

На правах рукописи

Починка Илья Григорьевич

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ВЫЯВЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ
ОТЯГОЩАЮЩИХ ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Казань - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: Стронгин Леонид Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (г. Нижний Новгород)

Официальные оппоненты:

1. **Козиолова Наталья Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь)
2. **Шутов Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск)
3. **Галяутдинов Геншат Саляхутдинович** – доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г. Казань)

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «18» мая 2020 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте https://kazangmu.ru/files/наука/Pochinka_d.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета:

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В течение последних десятилетий наблюдается непрерывный рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В российской популяции распространенность ХСН достигает 7% (Беленков Ю.Н., 2011), а общая численность больных ХСН в мире в настоящее время оценивается на уровне 38 млн (Mann D.L., 2016). Известно, что при ХСН выявляется в 1,5-2,0 раза повышенный риск развития новых случаев сахарного диабета 2 типа (Preiss, D., 2009), в свою очередь наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) сопровождается приблизительно в 2 раза повышенным риском развития новых случаев ХСН (Goyal A., 2010). Сочетание ХСН и СД2 закономерно является часто встречающимся синдромом, в частности, у больных СД2 распространенность клинически выраженной ХСН приблизительно в 2,5 раза выше, чем в общей популяции, а распространенность СД2 при ХСН варьирует, в зависимости от изучаемой популяции, в пределах 12-40 % (MacDonald M.R., 2008). Сочетание ХСН и СД2 характеризуется не только широкой распространенностью, но и тяжелым течением. Наличие СД2 сопровождается в 1,4-2,0 раза большей частотой госпитализаций по поводу острой декомпенсации ХСН (Dauriz M., 2017) и почти в 2 раза большим риском смерти больных ХСН (Cunha F.M., 2018). Таким образом, выявление диабет-ассоциированных факторов, отягощающих течение ХСН при наличии СД2, разработка методов их диагностики, определение критериев для вмешательства и целевых значений для контроля, разработка методов управления этими факторами, являются актуальными вопросами, ответы на которые позволят достичь улучшения прогноза больных с сочетанной патологией.

Степень разработанности темы исследования

Экспериментальные и клинические работы во многом раскрывают механизмы неблагоприятного влияния сахарного диабета на развитие и течение ХСН. С одной стороны, сахарный диабет тесно связан с кругом заболеваний, непосредственно приводящих к развитию ХСН. К последним можно отнести артериальную гипертензию и коронарный атеросклероз (Галстян Г.Р., 2016), ожирение и инсулинорезистентность (Agoog A.R., 2012). Также имеются доказательства влияния хронической гипергликемии на течение ХСН - через

механизмы глюкозотоксичности (Browntee M., 2005) в сочетании с нейрогормональной активацией (Griffin T.P., 2018) и вегетативным дисбалансом (Мкртумян А.М., 2015), гипергликемия приводит к структурным и функциональным изменениям миокарда, совокупность которых принято называть диабетической кардиомиопатией (Battiprolu P.K., 2010). С другой стороны, увеличение тяжести ХСН сопровождается нарастанием инсулинорезистентности и снижением толерантности к глюкозе (Галяутдинов Г.С., 1995), что сопровождается увеличением риска развития новых случаев СД2.

На сегодняшний день установлено, что зависимость между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и прогнозом при ХСН носит «U-образный» характер (Стронгин Л.Г., 2004). Значение HbA1c, ассоциированное с наиболее благоприятным течением ХСН, находится на уровне 7,8 % (Elder D.H., 2016). При этом клинические исследования не выявили улучшение исходов при активном снижении HbA1c ниже диапазона оптимальных значений (Turnbull F.M., 2009). Также выяснено, что антидиабетические препараты значительно различаются по влиянию на риск развития ХСН и течение существующей ХСН (Мамедов М.Н., 2018).

Вместе с тем, требуют дальнейшего изучения структура и удельное значение диабет-ассоциированных факторов, отягощающих течение ХСН. С практической точки зрения важно оценить место дисгликемии и каждого из ее компонентов в отдельности (гипергликемии, гипогликемии и вариабельности гликемии) в ряду прочих тесно связанных между собой диабет-ассоциированных факторов. Также необходимо установить выраженность влияния диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии на течение и прогноз при ХСН. Требуется выяснить, являются ли диабет-ассоциированные факторы корригируемыми и оказывает ли коррекция этих факторов положительное влияние на течение ХСН. Ответы на поставленные вопросы позволят уточнить алгоритм диагностических и лечебных подходов у больных с сочетанием ХСН и СД2.

Цель исследования

Изучить особенности течения хронической сердечной недостаточности при наличии сахарного диабета 2 типа для выявления отягощающих диабет-ассоциированных факторов и разработки алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, направленных на коррекцию этих факторов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ факторов, способствующих развитию острой декомпенсации ХСН, в группах с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа.
2. Сравнить потребность в повторных госпитализациях в связи ХСН и риск смерти в течение 5-летнего наблюдения после стационарного лечения по поводу острой декомпенсации ХСН при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа.
3. Установить круг важнейших диабет-ассоциированных факторов, отягощающих течение ХСН при наличии СД2, и определить среди них место специфичных для сахарного диабета 2 типа механизмов.
4. Изучить функциональное состояние системы кровообращения и течение ХСН при наличии сахарного диабета 2 типа с точки зрения влияния дисгликемии. Определить диапазон оптимальных значений гликированного гемоглобина и суточных колебаний гликемии у больных с сочетанием ХСН и СД2.
5. Установить возможность коррекции течения хронической сердечной недостаточности при наличии СД2 путем контроля гликемии. Изучить эффекты применения метформина и ситаглиптина у больных ХСН в сочетании с СД2.
6. Определить у больных ХСН и сопутствующим СД2 оптимальный метод диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН). Выявить у больных с сочетанием ХСН и СД2 частоту ДКАН и оценить ее влияние на течение и прогноз ХСН. Изучить клинические эффекты тиоктовой кислоты у больных с сочетанием ХСН и СД2. Разработать показания к применению тиоктовой кислоты у больных ХСН при наличии ДКАН.
7. Изучить у больных ХСН с сопутствующим СД2 соотношение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембранах клеток и определить показания к применению ω -3 ПНЖК в этой группе пациентов.

