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

СД является важным ФР развития СН [405-407]. В исследованиях, оценивавших эффекты сахароснижающих препаратов, СН диагностирована у 4-30% участников [292, 299, 306, 408]. У пациентов с СД часто имеет место недиагностированная СН: по данным обсервационных исследований, СН диагностируется у 28% пациентов с СД (из них ~25% СНнФВ и ~75% СНсФВ) [409]. У пациентов с СД без СН на момент включения в ~2-5 раз выше вероятность развития СН [410, 411]. Риск СН также повышен при уровне HbA<sub>1c</sub>, характерном для предиабета (≥5,5-6,4%), при этом риск развития СН выше на 20-40% [412]. СН сама по себе ассоциирована с более высокой распространенностью СД и других нарушений углеводного обмена и рассматривается как ФР развития СД, что связывают с наличием инсулинорезистентности [413-416]. Полученные данные свидетельствуют о сходной распространенности СД при СН

независимо от показателя ФВ ЛЖ (СНсФВ, СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ) и СНнФВ (см. таблицу 11 ниже)) [417-419]. Действительно, по данным исследований, при СНнФВ [345, 420, 421] и СНсФВ [422-425] у ~30-40% пациентов документировано наличие предиабета или СД. Согласно данным крупного панъвропейского регистра, СД диагностируется у ~36% амбулаторных пациентов со стабильной СН [426], в то время как среди пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, СД выявляется у ≤50% [427]. Важно отметить, что у пациентов с СН без СД риск развития СД выше [413, 428] и возрастает при нарастании тяжести СН и использовании петлевых диуретиков [428].

### 8.1. Прогностическое значение сахарного диабета при сердечной недостаточности

Существует тесная взаимосвязь между СД и неблагоприятными исходами СН, при этом наиболее сильное прогностическое значение СД в отношении исходов наблюдается у пациентов с хронической СНсФВ [421, 423, 426, 429-432]. Показатели сердечно-сосудистой смертности, включая смертность вследствие ухудшения течения СН, примерно на 50-90% выше среди пациентов с СН и СД независимо от фенотипа СН [421, 432-434]. В двух исследованиях показано, что наличие предиабета и недиагностированного СД у пациентов с СН ассоциировано с более высоким риском смерти и неблагоприятных клинических исходов [421, 431, 435]. Кроме того, у пациентов с ухудшением течения хронической СНсФВ впервые выявленный предиабет был независимо ассоциирован с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности при долгосрочном наблюдении, что обуславливает необходимость проведения скрининга для выявления предиабета в этой популяции

пациентов [436]. При острой СН наличие СД ассоциировано с увеличением риска внутрибольничной летальности [427] однолетней общей летальности [437] и повторной госпитализации вследствие СН в течение первого года наблюдения [427].

### 8.2. Механизмы развития дисфункции ЛЖ при СД

Наиболее важными причинами развития СН у пациентов с СД являются ИБС, ХБП (см. раздел 11), АГ и прямые эффекты инсулинорезистентности/гипергликемии на миокард [438]. ИБС характеризуется быстрым прогрессированием, тяжелым и бессимптомным течением, диффузным поражением миокарда и повышает риск развития ИМ и дисфункции миокарда ишемического генеза [411, 439-441]. Контроль АГ ассоциирован с более низким риском развития СН [439]. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что такие факторы, как поражение периферических артерий, длительное течение СД, старение, увеличение индекса массы тела и ХБП, также выступают в роли предикторов развития СН у пациентов с СД [411, 439-441]. В основе развития дисфункции миокарда, даже в отсутствие ИБС или АГ, могут лежать сложные патогенетические механизмы [442]. Не подтверждено существование диабетической кардиомиопатии [438, 443]. Данные, свидетельствующие о наличии диабетической кардиомиопатии, получены преимущественно в экспериментальных работах и небольших наблюдательных исследованиях [438, 444-448].

### 8.3. Фенотипы дисфункции ЛЖ при СД

Дисфункция ЛЖ у пациентов с СД может проявляться как СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ (табл. 11). Диастолическая дисфункция ЛЖ часто встречается

Таблица 11

Фенотипы дисфункции левого желудочка при СД [323]

	СНсФВ	СНпрФВ	СНнФВ
<b>Критерий 1</b>	Симптомы и/или признаки <sup>а</sup>	Симптомы и/или признаки <sup>а</sup>	Симптомы и/или признаки <sup>а</sup>
<b>Критерий 2</b>	ФВ ЛЖ ≥50%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ <40%
<b>Критерий 3</b>	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов <sup>б</sup> 2. Наличие по крайней мере одного дополнительного критерия: а) структурное повреждение сердца (например, ГЛЖ и/или ДЛП) б) диастолическая дисфункция <sup>с</sup>	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов <sup>б</sup> 2. Наличие по крайней мере одного дополнительного критерия: а) структурное повреждение сердца (например, ГЛЖ и/или ДЛП) б) диастолическая дисфункция <sup>с</sup>	Отсутствуют

**Примечание:** <sup>а</sup> — признаков может не быть на ранних стадиях у пациентов, получающих диуретики, <sup>б</sup> — повышение В-типа натрийуретического пептида (BNP) ≥35 пг/мл и/или N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ≥125 пг/мл, <sup>с</sup> — например, по данным эхокардиографии, E/e' ≥13 и среднее e' септальной и латеральной стенок <9 м/с.

**Сокращения:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЛП — дилатация левого предсердия, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, BNP — натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид.

как при предиабете, так и при клинически явном СД, и ее выраженность коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью нарушения углеводного обмена [449-453]. Сочетание СД и СНсФВ часто встречается у пожилых, лиц с АГ и у женщин с СД [454].

#### 8.4. Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете

Лечение СН включает фармакологические подходы и использование устройств, доказавшие преимущества в РКИ с включением ~30-40% пациентов с СД. Эффекты терапии у пациентов с СД аналогичны таковым при отсутствии СД, за исключением алискирена, который не рекомендован у пациентов с СД из-за риска развития серьезных нежелательных явлений [455, 456].

##### 8.4.1. РААС и ингибиторы неприлизина

ИАПФ и БРА оказывают сходные эффекты у пациентов с СНсФВ, имеющих СД, и без СД [457-462]. Лечение блокаторами РААС следует начинаться низких доз и титровать до максимально переносимых [459, 463]. Получены данные о благоприятном эффекте иАПФ и БРА в отношении профилактики СД [464]. АМР снижают риск летальных исходов и госпитализаций по поводу СН при СНсФВ [465, 466]. Поскольку блокаторы РААС увеличивают риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии у пациентов с СД, рекомендовано регулярно контролировать уровень креатинина и калия в крови [467-470]. Показано, что блокаторы РААС в сочетании с ингибиторами неприлизина сакубитрил/валсартан обладают превосходством над эналаприлом в отношении снижения риска летальных ССИ и госпитализаций вследствие СН у пациентов с СНсФВ. Однако эти эффекты были менее выражены у пациентов с исходно диагностированным СД [421]. Преимущества применения сакубитрила/валсартана, по сравнению с эналаприлом, наблюдалось во всех группах независимо от исходного уровня  $HbA_{1c}$  [421, 471]. Применение сакубитрила/валсартана, по сравнению с лечением эналаприлом, также приводило к более значимому снижению уровня  $HbA_{1c}$  и сопровождалось меньшей частотой перехода на инсулинотерапию у пациентов с СД при 3-летнем наблюдении [472].

##### 8.4.2. Бета-блокаторы

ББ эффективны в отношении снижения общей смертности и госпитализаций вследствие СНсФВ при СД [473-476]. Эти данные однозначно свидетельствуют в пользу применения ББ у пациентов с СД и СНсФВ.

##### 8.4.3. Ивабрадин

Ивабрадин оказывает благоприятный эффект на течение хронической СНсФВ у пациентов с синусовым ритмом, в особенности в отношении сниже-

ния частоты госпитализаций вследствие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и улучшения функции ЛЖ [335].

##### 8.4.4. Дигоксин

Дигоксин может снижать риск госпитализаций вследствие ХСН у пациентов с хронической СНсФВ, получающих иАПФ [477].

##### 8.4.5. Диуретики

Несмотря на недостаточный объем данных об эффективности тиазидных или петлевых диуретиков в отношении снижения риска развития неблагоприятных ССИ у пациентов с СН, диуретики способствуют профилактике и уменьшению выраженности симптомов и признаков задержки жидкости у пациентов с СН [478].

##### 8.4.6. Имплантируемые устройства и хирургические вмешательства

Имплантируемые устройства (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) и СРТ с имплантируемым дефибриллятором (СРТ-Д)) обладают сходными эффектами и рисками у пациентов как с СД, так и без СД [479-481]. Эти виды лечения целесообразно рассматривать в рамках существующих рекомендаций для общей популяции. В клиническом исследовании по оценке результатов АКШ при СНсФВ и двух- или трехсосудистом поражении КА не получено различий по эффективности хирургической реваскуляризации миокарда у лиц с СД и без СД [482]. При терминальной СН может рассматриваться трансплантация сердца, однако крупное, проспективное наблюдение за пациентами с трансплантированным сердцем показало малую вероятность выживаемости более 10 лет среди лиц с СД [483].

#### 8.5. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на сердечную недостаточность

##### 8.5.1. Метформин

Метформин безопасен у пациентов с СН и сохраненной или стабильно умеренно сниженной почечной функцией (например,  $rСКФ > 30$  мл/мин) и ассоциирован с более низким риском смертности и госпитализаций вследствие СН, по сравнению с инсулинотерапией и препаратами СМ [484, 485]. Опасения в отношении развития лактоацидоза в настоящее время не подтвердились [486].

##### 8.5.2. Препараты СМ

Данные по эффективности препаратов СМ в отношении СН неоднозначны. Ряд данных свидетельствует о неблагоприятном профиле безопасности, характеризующемся увеличением риска летальных исходов на ~20-60% и увеличения риска СН на ~20-60%,

по сравнению с метформином [487, 488]. Назначение препаратов СМ в дополнение к метформину было ассоциировано с более высоким риском развития побочных эффектов и летальных исходов, по сравнению с комбинацией метформина и иДПП-4 [489]. Однако исследования UKPDS, NAVIGATOR и ADOPT не подтвердили повышения риска развития СН [145, 278, 490].