Научная новизна

В ходе проведенного исследования и анализа полученных данных выявлено снижение порога развития острой декомпенсации ХСН (ОД-ХСН) при наличии СД2. Обнаружено, что в популяции госпитализированных с ОД-ХСН при

отсутствии СД2 достоверно чаще распространены дополнительные факторы, способствующие острой декомпенсации, такие как фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких и гипотония.

Обосновано наличие триады диабет-ассоциированных факторов, определяющих течение и прогноз ХСН при наличии СД2 (кардиоваскулярные заболевания, хроническая болезнь почек и группа специфичных для СД2 диабет-обусловленных факторов). Установлен независимый характер неблагоприятного влияния на течение ХСН диабет-обусловленных факторов, что проявляется в достоверно худшей выживаемости больных ХСН и СД2 при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда и сохраненной или незначительно сниженной скорости клубочковой фильтрации.

Показана особая роль дисгликемии, являющейся триггером для развития диабет-обусловленных факторов ХСН – диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и диабетической кардиомиопатии. Впервые показана связь выраженности клинических проявлений ХСН, результатов теста с ходьбой, электрофизиологических параметров сердца, желудочковых нарушений ритма, агрегационной активности тромбоцитов и повышенного риска сердечно-сосудистых исходов как с хронической гипергликемией, так и с выраженностью суточных колебаний уровня глюкозы, а также с частотой гипогликемии.

Объяснен феномен U-образной зависимости прогноза ХСН от уровня HbA1c. Показана роль ХБП и гипогликемии у больных левой частью U-образной кривой (т.е. при HbA1c < 7,0 %). Определено, что количественно больший вклад в неблагоприятный прогноз ХСН принадлежит пациентам правой части U-образной кривой (при HbA1c > 8,0 %). Установлено, что эта группа пациентов сохраняет терапевтический потенциал для более жесткого гликемического контроля. Определены целевые значения контроля гликемии у больных СД2 при ХСН: абсолютное снижение уровня HbA1c на $\geq 1\%$ в течение года (при исходном уровне HbA1c $\geq 8\%$) и достижение суточных колебаний гликемии в пределах MAGE < 5 ммоль/л.

Разработан метод диагностики ДКАН и определено ее клиническое значение при наличии ХСН. Впервые обоснованы показания к назначению препарата тиоктовой кислоты и целевые значения показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN ≥ 33 мс) у больных ХСН и сопутствующим СД2.

Установлено влияние инсулинотерапии на соотношение $\omega 6/\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах у больных ХСН в сочетании с СД2. Обоснованы показания к применению препаратов $\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот у больных ХСН в сочетании с СД2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлено клиническое значение отягощающих диабет-ассоциированных факторов ХСН и показан их независимый характер. Обоснована важность диагностики состояния гликемического контроля – определения уровня HbA1c, расчета показателей variability гликемии и выявления гипогликемических состояний у больных с сочетанием ХСН и СД2.

Обнаружен корригируемый характер диабет-обусловленных факторов - продемонстрирована возможность снижения HbA1c, variability гликемии и частоты гипогликемии путем обучения пациентов, использования ими средств самоконтроля и оптимизации сахароснижающей терапии. Показаны благоприятные клинические эффекты управления диабет-обусловленными факторами ХСН. Определен диапазон оптимальных значений и представлены целевые значения управления параметрами гликемического контроля.

Представлен оптимальный метод диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией при наличии ХСН. Обоснована необходимость диагностики ДКАН. Определены показания для применения тиоктовой кислоты у больных с сочетанием ХСН и СД2, а также критерии оценки эффективности такого лечения. Обоснована важность проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХСН в сочетании с СД2 с целью выявления желудочковых аритмий. Уточнены показания к применению ω -3 ПНЖК у этих пациентов. Представлен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и управление диабет-ассоциированными факторами ХСН.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование базировалось на применении общенаучных методов познания – теоретических и экспериментальных, а также специальных методов с использованием принципов доказательной медицины. В работе использованы следующие специальные методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические.

Интерпретация полученных научных результатов, формулировка выводов и положений основывались на логических методах исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных хронической сердечной недостаточностью при наличии СД2 снижается порог развития острой декомпенсации ХСН: при отсутствии сахарного диабета у пациентов достоверно чаще встречаются дополнительные факторы, способствующие ОД-ХСН, такие как фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких и гипотония. У больных ХСН наличие СД2 сопровождается увеличением риска смерти во время стационарного лечения по поводу ОД-ХСН, а также потребности в повторных госпитализациях и риска смерти в течение последующих 5 лет.
2. Неблагоприятное течение ХСН при наличии СД2 обусловлено действием диабет-ассоциированных факторов. Триаду отягощающих диабет-ассоциированных факторов ХСН составляют: 1) кардиоваскулярные заболевания, 2) хроническая болезнь почек и 3) группа факторов специфичных только для сахарного диабета (диабет-обусловленные факторы). Диабет-обусловленные факторы имеют самостоятельное значение, их влияние на течение ХСН носит независимый от кардиоваскулярной патологии и болезни почек характер. К диабет-обусловленным факторам относятся дисгликемия, диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия и диабетическая кардиомиопатия.
3. У больных ХСН и сопутствующим СД2 дисгликемия определяет выраженность клинических проявлений ХСН, снижение толерантности к ходьбе, изменения электрофизиологических параметров, развитие потенциально опасных нарушения сердечного ритма, повышенную агрегационную активность тромбоцитов и повышенный риск сердечно-сосудистых исходов. У больных ХСН в сочетании с СД2 клиническое значение имеет не только степень хронической гипергликемии, но и выраженность суточных колебаний уровня глюкозы, а также частота гипогликемии.
4. У больных ХСН и сопутствующим СД2 управление дисгликемией сопровождается замедлением прогрессирования ХСН, снижением

желудочковой эктопической активности, снижением риска неблагоприятных исходов. У пациентов с исходным уровнем $HbA1c \geq 8\%$ терапевтической целью гликемического контроля является абсолютное снижение уровня $HbA1c$ на $\geq 1\%$ в течение года, достижение суточных колебаний гликемии в пределах $MAGE < 5$ ммоль/л и исключение гипогликемии.

5. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия является распространенным диабет-обусловленным фактором, отягощающим ХСН в сочетании с СД2. Наличие ДКАН ассоциируется с повышенным риском развития больших сосудистых событий (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, инсульт), снижением переносимости физической нагрузки и нарастанием клинических проявлений ХСН. Применение тиоктовой кислоты у больных ХСН, имеющих ДКАН, приводит не только к увеличению параметров вариабельности сердечного ритма, но и сопровождается отчетливым клиническим эффектом в виде поддержания стабильных результатов теста 6-минутной ходьбы.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации получены на достаточном клиническом материале, в исследовании использовались современные диагностические методы, результаты подвергнуты статистическому анализу и сопоставлены с имеющимися в литературе данными. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ НО Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, ГБУЗ НО «ДГВВ им. А.М. Самарина», г Дзержинск, ГБУЗ НО «Павловская ЦРБ», ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Теоретические положения, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Материалы исследования представлены в виде докладов на 17 российских конференциях и конгрессах (российский национальный кардиологический конгресс, всероссийский диабетологический конгресс и др.), а также на 11 международных конференциях и конгрессах (Annual Meeting of the EASD, Acute Cardiovascular Care и др.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 72 научные работы, из них 15 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для

публикации основных научных результатов диссертационных исследований (в том числе 10 публикаций в журналах, входящих в Web of science и/или Scopus), а также 2 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 297 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 9 глав, включая обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание результатов, а также обсуждение полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 87 таблицами, 72 рисунками и 2 клиническими примерами. Список литературы содержит 220 источников, из них 39 – отечественных и 181 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы данные обследования и наблюдения за 1397 пациентами, среди которых в 807 случаях имелось сочетание ХСН и СД2, в 533 случаях имелась ХСН без сахарного диабета, в 37 случаях – СД2 без ХСН и 20 случаях – не имелось ни СД2, ни ХСН. Из пациентов, включенных в исследование, в течение 5 лет наблюдались 735 больных, в течение 12 месяцев – 230 больных, в течение 6 месяцев – 210 больных и 222 больных приняли участие в одномоментных исследованиях. Возраст больных ХСН составил 69 ± 11 лет. Пациенты были представлены преимущественно III (82 %) и IV (12 %) функциональным классом ХСН, 30% случаев было представлено ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ), 28 % - ХСН с промежуточной ФВ и 42 % - ХСН с сохраненной ФВ. Средний уровень HbA1c у больных ХСН при наличии СД2 составил $8,8 \pm 1,5$ %, инсулинотерапию получали 37 % пациентов, имеющих СД2. Дизайн исследования может быть представлен в виде трех этапов: 1) изучение течения и прогноза ХСН при наличии СД2, 2) выявление диабет-ассоциированных факторов, определяющих течение ХСН при наличии СД2 и 3) пути коррекции и оценка эффективности управления диабет-ассоциированными факторами. Описанные этапы включали 13 фрагментов исследования, выполненных на различных группах пациентов, всего потребовалось сформировать 16 групп. На рисунке 1 приведен дизайн исследования: его этапы, фрагменты, группы больных, объем материала и продолжительность наблюдения.

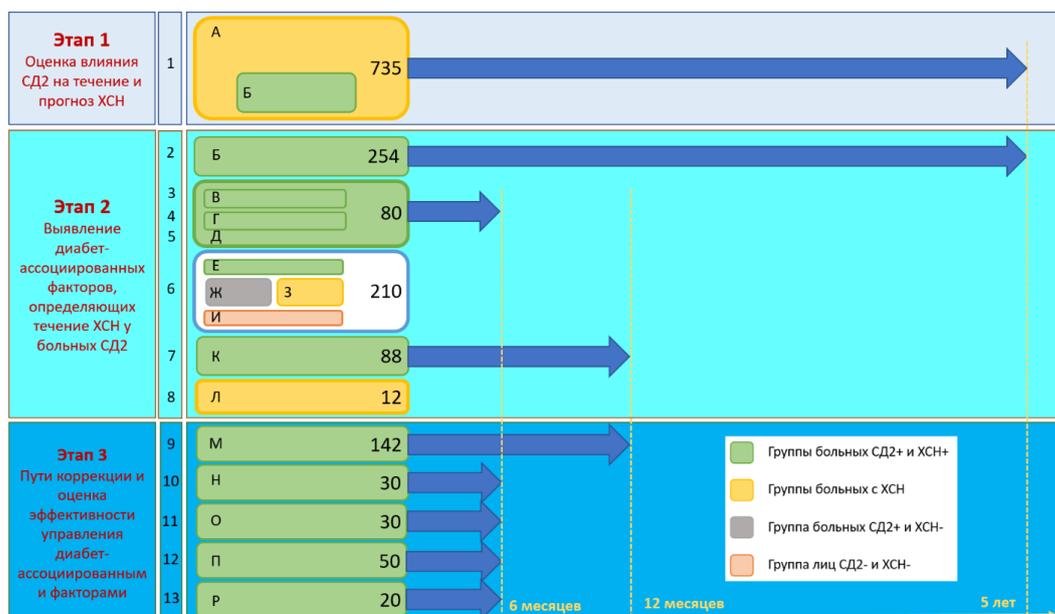


Рисунок 1 - Дизайн исследования: этапы, фрагменты, сформированные группы, объем выборки и продолжительность наблюдения

Ниже приведен перечень фрагментов исследования с краткой характеристикой групп, указанием сущности решаемых задач и методологии исследования.