### 8.5.3. Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы не рекомендованы при СД и симптомной СН [279, 491-494].

### 8.5.4. иДПП-4

Саксаглиптин существенно повышает риск госпитализаций вследствие СН [291] и не рекомендован при СД в сочетании с СН. Применение алоглиптина ассоциировано с незначимой тенденцией к увеличению риска госпитализаций вследствие СН [292]. Ситаглиптин и линаглиптин нейтральны в отношении СН [293, 294]. Вилдаглиптин не оказывает значимого влияния на ФВ ЛЖ, однако его применение ассоциировано с увеличением объема ЛЖ [495].

### 8.5.5. арГПП-1

Согласно данным плацебо-контролируемых РКИ, все арГПП-1 нейтральны в отношении риска госпитализаций вследствие СН, что позволяет рассматривать их для пациентов с СД и СН [272-274].

### 8.5.6. иНГЛТ-2

У пациентов с известной СН и без СН применение эмпаглифлозина ассоциировано со снижением риска госпитализаций из-за СН на 35%, а у пациентов, уже госпитализированных по поводу СН, отмечен более низкий риск летального исхода [306]. Канаглифлозин также способствует значимому снижению риска госпитализаций по поводу СН на 32% [496]. При применении дапаглифлозина зарегистрировано значительное снижение достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН, что в большей степени обусловлено именно более низкой частотой госпитализаций, связанных с СН [311]. Назначение иНГЛТ-2 рекомендовано пациентам с СД с высоким риском развития СН. См. также раздел 7.1.2.2.3.

## Рекомендации по лечению СН у пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов иАПФ и ББ показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД [458, 461, 473, 476, 497].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов АМР показаны пациентам с СНнФВ и СД при сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение иАПФ и ББ [465, 466].	I	A
Применение имплантируемых устройств — ИКД, СРТ или СРТ-Д — рекомендовано у пациентов с СД в соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с СН [479-481].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов БРА показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД с непереносимостью иАПФ [457, 459, 460].	I	B
Применение сакубитрила/валсартана показано вместо иАПФ с целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД, у которых симптомы сохраняются, несмотря на проводимое лечение иАПФ, ББ и АМР [421, 471].	I	B
С целью уменьшения выраженности симптомов рекомендовано применение диуретиков у пациентов с СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ с признаками и/или симптомами задержки жидкости [478].	I	B
Реваскуляризация миокарда путем АКШ оказывает сходные эффекты в отношении снижения риска отдаленных летальных исходов у пациентов с СНнФВ с СД и без СД и рекомендована для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением КА, включая значимые стенозы ПМЖА [482].	I	B
Назначение ивабрадина целесообразно с целью снижения риска госпитализаций вследствие СН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД с синусовым риском, с частотой сердечных сокращений в покое $\geq 70$ уд./мин, у которых сохраняются симптомы, несмотря на проводимое лечение ББ (в максимально переносимых дозах), иАПФ/БРА и АМР [335].	IIa	B
Применение алискирена (прямого ингибитора ренина) не рекомендовано у пациентов с СНнФВ и СД вследствие высокого риска гипотензии, ухудшения почечной функции, гиперкалиемии и инсульта [455].	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КА — коронарные артерии, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым дефибриллятором, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Рекомендации по лечению пациентов с СД с целью снижения риска развития СН**

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, ассоциированных с СН, у пациентов с СД [306, 311, 496].	I	A
Назначение метформина следует рассмотреть у пациентов с СД и СН при стабильном уровне рСКФ >30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> [484, 485].	IIa	C
арГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид, дулаглутид) оказывают нейтральное действие на риск госпитализаций, ассоциированных с СН, и могут быть рассмотрены в качестве сахароснижающей терапии у пациентов с СН [158, 176, 297, 299, 300, 303, 498, 499].	IIb	A
идПП-4 ситаглиптин и линаглиптин оказывают нейтральное действие на риск госпитализаций, ассоциированных с СН, и могут быть рассмотрены в качестве сахароснижающей терапии у пациентов с СН [293, 294].	IIb	B
Инсулиноterapia может быть рассмотрена у пациентов с выраженной систолической СНнФВ [500].	IIb	C
Применение тиазолидинионов (пиоглитазон, розиглитазон) ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и они не рекомендуются для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [279, 491-493].	III	A
Применение идПП-4 саксаглиптина ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и он не рекомендуется для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [291].	III	B

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, идПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Необходимо проведение исследований для изучения механизмов взаимосвязи между СД и СН, включая патофизиологические особенности диабетической кардиомиопатии.
- Необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи между применением идПП-4 и риском развития СН, данные о которой в настоящее время противоречивы.
  - Каким образом иНГЛТ-2 улучшают исходы СН?
  - Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения благоприятного влияния иНГЛТ-2 на снижение риска СН у лиц без СД (имеющих СН и предиабет).
  - Вызывает ли комбинированное лечение иНГЛТ-2 и сакубитрилом/валсартаном избыточный диурез/гипотензию?
  - В будущих исследованиях также необходимо оценивать риски полифармации с учетом приверженности, нежелательных явлений и взаимодействий

препаратов, особенно у уязвимых подгрупп пациентов с СН и СД, в частности, у пожилых лиц и/или имеющих признаки хрупкости с множественными сопутствующими заболеваниями.

**9. Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть**

**Ключевые положения**

- Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается при СД и ассоциирована с увеличением смертности и заболеваемости.
- Следует рекомендовать проведение скрининга для выявления ФП у пациентов с СД в возрасте >65 лет путем оценки пульса или с помощью носимых устройств. Диагноз ФП во всех случаях должен быть подтвержден по ЭКГ.
- У всех пациентов с СД и ФП рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии.
- Внезапная сердечная смерть (ВСС) чаще регистрируется при СД, особенно у женщин.
- У пациентов с СД и СН следует регулярно проводить оценку длительности комплекса QRS и ФВ ЛЖ для определения целесообразности имплантации СРТ ± Д.

**9.1. Фибрилляция предсердий**

СД является независимым ФР развития ФП, особенно у молодых пациентов [501]. В патогенезе ФП при СД могут играть роль несколько факторов, таких как автономное, электромеханическое и структурное ремоделирование и колебания уровня глюкозы [502]. У пациентов с СД часто регистрируется предсердная экстрасистолия, которая также может вносить свой вклад в риск развития ФП. У пациентов с СД более высокий риск развития острой СН при возникновении ФП вследствие изменения сокращения предсердий и нарушения наполнения ЛЖ [427].

При сочетании СД и ФП значительно повышен риск общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [502]. В связи с этим можно предположить, что у лиц с СД и ФП можно ожидать наиболее выраженного благоприятного эффекта от жесткого подхода к коррекции факторов ССР. Ввиду бессимптомного или малосимптомного течения ФП у значительной доли пациентов целесообразно проведение скрининга для выявления ФП путем регистрации 12-канальной ЭКГ, холтеровского мониторирования или с помощью регистраторов событий, позволяющих зафиксировать эпизоды аритмии длительностью >30 с.

**9.1.1. СД и риск развития инсульта при ФП**

СД ассоциирован с повышением риска развития инсульта при пароксизмальной или постоянной ФП [503]. Актуальные Рекомендации свидетельствуют

о необходимости назначения оральной антикоагулянтной терапии — новые не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, аписабан, ривароксабан или эдоксабан) или антагонисты витамина К [503]. У пациентов с СД при назначении НОАК следует тщательно мониторировать функцию почек во избежание передозировки вследствие замедленного выведения препарата [503].

## 9.2. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть

### 9.2.1. Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия

При СД часто встречаются учащенное сердцебиение, желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ). Подходы к диагностике и лечению желудочковых нарушения ритма не отличаются у пациентов с СД и без СД [504]. У пациентов с СД и частыми симптомными желудочковыми экстрасистолами или пароксизмами неустойчивой ЖТ необходимо проводить обследование для выявления структурного повреждения сердца, включая нагрузочную пробу, эхокардиографию, коронароангиографию или МРТ. Риск ССС, как правило, обусловлен имеющимися структурным повреждением сердца, а не экстрасистолами. Для лечения нарушений ритма у пациентов желудочковыми экстрасистолами или пароксизмами неустойчивой ЖТ, сопровождающимися выраженными симптомами, могут использоваться ББ, блокаторы кальциевых каналов, препараты класса Ic (флекаинид или пропафенон) или может быть проведена катетерная абляция (в случае отсутствия структурного поражения сердца) [505].

### 9.2.2. Устойчивые желудочковые нарушения ритма

Подходы к диагностике и лечению устойчивой ЖТ или фибрилляции желудочков после восстановления ритма не отличаются у пациентов с СД и без СД [504]. Как правило, необходимо проведение визуализирующих методов и коронарографии для диагностики структурного заболевания сердца при отсутствии явного триггера, такого как электролитный дисбаланс или острый ИМ. При отсутствии выявленного триггера большинству пациентов с устойчивой ЖТ или остановкой сердца требуется имплантация ИКД для профилактики внезапной смерти [504, 506].

### 9.2.3. ВСС при СД

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышении риска ВСС у пациентов с СД [507-509]. У женщин любого возраста риск ВСС ниже, чем у мужчин, однако при наличии СД риск ВСС увеличивается в 4 раза и у мужчин, и у женщин [510]. В исследовании CHARM (the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) СД оказался независимым предиктором смертности, вклю-

чая ВСС, независимо от ФВ ЛЖ при наличии СН [432]. У пациентов, перенесших ИМ, частота ВСС была выше при наличии СД [511]. Частота ВСС была существенно повышена у пациентов с СД с ФВ ЛЖ <35% [511]. После перенесенного острого ИМ следует проводить оценку ФВ ЛЖ независимо от наличия СД для выявления кандидатов для имплантации ИКД. У пациентов с СД и СН следует определять ширину комплекса QRS и ФВ ЛЖ для выявления кандидатов для имплантации СРТ ± ИКД [505]. Пациентам с СНснФВ рекомендовано назначение ББ, блокаторов РААС (включая сакубитрил/валсартан) и АМР для снижения риска ВСС.

Причины повышенной склонности к возникновению электрической нестабильности при СД включают несколько факторов. При проведении одновременного мониторирования гликемии и холтеровского мониторирования ЭКГ у лиц с СД обнаружено, что брадикардия, а также предсердные и желудочковые экстрасистолы чаще регистрируются во время эпизодов ночной гипогликемии [512]. Эти наблюдения могут объяснять увеличение частоты летальных исходов при жестком контроле гликемии (“синдром смерти в постели”, dead-in-bed syndrome).

Считается, что нефропатия, автономная нейропатия, удлиненный интервал QTc, гипогликемия и сопутствующие СД заболевания повышают риск ВСС. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что НТГ, даже при предиабете, ассоциировано с прогрессированием целого ряда нарушений, которые оказывают неблагоприятный прогностический эффект и способствуют развитию ВСС (аритмической). В настоящее время, кроме рекомендаций по оценке ФВ ЛЖ, ввиду недостаточного объема данных не представляется возможным разработать подход стратификации риска независимых предикторов ВСС при СД для ее профилактики.

### Рекомендации по лечению нарушений ритма сердца у пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с СД в возрасте >65 лет при наличии ФП и показателе по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 рекомендовано применение НОАК, которым следует отдавать предпочтение, по сравнению с АВК, в отсутствие противопоказаний [503].	I	A
1) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД и симптомной СН (по NYHA класс II или III) с ФВ ≤35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, проводимой на протяжении 3 мес., с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года с хорошим функциональным статусом. 2) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД с доказанной фибрилляцией желудочков или гемодинамически значимой ЖТ в отсутствие устранимых причин или в пределах 48 ч от начала ИМ [506].	I	A
С целью профилактики ВСС рекомендованы ББ пациентам с СД и СН и после перенесенного острого ИМ с ФВ ЛЖ <40% [512].	I	A

Скрининг ФП путем пальпации пульса следует рассматривать у пациентов с СД в возрасте >65 лет с последующим подтверждением при регистрации ЭКГ в случае подозрения на ФП, т. к. ФП при СД ассоциирована с повышением риска заболеваемости смертности [501, 513-517].	Ila	C
Назначение оральных антикоагулянтов, учитывая индивидуальные особенности пациентов, следует рассматривать у пациентов с СД и ФП в возрасте <65 лет без других ФП тромбоемболий (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <2) [503].	Ila	C
При назначении антитромботической терапии пациентам с ФП и СД следует провести оценку риска кровотечений (например, по шкале HAS-BLED) [503].	Ila	C
У пациентов с СД и ранее известными ИМ или СН следует проводить скрининг ФР ВСС, особенно оценку ФВ ЛЖ.	Ila	C
У пациентов с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами следует проводить исключение структурного поражения сердца [504].	Ila	C
Следует избегать гипогликемии, т. к. она может являться триггером нарушений ритма сердца [512, 518].	Ila	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, ББ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевание сосудов, Возраст 65-74 года, Пол; HAS-BLED — Артериальная гипертензия, нарушение почечной/печеночной функции, Инсульт, Кровотечение в анамнезе или предрасположенность, лабильность международного нормализованного отношения, Пожилой возраст (>65 лет), Сопутствующая терапия/употребление алкоголя, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Не установлена роль новых носимых гаджетов для диагностики ФП в домашних условиях, что должно быть предметом изучения в хорошо спланированных клинических исследованиях.

- Роль целого ряда ФР ВСС, таких как вариабельность сердечного ритма, длительность интервала QTc, альбуминурия, гипогликемия и др., изучена недостаточно полно для принятия клинических решений по профилактике ВСС.

- Неизвестно влияние новых противодиабетических препаратов на риск ВСС.

- Недостаточно изучены эффекты превентивной имплантации ИКД у пациентов с СД.

## 10. Заболевания аорты и периферических артерий

### Ключевые положения

- ЗАНК являются частым осложнением СД, и их встречаемость возрастает с увеличением длительности течения СД и/или при сочетании с другими факторами ССР.

- На любой стадии ЗАНК наличие сопутствующего СД ассоциировано с худшим прогнозом.

- Пациенты с СД имеют более высокий риск развития хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (далее — критическая ишемия), в дебюте ЗАНК, что требует регулярного проведения скринингового обследования с оценкой ЛПИ для выявления заболевания на ранней стадии.

- Лечение и показания к различным подходам к лечению сходны у пациентов с ЗАНК с СД и без СД, хотя возможности для реваскуляризации могут быть ограничены из-за диффузного и дистального поражения сосудов.

- Подходы к лечению атеросклероза сонных артерий сходны для пациентов с СД и без СД.

### 10.1. Заболевания аорты

По данным нескольких исследований, у пациентов с СД по непонятным причинам отмечается более низкий риск развития аневризм абдоминального отдела аорты [519]. С другой стороны, у пациентов регистрируются более неблагоприятные ранние и отдаленные исходы после операций по поводу аневризм абдоминального отдела аорты [520]. Однако в отсутствие данных специализированных исследований по скринингу и лечению аневризм абдоминального отдела аорты при СД в этой группе пациентов следует руководствоваться рекомендациями по скринингу для выявления аневризм абдоминального отдела аорты, приведенными в Рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014г [521].

### 10.2. Заболевания артерий нижних конечностей

Согласно Рекомендациям ЕОК по диагностике и лечению поражения периферических артерий 2017г [522], под данным термином объединяют состояния, сопровождающиеся поражением всех артерий, кроме аорты, коронарных и внутричерепных артерий.

#### 10.2.1. Эпидемиология и течение заболевания

ЗАНК являются частым сосудистым осложнением СД, при этом у одной трети всех пациентов, проходящих стационарное лечение по поводу ЗАНК, диагностирован СД [523]. Встречаемость ЗАНК повышается при более длительном анамнезе СД, субоптимальном контроле гликемии, наличии сочетанных других факторов ССР и/или поражения других органов-мишеней (например, протеинурии) [523]. ЗАНК нечасто встречаются при предиабете при отсутствии других ФР [524]. У пациентов с СД чаще поражаются артерии на подколенном уровне, что обуславливает ограниченные возможности реваскуляризации, а также вероятность успеха лечения [523]. При СД ЗАНК часто диагностируются на поздних стадиях (например, при развитии незаживающей язвы) из-за наличия сопутствующей нейропатии, сопровождающейся

снижением болевой чувствительности. Все эти факторы повышают риск инфицирования [525].

Клинически при СД отмечаются нетипичные варианты болевого синдрома при нагрузке, которые не отвечают типичным критериям перемежающейся хромоты [526]. Критическая ишемия конечности является признаком далеко зашедшего патологического процесса и характеризуется наличием боли в покое, которая может отсутствовать у пациентов с СД. Среди пациентов с критической ишемией конечности у 50-70% выявляется СД. В Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ЗАНК 2017г для стратификации риска ампутации и определения потенциальной пользы реваскуляризации предложена классификация Wifl — рана, ишемия и инфицирование стопы (табл. 12) [522].

### 10.2.2. Скрининг и диагностика

Скрининг и ранняя диагностика имеют большое значение у пациентов с СД. Клиническая оценка включает сбор анамнеза, оценку симптомов и ежегодное обследование для исключения нейропатии. Для скрининга ЗАНК в настоящее время используется оценка ЛПИ. Диагностическим критерием

ЗАНК является значение ЛПИ  $<0,90$ , с чувствительностью 80% и специфичностью 95% во всех популяциях [523]. Однако при СД точность ЛПИ меньше (см. ниже) [527]. Помимо диагностической ценности в отношении выявления ЗАНК, ЛПИ  $<0,90$  (или  $>1,40$ ) ассоциирован с повышением риска развития летального исхода и ССС (рис. 5) [528].

При наличии симптомов ЗАНК, но нормальном результате ЛПИ целесообразно проведение оценки ЛПИ после нагрузки или оценки пальце-плечевого индекса (ППИ) в покое, что повышает чувствительность диагностики [522, 529]. При наличии перемежающейся хромоты для оценки дистанции ходьбы возможно проведение тредмил-теста. ЛПИ  $>1,40$ , как правило, обусловлен наличием кальциноза меди, но в 50% случаев ассоциирован с ЗАНК [530]. Среди других обследований, которые могут быть полезны для диагностики ЗАНК при наличии кальциноза меди, возможно проведение доплерографии лодыжечных артерий или оценка ППИ, поскольку кальциноз меди не поражает артерии пальцев. Значение ППИ  $<0,70$  рассматривается в качестве диагностического критерия ЗАНК [529].

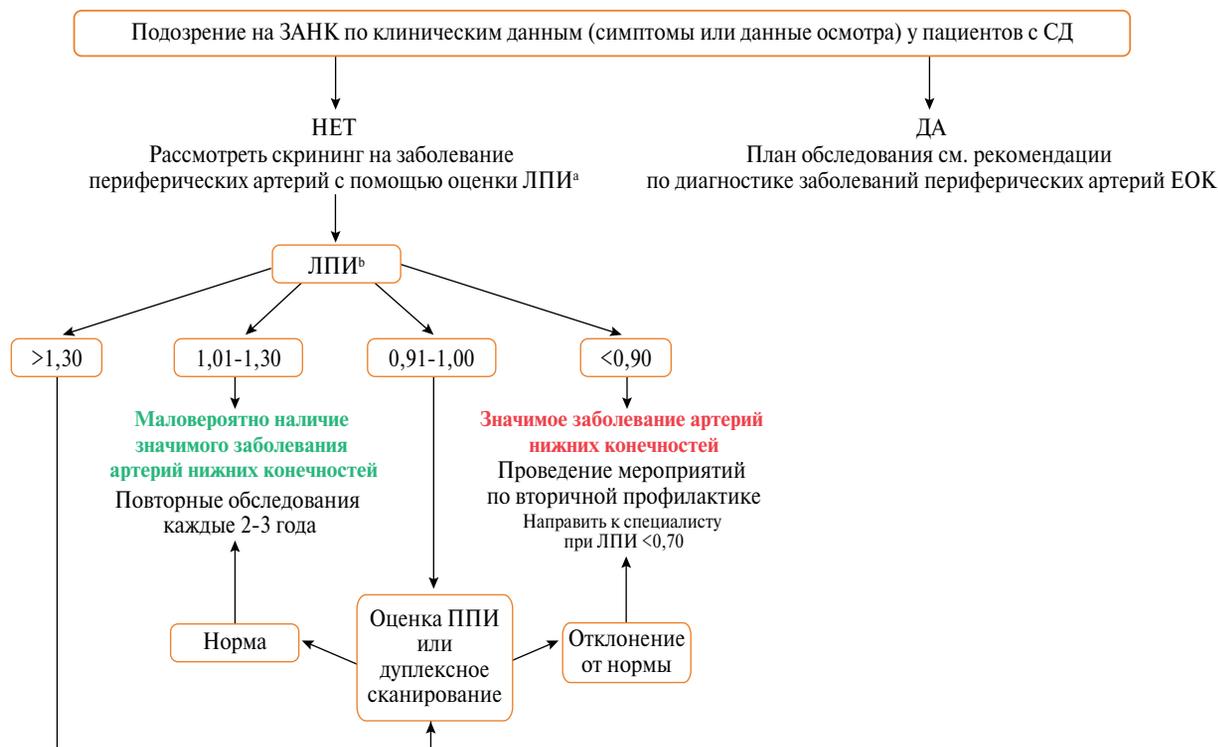


Рис. 5. Скрининг заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с СД.