Фрагмент 1: изучение влияния СД2 на течение и прогноз больных с ОД-ХСН в течение госпитализации, 18 месяцев и 5 лет после выписки. Проведено на когорте «А» (см. рисунок 1), включающей 735 пациентов, госпитализированных с ОД-ХСН. Тип исследования: регистровое когортное. Продолжительность наблюдения составляла 5 лет.

Фрагмент 2: изучение влияния гликемического контроля на течение ХСН. Выполнено в группе «Б», входящей в состав когорты «А» и включающей 254 больных СД2, госпитализированных с ОД-ХСН. Тип исследования: регистровое когортное. Продолжительность наблюдения составляла 5 лет.

Фрагмент 3: изучение влияния variability гликемии на желудочковые нарушения ритма с помощью сочетанного непрерывного мониторингования уровня глюкозы и электрокардиограммы, выполнено на группе «В», включающей 20 больных СД2, страдающих ХСН. Тип исследования: одномоментное.

Фрагмент 4: изучение влияния variability гликемии на агрегацию тромбоцитов, проведено на группе «Г», включающей 20 больных с сочетанием СД2 и ХСН, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в составе ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля в связи с перенесенным острым инфарктом миокарда в течение последних 6 – 12 месяцев до включения в исследование. Тип исследования: одномоментное.

Фрагмент 5: изучение влияния variability гликемии на течение ХСН, выполнено в группе «Д»,

включающей 80 больных СД2 и ХСН. Тип исследования: наблюдательное, проспективное. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. *Фрагмент 6:* разработка метода диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН) у больных СД2 при наличии ХСН. Для данного фрагмента сформированы следующие группы пациентов: группа «Е», включающая 105 больных с сочетанием СД2 и ХСН; группа «Ж», включающая 48 больных с ХСН без сахарного диабета; группа «З», включающая 20 лиц, не имеющих сахарного диабета и ХСН, и группа «И», включающая 37 больных СД2 без ХСН. *Фрагмент 7:* изучение влияния ДКАН на течение ХСН, выполнено в группе «К», которую составили 88 больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих ХСН. Тип исследования: наблюдательное проспективное. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. *Фрагмент 8:* изучение соотношения полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембранах клеток у больных ХСН и его влияния на желудочковые нарушения ритма, проведено на группе «Л», включающей 12 пациентов с ХСН, в том числе 8 больных СД2. Тип исследования: одномоментное. *Фрагмент 9:* изучение влияния снижения HbA1c на течение ХСН, проводилось в группе «М», включающей 142 больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ХСН. Терапевтическое вмешательство заключалось в обучении больных и обеспечении средствами и расходными материалами для самоконтроля гликемии. Тип исследования - «до-после». Продолжительность наблюдения больных – 12 месяцев. *Фрагмент 10:* изучение эффектов применения метформина у больных с клинически выраженной ХСН, выполнено на группе «Н», сформированной из 30 больных СД2 в сочетании с ХСН. В группе вмешательства, состоящей из 16 пациентов, к сахароснижающей терапии добавлялся метформин, группа контроля состояла из 14 пациентов. Тип исследования: открытое рандомизированное. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. *Фрагмент 11:* изучение клинических эффектов применения ситаглиптина у больных СД2 при наличии ХСН, выполнено в группе «О», включающей 30 пациентов с сочетанием СД2 типа и ХСН. В группе вмешательства, включающей 15 больных, к сахароснижающей терапии добавлялся ситаглиптин. Тип исследования: открытое рандомизированное. Длительность терапии ситаглиптином и продолжительность наблюдения составили 6 месяцев. *Фрагмент 12:* изучение влияния тиоктовой кислоты на течение ХСН у больных, имеющих ДКАН, выполнено в группе «П», состоящей

из 50 пациентов с соответствующей патологией. В группе вмешательства, включающей 28 больных, назначался препарат тиоктовой кислоты. Группу контроля составили 22 пациента. Тип исследования: открытое рандомизированное. Длительность терапии тиоктовой кислотой составила 3 месяца, длительность наблюдения – 6 месяцев. *Фрагмент 13*: изучение влияния терапии ω -3 ПНЖК на желудочковые нарушения сердечного ритма у больных с ХСН, получающих инсулинотерапию, проведено в группе «Р», включающей 20 пациентов. В группе вмешательства, состоящей из 10 больных, назначался препарат ω -3 ПНЖК. Группу контроля составили 10 больных. Тип исследования: открытое рандомизированное. Продолжительность терапии препаратом ω -3 ПНЖК – 3 месяца, длительность наблюдения – 6 месяцев.

Для оценки тяжести ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. Для оценки функционального класса ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). При исследовании автономной нейропатии использовались кардиоваскулярные пробы по D. Ewing. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях проводилась с помощью аппарата EDAN SE-12 («EDAN», Китай). Суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью системы «Миокард-Холтер» (НИМП ЕСН, Россия). При исследовании вариабельности сердечного ритма использовался аппарат «Полиспектр-Ритм» («НейроСофт», Россия). ЭХО-кардиография проводилась с помощью ультразвуковых сканеров «LOGIQ 5 EXPERT» (GE, США) и Mindray M7 (Mindray, Китай). Непрерывное мониторирование уровня глюкозы проводилось с помощью аппарата CGMS System Gold MiniMed (Medtronic, США). Для оценки суточной вариабельности гликемии использовались стандартное отклонение (SD) и средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE). Исследование общего анализа крови проводилось на автоматическом анализаторе «CELL-DYN Ruby» («Abbott», США), общего анализа мочи – на автоматическом анализаторе UriLit (Urit, Китай). Рутинные биохимические анализы крови (глюкоза в венозной плазме, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза, общий холестерин) выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 680» (OLYMPUS, Япония). Скорость клубочковой фильтрации определялась с помощью расчетного метода по формуле СКД-ЕPI. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