**Примечание:** <sup>а</sup> — оценку ЛПИ следует проводить однократно при установке диагноза СД, а затем, если исходно результат был нормальный, — спустя 10 лет после диагностирования СД (при наличии других ФР, например, курения, можно рассмотреть проведение обследования через 5 лет после постановки диагноза). Каждый год следует проводить оценку симптомов и пульсации артерии. Скрининг с оценкой ЛПИ рекомендовано проводить при отсутствии клинически обоснованного подозрения на заболевание периферических артерий, <sup>б</sup> — в случае пограничных результатов (например, 0,89) для повышения точности оценки следует повторить измерение и учитывать среднее значение. При доступности оценки ППИ можно проводить исследование совместно с измерением ЛПИ.

**Сокращения:** ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ППИ — палец-плечевой индекс, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска.

Таблица 12

Оценка риска ампутации: классификация Wifl (Wound, Ischaemia and foot Infection) – РИИС (рана, ишемия и инфицирование стоп) [522]

Рана	Балл	Ишемия			Инфицирование стоп
		ЛПИ	Давление на лодыжке (мм рт.ст.)	Давление на пальце стопы или TcPO <sub>2</sub>	
0	Отсутствие язвы (ишемическая боль в покое)	≥0,80	>100	≥60	Отсутствие симптомов/признаков инфицирования
1	Небольшая, плоская язва (дистальная часть ноги или стопы), отсутствие гангрены	0,60-0,79	70-100	40-59	Локальная инфицированная рана с вовлечением только кожи и подкожной клетчатки
2	Глубокая язва (достигающая кости, сустава или сухожилия) ± изменения, характерные для гангрены, но ограниченные уровнем пальцев стоп	0,40-0,59	50-70	30-39	Локальная инфицированная рана с более глубоким поражением, вовлекающим более глубокие слои, чем кожа и подкожная клетчатка
3	Распространенная глубокая язва, вовлекающая всю стопу ± распространенная гангрена	<0,40	<50	<30	Синдром системной воспалительной реакции

Однолетний риск ампутации																
Оцениваемый риск ампутации при сроке наблюдения 1 год для каждой комбинации факторов																
Рана	Ишемия — 0				Ишемия — 1				Ишемия — 2				Ишемия — 3			
	ис-0	ис-1	ис-2	ис-3												
P-0	ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В	Н	Н	У	В	Н	У	У	В
P-1	ОН	ОН	Н	В	ОН	Н	У	В	Н	У	В	В	У	У	В	В
P-2	Н	Н	У	В	У	У	В	В	У	В	В	В	В	В	В	В
P-3	У	У	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В

**Сокращения:** В — высокий риск, ис — инфицирование стоп, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, Н — низкий риск, ОН — очень низкий риск, Р — рана, СД — сахарный диабет, У — умеренный риск, TcPO<sub>2</sub> — чрескожное (транскутанное) давление кислорода, Wifl (Wound, Ischaemia, and foot Infection) — РИИС (Рана, Ишемия и Инфицирование Стоп).

Роль дуплексного сканирования как визуализирующего метода первой линии для диагностики ЗАНК [522], КТ-ангиографии и/или МРТ в случае планирующейся реваскуляризации, и других визуализирующих методов подробно описаны в Рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017г [522].

**10.2.3. Лечение ЗАНК при СД**

Медикаментозное лечение ЗАНК при СД не отличается от такового, рекомендованного пациентам с ССЗ в целом (см. разделы 5 и 6). В исследовании COMPASS в когорте 27395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением периферических сосудов продемонстрирована эффективность (1) ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с аспирином 100 мг 1 раз/сут. vs (2) ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. или (3) аспирина 100 мг 1 раз/сут. Показано значительное снижение частоты достижения первичной конечной точки, включавшей летальные ССИ, инсульты или ИМ, что послужило причиной досрочного прекращения исследования [342]. В субисследовании, включившем 7240 пациентов с ИБС или ЗАНК (СД диагностирован у 44%) комби-

нированное лечение сопровождалось значительным уменьшением риска развития серьезных осложнений со стороны нижних конечностей, включая ампутации, при среднем периоде наблюдения 23 мес. (ОР 0,54; p=0,0037) [531]. Однако при этом отмечено увеличение числа больших кровотечений (ОР 1,61, p=0,0089). Значимое снижение больших событий, ассоциированных с поражением нижних конечностей, по результатам исследования COMPASS свидетельствует о возможности использования ривароксабана у пациентов высокого риска с целью снижения риска развития осложнений ЗАНК [532, 533].

Пациентам с перемежающейся хромотой следует рекомендовать проведение программ с физическими тренировками (>30-45 мин, ≥3 раза/нед.), поскольку регулярные интенсивные тренировки приводят к увеличению дистанции ходьбы, хотя этот эффект менее выражен при наличии СД [534].

У пациентов с критической ишемией конечности жесткий контроль гликемии ассоциирован с улучшением исходов [535, 536]. Однако при наличии возможности целесообразно проведение реваскуляризации, и только при невозможности ее выполнения рассматривать проведение ампутации конечности [522].

Вопрос о проведении реваскуляризации следует рассматривать и при наличии выраженной/инвалидизирующей перемежающейся хромоты. По вопросам выбора метода реваскуляризации следует обращаться к тексту соответствующих Рекомендаций [522]. Специальных исследований по оценке стратегий реваскуляризации при СД не проводилось. Однако обзор 56 исследований, включавших и пациентов с СД, позволяет сделать вывод о том, что реваскуляризация ассоциирована с более высокой частотой сохранения конечности (при наблюдении 1 год у 78-85%), по сравнению с консервативной тактикой лечения [537].

### 10.3. Атеросклеротическое заболевание сонных артерий

В 10-15% случаев инсульта причиной является тромбоэмболия из области стеноза сонных артерий. Необходимо в короткие сроки проводить исключение атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с ТИА и инсультами. В настоящее время нет данных в пользу того, что скрининг атеросклеротического поражения сонных артерий улучшает прогноз у пациентов с СД без анамнеза цереброваскулярной болезни, в связи с чем проведение систематического скрининга не показано.

Часто проводится консервативное лечение при асимптомном атеросклеротическом поражении сонных артерий с последующим выполнением дуплексного сканирования. Вопрос о проведении реваскуляризации сонных артерий у асимптомных пациентов следует обсуждать при наличии одного или более ФР инсульта (ранее перенесенные ТИА/инсульт, ипсилатеральный бессимптомный инфаркт мозга, прогрессирование стеноза; атеросклеротические бляшки, ассоциированные с высоким риском) и в случаях, когда риск развития инсульта или летального исхода в периоперационном периоде <3%, а ожидаемая продолжительность жизни пациента >5 лет [522].

У симптомных пациентов реваскуляризация сонных артерий показана при стенозе >70% и может обсуждаться при стенозе >50%, при оцениваемом риске развития инсульта или летального исхода в периоперационном периоде <6% [522].

РКИ, в которых проводилось сравнение эндартерэктомии и стентирования сонных артерий, продемонстрировали более высокую частоту малых инсультов в периоперационном периоде среди пациентов, которым выполнялось стентирование сонных артерий, и более частые случаи ишемии миокарда и парезов черепных нервов в группе эндартерэктомии. В послеоперационном периоде риски повторных инсультов и частота повторных вмешательств в обеих группах были сопоставимы [538]. Эндартерэктомия остается стандартом лечения, в то же время стентирование сонных артерий может рассматриваться в качестве альтернативного метода у пациентов высокого риска [522].

О влиянии СД на исходы реваскуляризации сонных артерий можно судить по данным метаанализа, объединившего данные 14 наблюдательных исследований с включением 16264 пациентов. Согласно результатам, пациенты с СД имеют более высокий риск развития инсульта и летального исхода в периоперационном периоде [539]. Исследование CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) является единственным исследованием, в котором проводилось сравнение эндартерэктомии из сонных артерий и стентирования сонных артерий и в которое было включено достаточное число пациентов с СД (n=759) для проведения субанализа. Несмотря на небольшую частоту рестенозов как после стентирования сонных артерий (6,0%), так и после эндартерэктомии (6,3%), наличие СД явилось независимым предиктором рестеноза через 2 года после обоих вмешательств [540].

#### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Недостаточно данных по необходимой регулярности и методу скринингового обследования для выявления поражения сосудов при СД.
- Мало данных об использовании антитромботической терапии на различных стадиях заболевания периферических артерий.
- Необходимо проведение специальных исследований по выбору стратегии медикаментозного лечения в зависимости от наличия заболеваний периферических артерий.

#### Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий у пациентов с СД

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Атеросклеротическое поражение сонных артерий</b>		
Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и терапевтических процедур (консервативных, хирургических или эндоваскулярных), как и у пациентов без СД.	I	C
<b>Диагностика ЗАНК</b>		
Показано проведение ежегодного скрининга ЗАНК с оценкой клинических симптомов и/или измерением ЛПИ.	I	C
Рекомендовано проведение обучения пациентов с СД правилам ухода за стопами, особенно лиц с имеющимся ЗАНК, даже при бессимптомном течении. Для улучшения исхода и спасения конечностей необходима ранняя диагностика тканевого дефекта и/или инфекции с последующим направлением пациента в отделение, где есть мультидисциплинарная врачебная команда <sup>c</sup> [522].	I	C
Диагностическим критерием ЗАНК является ЛПИ <0,9 независимо от наличия симптомов. В случае наличия симптомов показано проведение дальнейшего обследования, включая дуплексное сканирование.	I	C

В случае повышенного ЛПИ (>1,40) показано проведение других неинвазивных методов обследования, включая оценку ППИ или дуплексного сканирования.	I	C
С целью оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей показано проведение дуплексного сканирования как первого шага диагностического алгоритма.	I	C
В случае обсуждения возможности проведения реваскуляризации при ЗАНК показано проведение КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии (магнитно-резонансной ангиографии).	I	C
При наличии симптомов перемежающейся хромоты при нормальном ЛПИ следует рассмотреть проведение тредмил-теста и оценку индекса ЛПИ после физической нагрузки [522].	Ia	C
У пациентов с СД и критической ишемией конечности, с поражением артерий на уровне ниже коленного сустава до проведения реваскуляризации следует рассмотреть проведение ангиографии с оценкой артерий стоп.	Ia	C
<b>Лечение ЗАНК</b>		
У пациентов с СД и симптомным ЗАНК рекомендовано проведение антитромбоцитарной терапии [541].	I	A
Так как пациенты с СД и ЗАНК относятся к категории очень высокого СС риска <sup>d</sup> , рекомендовано достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) или снижения ХС ЛНП на ≥50% от исходного [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД и критической ишемией конечности рекомендовано проведение оценки риска ампутации; с этой целью может использоваться шкала Wifl <sup>e</sup> [494, 522].	I	B
В случае критической ишемии конечности с целью спасения конечности при возможности показано проведение реваскуляризации [542].	I	C
Для улучшения прогноза со стороны конечностей (стоп) у пациентов с СД и критической ишемией конечности следует рассмотреть достижение оптимального контроля гликемии.	Ia	C
У пациентов с СД и хроническим симптомным ЗАНК без высокого риска кровотечений следует рассмотреть проведение комбинированной терапией ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза/сут.) и аспирином (ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз/сут.) <sup>f</sup> [531].	Ia	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — включая диabetолога и сосудистого специалиста, <sup>d</sup> — см. таблицу 7, <sup>e</sup> — см. таблицу 12, полнотекстовую версию, <sup>f</sup> — высокий риск кровотечения определяется как наличие в анамнезе внутричерепного кровоизлияния или ишемического инсульта, другой интракраниальной патологии, недавнего желудочно-кишечного кровотечения или анемии вследствие возможного желудочно-кишечного кровотечения, другой патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с повышением риска кровотечений, печеночной недостаточности, геморрагических высыпаний или коагулопатии, старческого возраста или синдрома старческой астении, почечной недостаточности, требующей проведения диализа или с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Сокращения:** ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППИ — пальце-плечевой индекс, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Wifl — рана, ишемия и инфицирование стопы.

## 11. Хроническая болезнь почек при СД

### Ключевые положения

- ХБП ассоциирована с высокой частотой ССЗ, и пациенты с ХБП должны быть отнесены в группу самого высокого риска.
- Скрининг патологии почек при СД включает оценку уровня креатинина сыворотки крови для расчета СКФ и анализ мочи для оценки экскреции альбумина.
- Оптимизация контроля гликемии и АД может замедлить развитие снижения почечной функции.
- При назначении антигипертензивной терапии предпочтительными препаратами для пациентов с альбуминурией являются иАПФ и БРА.
- Снижение уровня альбуминурии на фоне лечения ассоциировано с нефропротективными эффектами.
- Данные последних исследований по оценке ССИ свидетельствуют, что иНГЛТ-2 и арГПП-1 могут способствовать нефропротекции.
- В исследовании CREDENCE канаглифлозин на 30% снижал относительный риск первичных почечных исходов по сравнению с плацебо.

ХБП, развивающаяся на фоне СД, является значимой медицинской проблемой, ассоциированной с высоким риском развития ССЗ [23] и требующей соответствующего лечения. ХБП диагностируется при снижении рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или при персистирующей протеинурии (например, при соотношении альбумина/креатинина мочи >3 ммоль/моль), сохраняющихся на протяжении не менее 90 дней. Согласно наиболее часто используемой классификации (Заболевания почек: улучшение общих исходов), применяется двойной подход разделения пациентов в соответствии как с рСКФ (стадия G), так и с экскрецией альбумина с мочой (стадия A) (табл. 13) [543]. При наблюдении пациентов с СД необходимо оценивать параметры, характеризующие функцию почек, как по анализам крови, так и по анализам мочи с определением рСКФ и соотношения альбумин/креатинин, соответственно. ХБП развивается примерно у 30% пациентов с СД1 и у 40% больных СД2 [544]. Снижение рСКФ затрудняет достижение контроля гликемии и повышает риски развития побочных эффектов лекарственных препаратов, включая гипогликемию [545].

### 11.1. Лечение

#### 11.1.1. Контроль гликемии

Улучшение гликемического профиля снижает риск прогрессирования нефропатии [546], однако применение ряда пероральных сахароснижающих препаратов ограничено с учетом их неблагоприятного влияния (снижение) на рСКФ [545]. Например, несмотря на то что применение метформина потен-

Таблица 13

**Классификация ХБП в соответствии с рСКФ и альбуминурией**

рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Категории альбуминурии (соотношение “альбумин/креатинин” в разовой порции мочи)			
	A1 (<3 мг/ммоль)	A2 (3-30 мг/ммоль)	A3 (>30 мг/ммоль)	
G1 (≥90)	Нет ХБП	G1 A2	G1 A3	Увеличение риска ↓
G2 (60-89)	Нет ХБП	G2 A2	G2 A3	
G3a (45-59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30-44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15-29)	G4A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
	Увеличение риска →			

**Примечание:** зеленый цвет — низкий риск, желтый — умеренный риск, оранжевый — высокий риск, красный — очень высокий риск.

**Сокращения:** рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

циально полезно и имеет благоприятные эффекты при ХБП 1-3 стадии, в тайваньском наблюдательном исследовании показано 35-процентное увеличение риска летальных исходов у пациентов с ХБП 5, принимающих метформин. Для других сахароснижающих препаратов подобные результаты не описаны. В связи с этим метформин следует применять с осторожностью при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поскольку препараты СМ имеют ренальную экскрецию, они кумулируются при низкой СКФ и это может привести к повышению риска гипогликемии [547]. Из-за снижения функции почек применение инсулинотерапии вместо пероральных сахароснижающих препаратов может помочь в достижении контроля гликемии, особенно при снижении функции почек до уровня, при котором показана почечная заместительная терапия. Агонисты рецепторов ГПП-1 лираглутид, дулаглутид и семаглутид могут применяться при рСКФ >15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**11.1.2. Новые подходы к нефропротекции**

Данные недавних исследований, оценивающих ССИ, свидетельствуют о том, что новые пероральные сахароснижающие препараты оказывают благоприятное действие на функцию почек. Нефропротективные эффекты показаны для двух арГПП-1 (лираглутид [176] и семаглутид [299]) и трех иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин [548], канаглифлозин [309] и дапаглифлозин [311]). В эти исследования не включались пациенты с выраженной ХБП, и нефропротективный эффект не оценивался как предзапланированная первичная конечная точка. После получения этих предварительных результатов было инициировано несколько исследований по изучению почечных исходов (DAPA-CKD (clinicaltrials.gov ID: NCT03036150), EMPA-Kidney [549], и CREDENCE [550]). В исследовании CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial) [313] пациенты с СД2 и рСКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (соотношение альбумина/креатинина в моче 33,9-565

мг/ммоль) были распределены в группу канаглифлозина в дозе 100 мг/сут. или в группу плацебо. Исследование было прекращено досрочно после проведения промежуточного анализа, который показал преимущество канаглифлозина. При наблюдении в течение 2,6 года когорты из 4401 пациента отмечено снижение на 30% (43,2 vs 61,2/1000 пациенто-лет, p=0,00001) относительного риска достижения первичной точки (комpositивной точки, включавшей развитие терминальной почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина сыворотки крови или летальный исход вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин) находился в отношении почечных исходов со снижением их риска на 30%. Превосходство канаглифлозина подтвердили и данные по вторичным точкам, включая комpositивные конечные точки — сердечно-сосудистая смертность или госпитализации вследствие СН; сердечно-сосудистая смертность, ИМ или инсульт, а также анализ отдельно госпитализаций, связанных с СН. Эти результаты, полученные в популяции пациентов высокого риска с СД2 и почечной дисфункцией, подтверждают данные обсервационных исследований по оценке вторичных ССИ и свидетельствуют о важной роли иНГЛТ-2 в лечении СД, ХБП и ассоциированных с ними ССЗ. Исследование CREDENCE показало, что иНГЛТ-2 канаглифлозин может применяться с благоприятными эффектами при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Рекомендации по профилактике и лечению ХБП у пациентов с СД**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с СД рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии почек с оценкой рСКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче [543].	I	A
С целью снижения риска микрососудистых осложнений рекомендован жесткий контроль гликемии, с целевым уровнем HbA <sub>1c</sub> (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A

У пациентов с АГ и СД рекомендован индивидуализированный подбор антигипертензивной терапии со снижением САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых людей (в возрасте >65 лет) целевой диапазон САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 181-183].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендованы блокаторы РААС (иАПФ или БРА), в особенности при наличии протеинурии, микроальбуминурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Лечение иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ в пределах от 30 до <90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> [306, 311, 313, 496].	I	B
Лечение арГПП-1 лираглутидом и семаглутидом ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ >30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> [176, 299].	Ila	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

### Пробелы в имеющихся доказательствах

- Недостаточное количество исследований, оценивающих первичные почечные исходы у пациентов с СД на фоне применения арГПП-1.
- Необходимо установить, является ли нефропротективный эффект, показанный в исследовании CREDENCE, характерным для всего класса иНГЛТ-2, или он специфичен для канаглифлозина.

## 12. Пациент-ориентированная помощь

### Ключевые положения

- Структурированные образовательные программы, основанные на выделении групп пациентов, улучшают осведомленность о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышают ответственность пациентов с СД за собственное здоровье и лечение.

### 12.1. Основные вопросы

До настоящего времени сложной задачей остается оказание индивидуализированной поддержки пациентам во внедрении мероприятий по модификации образа жизни и удержании этих изменений с определением целей терапии [551]. Например, у 33-49% пациентов с СД не удается достичь целевых уровней гликемии, холестерина или АД, и еще у меньшей доли пациентов удастся контролировать все три ФР [552]. Имеется большое число исследований, продемонстрировавших влияние образовательных программ по самоконтролю и программ по поддержке

пациентов на исходы СД при обучении отдельно лиц с СД и больных ССЗ. Тем не менее объем данных, обосновывающих оптимальный подход для проведения обучающих программ и вмешательств, направленных на улучшение самоконтроля и при СД, и при ССЗ, ограничен. Пациент-ориентированный подход может помочь повысить возможности пациентов для самоконтроля своего состояния [553] и должен лежать в основе оказания медицинской помощи и взаимодействия врач-пациент при ведении больных с СД и ССЗ.

Пациент-ориентированный подход в оказании медицинской помощи облегчает разделение ответственности за контроль и принятие решений между пациентом и медицинским специалистом [554], этот подход подразумевает уделение большего внимания индивидуальным предпочтениям конкретного пациента, его потребностям и ценностям [555]. При таком подходе пациент является “активным, действующим препаратом”, находящимся в центре процесса оказания медицинской помощи и сотрудничающим со специалистами сферы здравоохранения. Существуют различные подходы к интеграции пациент-ориентированной помощи в клинической практике. Согласно одному из них, выделяют 6 интерактивных компонентов, включающих выявление опыта пациента, учет более широкого контекста развития болезни, работу, направленную на взаимопонимание между медицинским специалистом и пациентом, повышение интереса к улучшению здоровья, выстраивание партнерских отношений во взаимодействии врач (специалист сферы здравоохранения)-пациент и постановку реальных (реалистичных) целей [556]. Кроме того, пациенты с низким социально-экономическим статусом более склонны к развитию СД [557] и ССЗ [558]. Ограниченная медицинская грамотность является основным барьером к профилактике, лечению заболеваний и достижению благоприятных исходов. Это обуславливает важность улучшения навыков повышения медицинской грамотности при взаимодействии врача (специалиста сферы здравоохранения)-пациента в случае лиц с СД и ССЗ [559].

Была проведена оценка влияния обучения и стратегий самоконтроля на исходы СД и ФР ССЗ. По данным систематического обзора исследований по СД, внедрение групповых, структурированных образовательных программ привело к существенному клинически значимому улучшению контроля гликемии, осведомленности о СД, уровней триглицеридов, АД, уменьшения объема лекарственной терапии и улучшению самоконтроля в течение 12-14 мес. При проведении групповых занятий ежегодно положительные эффекты, включая уменьшение выраженности диабетической ретинопатии, сохранялись в течение 2-4 лет [560]. Систематический обзор с метаанализом показал, что внедрение групповых, структурирован-

ных образовательных программ по самоконтролю СД сопровождалось снижением уровней  $HbA_{1c}$ , глюкозы плазмы натощак и массы тела, а также улучшалось уровень осведомленности о СД, навыков самоконтроля заболевания и расширение собственных возможностей [561]. В другом исследовании проводили сравнение эффективности групповых структурированных вмешательств с индивидуальными структурированными вмешательствами и традиционный подход у пациентов с СД. При наличии групповых структурированных вмешательств, в сравнении с контролем, отмечено снижение  $HbA_{1c}$  [562]. Образовательные программы по самоконтролю заболевания являются рентабельными в долгосрочной перспективе [563].

Стратегии, направленные на повышение полномочий пациента, включая индивидуальные консультации, телефонные звонки, онлайн сессии и применение буклетов изучались в 11 исследованиях. Оцениваемые параметры включали уровни  $HbA_{1c}$ , уверенность в себе, уровень знаний о СД и качество жизни. Кроме того, ряд исследований оценивали вторичные исходы в виде ФР ССЗ. Эти исследования проводились как среди пациентов с СД1, так и среди пациентов с СД2, в первичном и вторичном звеньях оказания медицинской помощи. При проведении индивидуальных программ, направленных на расширение собственных возможностей/полномочий, отмечено улучшение по показателям уверенности в себе, уровня осведомленности о СД и качества жизни. Однако не выявлено статистически значимое улучшение в уровнях  $HbA_{1c}$  [564].

При предиабете структурированные вмешательства, направленные на расширение своих возможностей, и обучение по вопросам здорового образа жизни помогли снизить прогрессирование и развитие СД [565-567], а также оказывало благоприятное действие на ФР ССЗ, такие как АД и уровень общего холестерина [82, 568], наиболее сильные доказательства по профилактике СД у лиц с предиабетом получены в Программе профилактики СД (The Diabetes Prevention Program).

Среди РКИ, включенных в систематический обзор, в четырех оценивалась эффективность структурированных программ по самоконтролю в сочетании с интенсивной программой кардиологической реабилитации у пациентов с СД, перенесших ОКС. Были сделаны выводы, что в настоящее время нет данных в пользу эффективности (в отношении оцениваемых клинических, психологических и поведенческих исходов) комбинированных вмешательств по внедрению самоконтроля [570]. По данным ретроспективного исследования, у пациентов с СД, перенесших ЧКВ, отмечается положительный эффект кардиологической реабилитации в отношении общей смертности, сопоставимый с результатом, достигнутым у лиц без СД [571]. Однако в нескольких исследованиях привержен-

ность пациентов с СД к программам кардиологической реабилитации оказалась низкой [571, 572].

**Рекомендации по внедрению  
пациент-ориентированного подхода  
при ведении пациентов с СД**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
При ведении пациентов с СД рекомендовано внедрение структурированных образовательных программ, основанных на выделении групп пациентов, с целью улучшения осведомленности о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышения ответственности пациентов с СД за собственное здоровье и лечение [560-562].	I	A
Пациент-ориентированный подход рекомендован с целью облегчения разделения ответственности за контроль и принятие решений в контексте определения приоритетов и целей пациента [553, 554, 573].	I	C
Целесообразно внедрение индивидуальных стратегий повышения ответственности с целью увеличения самоэффективности, самопомощи и мотивации пациентов с СД [564, 574-579].	Ila	B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращение: СД — сахарный диабет.

**Пробелы в имеющихся доказательствах**

- Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффектов групповых и индивидуальных структурированных образовательных программ по вопросам СС ФР.
- Неизвестно влияние пациент-ориентированных вмешательств на развитие микро- и макрососудистых осложнений.
- Необходимы дальнейшие исследования для разработки комбинированных вмешательств, направленных на самоконтроль, включая анализ затрат и эффективности сочетанных вмешательств по СД и ССЗ; в будущих исследованиях должно проводиться сравнение различных режимов предоставления индивидуальных стратегий расширения собственных возможностей (самоконтроля).
- Необходимо изучить ограничивающие факторы для кардиологической реабилитации у пациентов с ССЗ и сопутствующим СД, и в будущих проспективных исследованиях необходимо оценить возможную пользу программ кардиологической реабилитации.
- Необходима оценка потребности в программах, направленных на расширение собственных возможностей (самоконтроля) в различных этнических группах.
- Необходимо изучение возможных различий между мужчинами и женщинами в отношении оптимального способа предоставления пациент-ориентированной помощи, структурированных образовательных программ и программ по самоконтролю (заболевания).

### 13. Что делать и чего не делать: ключевые положения Рекомендаций

Рекомендации по диагностике нарушений углеводного обмена		
Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Скрининг для выявления СД2 у пациентов с ССЗ рекомендовано начинать с определения уровней HbA <sub>1c</sub> и глюкозы плазмы натощак, в случае неоднозначного результата рекомендовано проведение ОГТТ [13-18].	I	A
Проведение ОГТТ рекомендовано для диагностики НТГ [2-4, 16-22].	I	A
Диагноз СД рекомендовано устанавливать, основываясь на результатах оценки уровней HbA <sub>1c</sub> и/или глюкозы плазмы натощак, или, в случае сомнительных результатов, рекомендовано проведение ОГТТ [1-4, 9, 10, 16-22].	I	B
Рекомендации по применению лабораторных анализов, ЭКГ и визуализирующих методов обследования для оценки ССР у бессимптомных пациентов с СД		
Показана оценка микроальбуминурии в рутинной практике для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции или высокого риска развития ССЗ [27, 38].	I	B
Регистрация ЭКГ в покое у пациентов с СД и диагностированной АГ или с подозрением на ССЗ [38, 39].	I	C
Оценка толщины комплекса интима-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий для определения ССР не показана [62, 73, 78].	III	A
Рутинное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР не показано [27, 31, 35-37].	III	B
Использование таблиц оценки ССР, разработанных для общей популяции, не рекомендовано у пациентов с СД.	III	C
Рекомендации по модификации образа жизни при СД и предиабете		
Всем пациентам с СД и предиабетом рекомендован отказ от курения, при этом рекомендовано предоставлять структурированные рекомендации [27, 117].	I	A
Модификация образа жизни рекомендована с целью замедления развития или предотвращения конверсии предиабета, например, НТГ, при СД2 [85, 86].	I	A
С целью снижения избыточной массы тела у пациентов с предиабетом и СД рекомендовано уменьшения количества потребляемых калорий <sup>c</sup> [82, 83, 89, 90].	I	A
С целью профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной или высокой интенсивности, особенно сочетание аэробных и анаэробных тренировок длительность ≥150 мин/нед., при отсутствии противопоказаний, таких как тяжелые сопутствующие заболевания или небольшая ожидаемая продолжительность жизни <sup>d</sup> [110, 111-113, 119].	I	A
Применение витаминов или микроэлементов с целью снижения риска развития СД или ССЗ при СД не рекомендовано [79, 120].	III	B
Рекомендации по контролю гликемии при СД		
С целью снижения риска микрососудистых осложнений при СД рекомендован жесткий контроль гликемии с достижением почти нормальных значений HbA <sub>1c</sub> (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A
Рекомендован выбор индивидуальных целевых уровней HbA <sub>1c</sub> с учетом длительности СД, сопутствующих заболеваний и возраста [122, 150].	I	C
Рекомендовано избегать гипогликемии [136, 139, 140, 151].	I	C
Рекомендации по контролю АД у пациентов с СД и предиабетом		
Цели лечения		
Назначение медикаментозного антигипертензивного лечения рекомендовано пациентам с СД при офисных значениях АД >140/90 мм рт.ст. [155, 178-180].	I	A
Рекомендован индивидуализированный подход при назначении лечения пациенту с СД и АГ. Необходимо снижать АД до целевых значений САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевое значение САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 160, 181-183].	I	A
Рекомендовано снижать ДАД до целевого значения <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [160].	I	C
Лечение и оценка		
Пациентам с СД и предиабетом в сочетании с АГ рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни (снижение массы тела при избыточной массе тела, физическая активность, ограничение употребления алкоголя, соли и увеличение употребления фруктов (например, 2-3 порции), овощей (например, 2-3 порции) и молочных продуктов с низким содержанием жира) [161-163, 166].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендовано назначение блокатора РААС (иАПФ и БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Начинать лечение рекомендовано с назначения комбинации блокатора РААС и антагониста кальциевых каналов или тиазидного/тиазидоподобного диуретика [167-171].	I	A
Рекомендации по лечению дислипидемии гиполипидемическими препаратами		
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с умеренным ССР <sup>e</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [210-212].	I	A