исследовался на аппарате Cobas h 232 (Roche Diagnostics, Швейцария). Определение HbA1c проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 680» (OLYMPUS, Япония). Для проведения самоконтроля гликемии использовались портативные глюкометры «Accu-Check Active» и «Accu-Check Go» (Roche Diagnostics, Швейцария). Показатели кислотно-щелочного состояния и уровень лактата исследовались с помощью аппарата ABL 800 flex (Radiometer, Дания). Количественную агрегометрию методом светорассеяния по Born проводили на аппарате AP 2110 (Solar, Беларусь), в качестве индуктора активации тромбоцитов использовался раствор АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл. Исследование полиненасыщенных жирных кислот проводилось с помощью метода газовой хроматографии (масс-спектроскопия), материалом для исследования служили образцы плазмы и подготовленных эритроцитов. Исследовались массовые доли линолевой ($C_{18:2}$ ω -6), дигомо-гамма-линоленовой ($C_{20:3}$ ω -6) и арахидоновой ($C_{20:4}$ ω -6), эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$ ω -3) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$ ω -3) полиненасыщенных жирных кислот.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ STATISTICA 10 («TIBCO», США) и MedCalc 18.6 («MedCalc software», Бельгия). Уровнем значимости α считали 5%, для оценки статистической достоверности рассчитывали р-значение и/или 95% доверительный интервал. Характер распределения количественных данных оценивали с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Количественные данные с нормальным распределением представляли в виде Mean \pm SD, где Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. При описании количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, использовали Median [Q1; Q3], где Median – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный интервал. Достоверность отличия количественных данных в двух независимых группах использовали Student's t-test (при нормальном распределении) и тест Mann-Whitney (при распределении, отличающемся от нормального), в трех независимых группах – критерий Kruskal-Wallis, в двух зависимых группах – тест Wilcoxon, в трех зависимых группах – критерий Friedman. При сравнении долей в независимых выборках использовали χ^2 (Хи-квадрат) Pearson, в случаях сравнения выборок малого объема использовали двухсторонний точный критерий Fisher. При сравнении долей в зависимых выборках использовали

критерий McNemar. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Spearman. Классификация наблюдений проводилась с помощью кластерного анализа методом k-средних. Для оценки диагностического теста и поиска точки отсечения использовали ROC – анализ. Для многофакторного анализа бинарного исхода использовали метод логистической регрессии. Исследование выживаемости проводилось с помощью метода Kaplan-Meier, сравнение выживаемости в двух группах проводили с помощью метода Gehan – Wilcoxon, многофакторный анализ выживаемости проводили с помощью модели пропорционального риска (регрессионного анализа по Cox).

Результаты исследования

Острая декомпенсация ХСН и сахарный диабет 2 типа

По данным регистра острой декомпенсации ХСН из 735 пациентов, госпитализированных с ОД-ХСН (группа А, см. рисунок 1), 254 страдали СД2 (35%). В течение 5 лет в исследуемой когорте зарегистрировано 444 смертельных исхода: 166 в группе СД2 и в группе без диабета - 278 случаев. Наличие СД2 сопровождается повышенным риском смерти от всех причин в индексную госпитализацию, в течение 18 месяцев и 5 лет наблюдения, что подтверждается результатами сравнительного анализа и многофакторных регрессионных моделей (таблица 1). В группе больных СД2 85 (52%) смертельных исходов обусловлено прогрессированием ХСН, при отсутствии диабета таких исходов 112 (40%) ($p = 0,03$, Хи-квадрат Pearson).

Таблица 1 - Влияние СД2 на частоту наступления смерти при ХСН.

Период наблюдения	Сравнение частот наступления смерти больных ХСН при наличии vs отсутствии СД2	Отношение рисков и 95% ДИ наступления смерти больных ХСН при наличии СД2
Госпитализация	10 % vs 6 %, $p = 0,040^1$	2,5 (1,3-4,8), $p = 0,008^2$
18 месяцев	31% vs 24%, $p = 0,040^1$	1,4 (1,1-1,7), $p = 0,043^3$
5 лет	65% vs 58%, $p = 0,046^1$	1,3 (1,0-1,6), $p = 0,037^3$

(ДИ – доверительный интервал, ¹ - Хи-квадрат Pearson, ² – логистическая регрессия, ³ - регрессионный анализ по Cox)

В течение 18 месяцев в повторных госпитализациях по поводу ОД-ХСН нуждались 73 из 452 (16%) в группе больных, не имеющих сахарного диабета, по сравнению с 51 из 228 (22%) в группе больных СД2, $p = 0,047$ (Хи-квадрат Pearson). По результатам многофакторного анализа отношение рисков повторной госпитализации в течение 12 месяцев при наличии СД2 составило 1,9 (95% ДИ 1,1-3,2), $p = 0,025$.

В регистр включались пациенты с ОД-ХСН, нуждающиеся в госпитализации. Поэтому пациенты оказались естественным образом уравни по тяжести сердечной недостаточности, что позволило сравнить структуру факторов, вызвавших декомпенсацию ХСН. При ОД-ХСН у больных СД2 реже встречалась фибрилляция предсердий (ФП) - 37% vs 51% соответственно, $p < 0,001$, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - 23% vs 34%, $p = 0,003$, гипотония при поступлении - 11% vs 21%, $p < 0,001$. Таким образом, важнейшей клинической особенностью больных СД2 является *снижение порога развития острой декомпенсации ХСН*. У пациентов, не имеющих сахарного диабета, для острой декомпенсации чаще требуются дополнительные факторы – ФП, ХОБЛ, гипотония. Наличие СД2 при ХСН можно рассматриваться в качестве фактора, способствующего ОД-ХСН.