У пациентов с СД2 с высоким ССР <sup>о</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного <sup>1</sup> [210-212].	I	A
У пациентов с СД2 с очень высоким ССР <sup>о</sup> рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного <sup>1</sup> [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), а при высоком ССР — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [213, 214].	I	B
<b>Лечение</b>		
Пациентам с СД и высокими уровнями ХС ЛНП в качестве гиполипидемической терапии первой линии рекомендованы статины: назначение статинов определяется по профилю ССР <sup>о</sup> и с учетом рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (или ХС не-ЛВП) [187].	I	A
При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендована комбинированная терапия, включающая статин и эзетимиб [200, 201].	I	B
У пациентов с очень высоким ССР и сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на комбинированную терапию статином в максимальной переносимой дозе и эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9 [203-206].	I	A
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста [189, 190].	III	A
<b>Рекомендации по антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики у пациентов с СД</b>		
У пациентов с СД и умеренным ССР <sup>о</sup> применение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики не рекомендовано	III	B
<b>Рекомендации по сахароснижающей терапии при СД</b>		
<b>инГЛТ-2</b>		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и очень высоким/высоким ССР <sup>о</sup> рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина [306, 308, 309, 311].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ рекомендовано назначение эмпаглифлозина с целью снижения риска летальных исходов [306].	I	B
<b>арГПП-1</b>		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР <sup>о</sup> рекомендовано назначение лираглутида, семаглутида или дулаглутида [176, 299-300, 302-303].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР <sup>о</sup> рекомендовано назначение лираглутида с целью снижения риска летальных исходов [176].	I	B
<b>Тиазолидиндионы</b>		
Тиазолидиндионы не рекомендованы у пациентов с СН.	III	A
<b>идПП-4</b>		
Саксаглиптин не рекомендован у пациентов с СД2 и высоким риском развития СН [291].	III	B
<b>Рекомендации по лечению пациентов с СД и ОКС/ХКС</b>		
При СД и ИБС показано назначение иАПФ или БРА с целью снижения риска развития ССС [326, 345-347].	I	A
При СД и ИБС рекомендована терапия статинами с целью снижения риска развития ССС [211, 348].	I	A
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе 75-160 мг/сут. рекомендован с целью вторичной профилактики при СД [349].	I	A
У пациентов с СД и ОКС, а также у больных, перенесших ЧКВ или АКШ, рекомендовано применение блокатора рецепторов P2Y <sub>12</sub> , тикагрелора или прасурела в течение 1 года в комбинации с аспирином [350, 351].	I	A
У пациентов, получающих ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами, имеющих высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, показан одновременный прием ингибиторов протонной помпы [253, 336, 352].	I	A
При непереносимости аспирина рекомендовано применение клопидогрела как альтернативного антитромбоцитарного препарата [353].	I	B
<b>Рекомендации по проведению коронарной реваскуляризации у пациентов с СД</b>		
У пациентов с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации (например, применение СЛП и лучевого доступа для ЧКВ; использование левой внутренней грудной артерии в качестве графта при АКШ) [344].	I	A
Рекомендовано проведение контроля почечной функции непосредственно перед ангиографией у пациентов, принимавших метформин, и временно отменять метформин при снижении почечной функции.	I	C
<b>Рекомендации по лечению СН у пациентов с СД</b>		
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов иАПФ и ББ показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД [458, 461, 473-476, 497].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов АМР показаны пациентам с СНнФВ и СД при сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение иАПФ и ББ [465, 466].	I	A
Применение имплантируемых устройств — ИКД, СРТ или СРТ-Д — рекомендовано у пациентов с СД в соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с СН [479-481].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов БРА показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД с непереносимостью иАПФ [457, 459, 460].	I	B

Применение сакубитрила/валсартана показано вместо иАПФ с целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД, у которых симптомы сохраняются, несмотря на проводимое лечение иАПФ, ББ и АМР [421, 471].	I	B
С целью уменьшения выраженности симптомов рекомендовано применение диуретиков у пациентов с СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ с признаками и/или симптомами задержки жидкости [478].	I	B
Реваскуляризация миокарда путем АКШ оказывает сходные эффекты в отношении снижения риска отдаленных летальных исходов у пациентов с СНнФВ с СД и без СД и рекомендована для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением КА, включая значимые стенозы ПМЖА [482].	I	B
Применение алискирена (прямого ингибитора ренина) не рекомендовано у пациентов с СНнФВ и СД вследствие высокого риска гипотензии, ухудшения почечной функции, гиперкалиемии и инсульта [455].	III	B
<b>Рекомендации по лечению пациентов с СД с целью снижения риска развития СН</b>		
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, ассоциированных с СН, у пациентов с СД [306, 311, 496].	I	A
Применение тиазолидиндионов (пиоглитазон, розиглитазон) ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и они не рекомендуются для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [279, 491-493].	III	A
Применение иДПП-4 саксаглиптина ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и он не рекомендуется для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [291].	III	B
<b>Рекомендации по лечению нарушений ритма сердца у пациентов с СД</b>		
У пациентов с СД в возрасте >65 лет при наличии ФП и показателе по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 рекомендовано применение НОАК, которым следует отдавать предпочтение, по сравнению с антагонистами витамина К, в отсутствие противопоказаний [503].	I	A
а) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД и симптомной СН (по NYHA класс II или III) с ФВ ≤35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, проводимой на протяжении 3 мес., с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года с хорошим функциональным статусом.	I	A
б) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД с доказанной фибрилляцией желудочков или гемодинамически значимой ЖТ в отсутствие устранимых причин или в пределах 48 ч от начала ИМ [506].		
С целью профилактики ВСС рекомендованы ББ пациентам с СД и СН и после перенесенного острого ИМ с ФВ ЛЖ <40% [512].	I	A
<b>Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий у пациентов с СД</b>		
<b>Атеросклеротическое поражение сонных артерий</b>		
Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и терапевтических подходов (консервативных, хирургических или эндоваскулярных), как и у пациентов без СД.	I	C
<b>Диагностика ЗАНК</b>		
Показано проведение ежегодного скрининга ЗАНК с оценкой клинических симптомов и/или измерением ЛПИ.	I	C
Рекомендовано проведение обучения пациентов с СД правилам ухода за стопами, особенно лиц с имеющимся ЗАНК, даже при бессимптомном течении. Для улучшения исхода и спасения конечностей необходима ранняя диагностика повреждения ткани и/или инфекции с последующим направлением пациента в отделение, где есть мультидисциплинарная врачебная команда <sup>9</sup> [522].	I	C
Диагностическим критерием ЗАНК является ЛПИ <0,90 независимо от наличия симптомов. В случае наличия симптомов показано проведение дальнейшего обследования, включая дуплексное сканирование.	I	C
В случае повышенного ЛПИ (>1,40) показано проведение других неинвазивных методов обследования, включая оценку ППИ или дуплексного сканирования.	I	C
С целью оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей показано проведение дуплексного сканирования как первого шага диагностического алгоритма.	I	C
В случае обсуждения возможности проведения реваскуляризации при ЗАНК показано проведение КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии.	I	C
<b>Лечение ЗАНК</b>		
У пациентов с СД и симптомным ЗАНК рекомендовано проведение антитромбоцитарной терапии [541].	I	A
Так как пациенты с СД и ЗАНК относятся к категории очень высокого ССР <sup>d</sup> , рекомендовано достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) или снижения ХС ЛНП на ≥50% от исходного <sup>e</sup> [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД и критической ишемией конечности рекомендовано проведение оценки риска ампутации; с этой целью может использоваться шкала Wiffl <sup>f</sup> [494, 522].	I	B
В случае критической ишемии конечности с целью спасения конечности при возможности показано проведение реваскуляризации [542].	I	C
<b>Рекомендации по профилактике и лечению ХБП у пациентов с СД</b>		
У пациентов с СД рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии почек с оценкой рСКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче [543].	I	A
С целью снижения риска микрососудистых осложнений рекомендован жесткий контроль гликемии, с целевым уровнем HbA <sub>1c</sub> (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A

У пациентов с АГ и СД рекомендован индивидуализированный подбор антигипертензивной терапии со снижением САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых людей (в возрасте >65 лет) целевой диапазон САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 181-183].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендованы блокаторы РААС (иАПФ или БРА), в особенности при наличии протеинурии, микроальбуминурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Лечение иНГЛТ-2 (эмплаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ в пределах от 30 до <90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> [306, 311, 313, 496].	I	B
<b>Рекомендации по внедрению пациент-ориентированного подхода при ведении пациентов с СД</b>		
При ведении пациентов с СД рекомендовано внедрение структурированных образовательных программ, основанных на выделении групп пациентов, с целью улучшения осведомленности о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышения ответственности пациентов с СД за собственное здоровье и лечение [560-562].	I	A
Пациент-ориентированный подход рекомендован с целью облегчения разделения ответственности за контроль и принятие решений в контексте определения приоритетов и целей пациента [553, 554, 573].	I	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — общепринятой целью для тучных пациентов с СД является потеря около 5% от исходного веса, <sup>d</sup> — рекомендуется, чтобы все люди уменьшали количество времени, проведенного сидя, разбивая периоды сидячей активности с умеренной до интенсивной физической активности в интервалах >10 мин (в целом эквивалентно 1000 шагов), <sup>e</sup> — см. таблицу 7, <sup>f</sup> — см. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, <sup>g</sup> — включая диabetолога и сосудистого специалиста, <sup>h</sup> — см. таблицу 12.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — ортокоронарное шунтирование, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иДПП-4 ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ППИ — пальце-плечевой индекс, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевание сосудов, Возраст 65-74 года, Пол; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

## 14. Приложение

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы: **Victor Aboyns**, Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, France; **Clifford J. Bailey**, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom; **Antonio Ceriello**, Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS MultiMedica, Milan, Italy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Massimo Federici**, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy; **Gerasimos Filippatos**, University of Athens, Athens, Greece and University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; **Diederick E. Grobbee**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Netherlands; **Tina Birgitte Hansen**, Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; **Heikki V. Huikuri**, Internal Medicine, University of Oulu, Oulu, Finland; **Isabelle Johansson**, Cardiology Unit, Department of Medicine K2, Karolinska Institute and Karolinska University Stockholm, Sweden; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre, Li Ka Shing

Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; **Maddalena Lettino**, Cardiology, Cardiovascular Department, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Italy; **Nikolaus Marx**, Internal Medicine I, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; **Linda G. Mellbin**, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; **Carl J. Östgren**, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; **Bianca Rocca**, Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; **Marco Roffi**, Cardiology, University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Naveed Sattar**, Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; **Petar M. Seferović**, Heart Failure Center, Belgrade University Medical Center, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia; **Miguel Sousa-Uva**, Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Carnaxide, Portugal; **Paul Valensi**, Endocrinology Diabetology Nutrition, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris Nord University, CINFO, CRNH-IdF, Bondy, France; **David C. Wheeler**, Department of Renal Medicine, University College London, London, United Kingdom.

**Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПП):** Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (UK), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

**Национальные кардиологические сообщества ЕОК,** принимавшие активное участие в рецензировании Рекомендаций ЕОК по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 года, разработанным при сотрудничестве с ЕАСД.

**Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parou-nak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bharati Shivalkar; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Nabil Naser; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros M. Petrou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Aleš Linhart; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Per Hildebrandt; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Seppo Lehto; **France:** French Society of Cardiology, Jacques Mansourati; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Ramaz Kurashvili; **Greece:** Hellenic Society

of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Csaba Lengyel; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrainsdottir; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aigul Raissova; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Samai Abilova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Lilia David; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, An Ho Liem; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Gard Frodahl Tveitevaag Svingen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marianna Janion; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vine-reanu; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Lubomira Fabryova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Manuel F. Jiménez-Navarro; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Anna Norhammar; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Tahseen Ahmad Chowdhury.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте ЕОК [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## Поздравляем Юрия Исаевича Гринштейна

21 апреля 2020г известному российскому терапевту и кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой терапии института последиplomного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Юрию Исаевичу Гринштейну исполняется 70 лет.

В 1975г Ю.И. Гринштейн окончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института. В 1976-1980гг он — врач лаборатории гемодиализа Краевой больницы. Выполнял наложение артерио-венозных шунтов и сосудистых анастомозов, проводил сеансы гемодиализа больным с острой и хронической почечной недостаточностью, был одним из основоположников хронического гемодиализа в Красноярском крае. С 1980г — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 Красноярского медицинского института, а с 1993г доцент этой же кафедры. В 1985г защитил в Москве кандидатскую диссертацию, в 1994г докторскую в Сибирском медицинском университете в г. Томске. С 1993г заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС (ныне ИПО) Красноярского медицинского университета.

С 1996 по 1998гг Ю.И. Гринштейн — проректор КрасГМА по лечебной работе и последиplomному образованию. С 1998 по 2003гг, по совместительству с заведованием кафедрой, возглавлял Краевой Центр интенсивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии на этапе его становления, внес существенный вклад в развитие современных технологий в кардиологии и кардиохирургии в Красноярском крае. Им были налажены тесные контакты с ведущими кардиохирургическими центрами страны и за рубежом, позволившие подготовить квалифицированные кардиохирургические кадры и в достаточно короткие сроки начать операции на открытом сердце в Красноярске. За годы руководства центром в клинике стали выполняться операции коронарного шунтирования, протезирования клапанов сердца, быстрыми темпами развивалась инвазивная кардиология.

Научные интересы Ю.И. Гринштейна весьма широки и связаны с изучением молекулярно-клеточных механизмов прогрессирования патологии сосудов и гемостаза различного генеза, а также разработкой новых методов ранней диагностики и лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, патологии почек. Хорошо известны многолетние работы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам и изучению предикторов сосудистых тромбозов, а также работы последнего пятилетия по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Красноярском крае в рамках исследования ЭССЕ-РФ.



Постоянный участник конгрессов в России и за рубежом. Его доклады и лекции по актуальным вопросам терапии и кардиологии хорошо известны специалистам. Гринштейн Ю.И. член Российского и Европейского общества кардиологов, член профильной комиссии МЗ РФ по кардиологии, член центрального совета российского научного медицинского общества терапевтов, председатель научно-практического общества терапевтов Красноярского края и председатель регионального отделения РМОАГ, член редакционной коллегии журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Креативная кардиология”, “Неотложная кардиология”, “Сибирский медицинский журнал, Томск”, “Сибирское медицинское обозрение”, “Тихоокеанский медицинский журнал”, “Кардиология: новости, мнения, обучение”.

Под руководством Гринштейна Ю.И. защищено 20 диссертационных работ, он — автор 570 печатных работ, 6 монографий, пособия для врачей “Неотложная помощь в терапии и кардиологии”, 23 патентов РФ на изобретения, 76 рационализаторских предложений. На протяжении многих лет успешно занимается образовательной деятельностью в области клиники внутренних болезней и кардиологии, много сил отдает любимой клинической работе. Подготовленные Юрием Исаевичем специалисты работают как в Российской Федерации, так и за рубежом. Большое внимание Юрий Исаевич уделяет работе с молодежью, подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров. Аспиранты и ученики Юрия Исаевича выступают с докладами на крупных российских и европейских конгрессах кардиологов,

побеждают на российских интеллектуальных конкурсах специалистов.

Гринштейн Ю. И. — региональный руководитель 15 крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств.

В 2014г Юрию Исаевичу присвоено почетное звание “Заслуженный врач России”. Он награжден знаком “Отличник здравоохранения”, является лауреатом профессорской премии мэра г. Красноярска.

Юрий Исаевич Гринштейн высококвалифицированный специалист в терапии и кардиологии. Он хорошо известен как врач интернист, педагог и ученый-исследователь в нашей стране.

Редколлегия Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям Юрия Исаевича с юбилеем от его учеников и коллег и желает ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих достижений.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

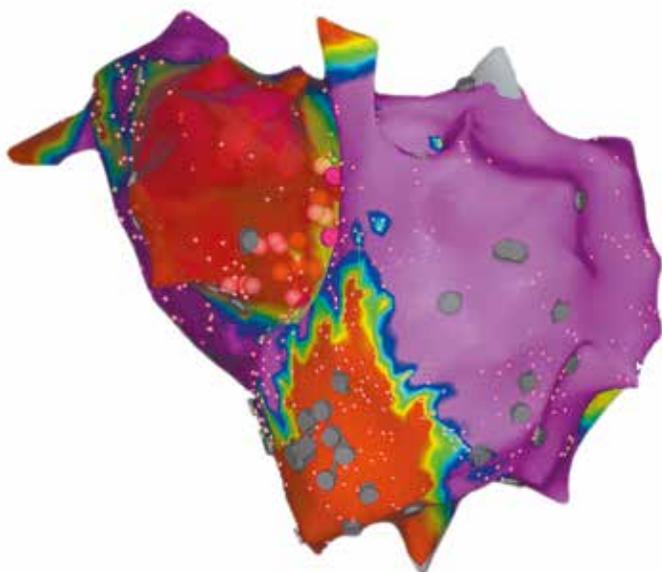


Национальный  
медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова



# III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:  
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**  
20–24 октября 2020 года



**Информация о форуме и онлайн регистрация участников:  
[scardio.ru](http://scardio.ru)  
[almazovcentre.ru](http://almazovcentre.ru)**

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ  
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**



# Джардинс®

## СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества<sup>1\*</sup>  
Доказанная кардио-  
и нефропротекция<sup>1</sup>

**38%**  
снижение ОР  
СС-смерти<sup>1†</sup>

**35%**  
снижение ОР  
госпитализаций  
по причине СН<sup>1††</sup>

**39%**  
снижение ОР  
возникновения  
или ухудшения  
нефропатий<sup>1‡</sup>

Включен более чем  
в 60 рекомендаций в мире  
благодаря доказанным  
СС-преимуществам<sup>3-5</sup>

Джардинс®  
(эмпаглифлозин)

\* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе<sup>1</sup>

† Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)<sup>1</sup>

†† Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)<sup>1</sup>

‡ Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сывороточного креатинина, СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME® (СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации)

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;001:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакологическая группа.** Гликозимицическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. \*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гипотонии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотонии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, заывая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одного суток. Применение препарата в особых группах пациентов. Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано. Пациентам с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получающих эмпаглифлозин или placebo, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, распределены по системно-органическим классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень часто.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания – гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уретрит). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочевыделения. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гипотония. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – диурез. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.  
Тел. +7 (495) 544 50 44  
www.boehringer-ingenelheim.com  
Информация для специалистов здравоохранения

 **Boehringer  
Ingelheim**

PC-RU-100561, февраль 2020