В группе СД2 оказались выше: уровень креатинина (114 ± 67 vs 102 ± 51 мкмоль/л, $p = 0,009$, t-критерий), уровень протеинурии (0,4 [0; 0,3] vs 0,0 [0;0,1] г/л, $p < 0,001$, тест Mann-Whitney), а также частота случаев выраженной протеинурии (2,8% vs 0,2% соответственно, $p = 0,001$, Хи-квадрат Pearson); уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) оказался ниже в группе больных СД2: 60 [44; 74] vs 67 [51; 79] мл/мин, $p < 0,001$, Mann-Whitney тест), в группе больных СД2 чаще встречались случаи pСКФ < 30 мл/мин: 11% vs 4% ($p < 0,001$, Хи-квадрат Pearson). Выявлено, что при pСКФ > 45 мл/мин негативное влияние СД2 на прогноз при ХСН является достоверным (*рисунок 2А*), pСКФ < 45 мл/мин кривые выживаемости не расходятся (*рисунок 2Б*). Аналогичным образом, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), детерминирует прогноз больных с ХСН, «растворяя» негативное влияние СД2. При отсутствии перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе наблюдается достоверное расхождение кривых выживаемости в группах с наличием и отсутствием СД2 ($p = 0,044$, тест Gehan – Wilcoxon). Перечисленные выше факты, не только подчеркивают значение патологии почек и атеросклеротической кардиоваскулярной патологии, как важнейших диабет-ассоциированных факторов ХСН, но и подтверждают наличие иных механизмов прогрессирования ХСН за пределами нефропатии и коронарной болезни сердца. Для обозначения последних будем использовать термин - *диабет-обусловленные факторы*. В их основе лежит дисгликемия.

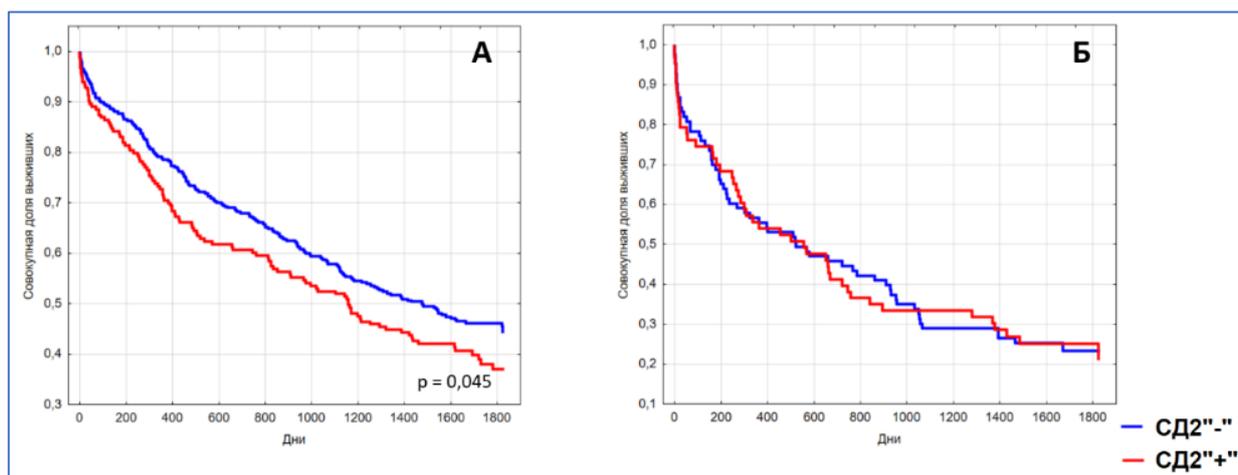


Рисунок 2 - Кривые выживаемости больных с ОД-ХСН в зависимости от наличия СД2: А) при $rСКФ \geq 45$ мл/мин, Б) при $rСКФ < 45$ мл/мин.

Течение ХСН и контроль гликемии при наличии СД2

При анализе данных в группе Б (см. рисунок 1) выявлен U-образный характер зависимости между частотой наступления смерти у больных ХСН в сочетании с СД2 и исходным уровнем HbA1c, рисунок 3. Диапазон оптимальных значений HbA1c находится в пределах 7,0-7,9%.

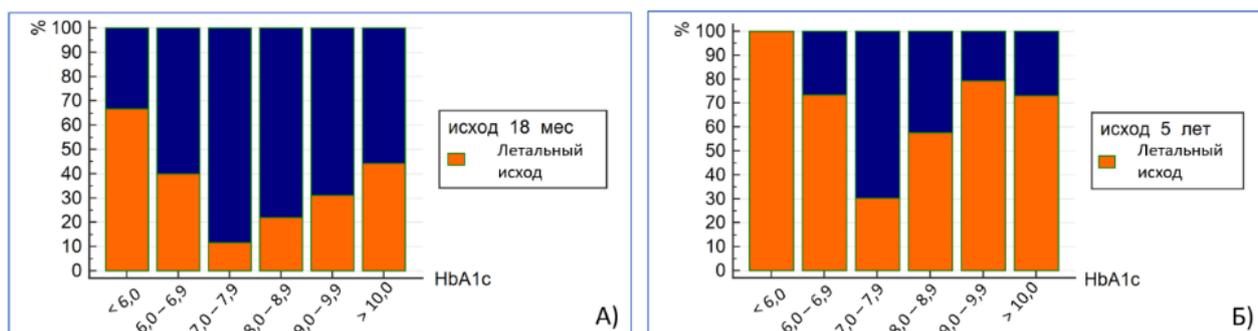


Рисунок 3 - Относительная частота наступления смерти в различных категориях уровня HbA1c: А) в течение 18 месяцев, Б) в течение 5 лет ($n = 245$ наблюдений, для А) $p = 0,004$, для Б) $p < 0,001$, Хи-квадрат Pearson).

У пациентов «левого колена» ($HbA1c < 7,0\%$, 33 случая) по сравнению с больными диапазона оптимальных значений (43 случая) достоверно чаще встречались $rСКФ < 45$ мл/мин (64% vs 21%, $p < 0,001$) и анемия (18% vs 10%, $p < 0,001$); имелась тенденция к большей встречаемости фракции выброса левого желудочка $< 40\%$ (42% vs 23%, $p = 0,08$) и кахексии (15% vs 7%, $p = 0,25$). Таким образом, относительно низкий уровень HbA1c отражает не столько качество гликемического контроля, сколько тяжесть ХСН и коморбидной патологии, в первую очередь нефропатии. Обнаружена связь гипогликемии с функцией почек: уровень креатинина превышал 150 мкмоль/л в 44% случаях от числа

больных, имевших гипогликемию, vs 12% в группе больных без гипогликемии ($p = 0,008$ Хи-квадрат Pearson). В целом, «левое колено» в когорте больных СД2 и ХСН представлено незначительно (13,4%), и его доля в структуре летальных исходов также невысока (16 % при 5-летнем наблюдении). Основной вклад в частоту смерти в обсуждаемой когорте вносят пациенты, имеющие уровень HbA1c выше диапазона оптимальных значений (76% в структуре летальных исходов в течение 5 лет). Относительный риск смерти в течение 5 лет у пациентов «правого» колена составил 1,41; 95%ДИ 1,10-1,80 ($p = 0,006$).

ХСН и вариабельность гликемии при наличии СД2

При проведении сочетанного непрерывного мониторингования уровня глюкозы и суточного Холтеровского мониторингования ЭКГ (группа В, см. рисунок 1) выявлена связь между вариабельностью гликемии и желудочковой эктопической активностью. В частности, имеется прямая корреляция между средней амплитудой колебаний гликемии (MAGE) и общим количеством желудочковых экстрасистол в течение суток: $r = 0,54$ ($p = 0,02$, Spearman). В группе пациентов с наличием желудочковых аритмий высоких градаций (ЖАВГ) показатель MAGE оказался достоверно выше, чем у пациентов, не имеющих желудочковых аритмий – 5,4 ммоль/л [5,2; 7,2] vs 3,0 ммоль/л [2,2; 4,8] соответственно, $p = 0,006$ (тест Mann-Whitney). При проведении ROC-анализа порог отсечения MAGE в отношении прогнозирования желудочковых аритмий высоких градаций определен на уровне 5,0 ммоль/л, (чувствительность 83%, специфичность 92%, площадь под кривой AUC = 0,9). Использование данного критерия на большей группе пациентов с ХСН и СД2 (группа Д, см. рисунок 1) позволило рассчитать отношение шансов появления ЖАВГ у больных с MAGE > 5,0 ммоль/л, которое составило 7,5; 95% ДИ 2,4-23,1 ($p < 0,001$). Вероятно, связь между колебаниями гликемии и желудочковыми аритмиями обусловлена электрофизиологическими механизмами, в частности, повышенная вариабельность гликемии сопровождалась увеличением дисперсии QT на ЭКГ в покое - у пациентов с MAGE > 5,0 ммоль/л QT_d составила 143 [113; 219] мс vs 67 [56; 81] мс у больных с MAGE ≤ 5,0, $p = 0,001$ (тест Mann-Whitney).

Обнаружена связь между MAGE и риском развития гипогликемических состояний. У пациентов, имеющих гипогликемию в течение 6 месяцев наблюдения, уровень MAGE на первом визите составлял 4,7 [4,1; 7,5] ммоль/л vs 3,3 [2,4; 4,0] ммоль/л при отсутствии гипогликемии, $p = 0,038$ (тест Mann-

Whitney). При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХСН и СД2, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем (группа Г, см. рисунок 1), выявлена прямая корреляция между MAGE и степенью агрегации $r = 0,54$ ($p = 0,014$, Spearman). Степень агрегации тромбоцитов у больных с $MAGE > 5,0$ ммоль/л составила 86% [71; 92] vs 59% [51; 66] при $MAGE \leq 5,0$ ммоль/л ($p = 0,02$, тест Mann-Whitney). Выявлена связь между повышенной вариабельностью гликемии и отрицательной динамикой толерантности к физической нагрузке у больных ХСН и СД2. У больных с медианой MAGE (при еженедельной оценке в течение 6 месяцев, всего 24 измерения) $> 5,0$ ммоль/л динамика Т6МХ через 6 месяцев составила -63 [-112; -3] метра vs -4 [-40; 20] метров у пациентов с медианой $MAGE \leq 5,0$ ммоль/л ($p = 0,03$, тест Mann-Whitney). У больных со смертельным исходом в течение 6 месяцев наблюдения (7 случаев в группе Д, см. рисунок 1) уровень MAGE на исходном визите составил 7,6 [5,8; 8,7] vs 3,5 [2,6; 4,7] ммоль/л у выживших пациентов, $p = 0,02$ (тест Mann-Whitney). Из 7 умерших пациентов в 5 случаях MAGE превышал 5,0 ммоль/л, при $MAGE > 5,0$ ммоль/л относительный риск смерти в течение 6 месяцев составил 7,5 (95% ДИ 1,6-35,7), $p = 0,011$.

Оптимизация гликемического контроля у больных ХСН при наличии СД2

В группе 142 больных ХСН и СД2 с исходными уровнями $HbA1c \geq 8,0\%$ и $NT-proBNP \geq 125$ пк/мл (группа М, см. рисунок 1) изучалось влияние управления гликемией на течение ХСН. Прогрессированием ХСН считали повышение ШОКС ≥ 2 баллов и/или уменьшение дистанции Т6МХ $\geq 10\%$ от исходной величины. В результате проведенного терапевтического вмешательства (обучение пациентов, самоконтроль гликемии, регулярные контакты с врачом, коррекция терапии) удалось добиться достоверного улучшения показателей гликемического контроля в течение 12 месяцев – $HbA1c$, MAGE и уменьшение количества гипогликемий. Обнаружена связь между динамикой $HbA1c$ и склонностью к прогрессированию ХСН: в подгруппе больных с прогрессированием ХСН медиана и интерквартильный интервал $\Delta HbA1c$ составили 0,1 [-0,6; 0,8] % vs -1,1 [-1,4; -0,7] % в подгруппе пациентов, не достигших критериев прогрессирования ХСН ($p < 0,001$, тест Mann-Whitney). Порог отсечения $\Delta HbA1c$ в отношении прогрессирования ХСН составил -1,0 % (ROC-анализ). При проведении многофакторного анализа отношение рисков прогрессирования ХСН при $\Delta HbA1c < -1\%$ составило 0,80 (95%ДИ 0,65-0,90).

Иными словами, более строгий гликемический контроль у пациентов с исходным уровнем $HbA1c \geq 8,0\%$, приводящий к снижению уровня $HbA1c$ на 1% и более, сопровождается замедлением прогрессирования ХСН.

Применение метформина у больных ХСН и СД2 (группа Н, см. рисунок 1) в дозе 1000 - 2000 мг в течение 6 месяцев сопровождалось позитивным влиянием на вариабельность гликемии. Медиана уровня MAGE (Median-MAGE), рассчитанная по 24 значениям MAGE в течение 6 месяцев, в группе метформина составила 2,4 [1,7; 3,4] ммоль/л vs 4,0 [3,0; 5,4] ммоль/л в группе контроля ($p = 0,02$, тест Mann-Whitney). При этом использование метформина не сопровождалось увеличением уровня лактата - исходно: 2,2 [1,6; 3,0], через 3 месяца: 2,4 [1,8; 3,5], через 6 месяцев: 2,4 [1,8; 3,9] ммоль/л, ($p = 0,56$, критерий Friedman), Δ лактата визита 6 месяца составила в группе метформина 0,2 [-1,2; 1,8] vs 0,0 [-0,8; 1,4] ммоль/л ($p = 0,46$, тест Mann-Whitney). Также не обнаружено влияние на рН и ВЕ крови в течение 6 месяцев применения метформина. Использование метформина не приводило к достоверной динамике параметров тяжести ХСН – исходно: NT-proBNP 270 [255; 840], через 6 месяцев: 264 [240; 860] пк/мл ($p = 0,54$, тест Wilcoxon); Т6МХ 185 [150; 300] vs 225 [175; 318] м ($p = 0,13$), ФВ 44 [35; 53] vs 42 [36; 57] % ($p = 0,22$).

Использование ситаглиптина у пациентов с сочетанием ХСН и СД2 (группа О, см. рисунок 1) в дозе 100 мг в сутки в течение 6 месяцев сопровождалось улучшением показателей гликемического контроля и вариабельности гликемии – $HbA1c$ исходно: 8,3 [7,7; 9,3], через 6 месяцев: 7,7 [7,1; 8,5] % ($p = 0,02$, тест Wilcoxon), утренняя тощаковая гликемия: 8,2 [6,7; 9,6] vs 6,1 [6,0; 6,2] ($p = 0,02$), MAGE исходно: 3,0 [1,6; 3,8], через 3 месяца: 1,6 [1,2; 3,6], через 6 месяцев: 1,0 [0,9; 1,7] ($p = 0,02$, тест Friedman). По данным дневников самоконтроля в группе ситаглиптина случаев гипогликемии не имелось. В группе контроля у 5 пациентов в течение 6 месяцев зарегистрированы случаи гипогликемии. В группе контроля в течение 6 месяцев наблюдалось достоверное снижение дистанции Т6МХ: исходно 283 [180; 320], через 3 месяца 275 [173; 305], через 6 месяцев [150; 294] ($p = 0,02$, тест Friedman). В группе ситаглиптина наблюдалось недостоверное увеличение дистанции Т6МХ. В группе контроля выявлено достоверное увеличение доли пациентов, имеющих желудочковые аритмии по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (исходно ЖАВГ имели 7% больных, через 6 месяцев - 53% больных, $p = 0,015$, критерий McNemar). К

группе ситаглиптина выявлено недостоверное уменьшение доли больных, имеющих ЖАВГ.

Диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия

В результате сравнительного изучения кардиоваскулярных проб (КВП) и параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных с ХСН, СД2 и лиц без указанной патологии (группы Е, Ж и З, см. рисунок 1) выявлено, что как КВП, так и ВСР чувствительны к наличию ХСН. При этом, обнаружено, что при сердечной недостаточности КВП в отличие от параметров ВСР теряли чувствительность к наличию СД2. ROC-анализ результатов ВСР при сравнении с КВП («золотым стандартом» диагностики ДКАН) в группе больных СД2 при отсутствии ХСН (группа И, см. рисунок 1) позволил выявить наиболее чувствительные параметры ВСР. К последним относятся SDNN, TP, CV и LF. Для диагностики ДКАН выбран показатель SDNN, как наиболее воспроизводимый. В группе больных с сочетанием ХСН и СД2 выделено два кластера, отличающихся по SDNN, но имеющих одинаковую тяжесть ХСН (таблица 2). Предполагается, что разница SDNN обусловлена наличием у больных 1-го кластера ДКАН. Диапазоны значений SDNN разных кластеров не перекрывались, поэтому точка отсечения определялась однозначно, она соответствовала минимальному значению SDNN в 1-м кластере (33 мс).

Таблица 2. Результаты разбиения группы больных с сочетанием ХСН и СД2 (группа «Е») на кластеры по результатам исследования ВСР и тяжести ХСН

Характеристика	Кластер 1	Кластер 2	р
Количество пациентов	30	75	
SDNN, Median [Q1; Q3], (min – max)	45, [40; 50], (33 - 78)	20, [14; 26] (10 - 32)	< 0,001
ШОКС, Median [Q1; Q3], баллы	4 [3; 5]	4 [2; 6]	0,55

Таким образом, уровень SDNN < 33 мс предложен в качестве критерия диагностики ДКАН у больных СД2 и ХСН. При оценке качества предлагаемого теста (группа И) получено: чувствительность 95%, специфичность 63%, прогностическая ценность положительного результата 77%, прогностическая ценность отрицательного результата 91%. У больных с сочетанием СД2 и ХСН (группа Е, см. рисунок 1) проведены тесты для выявления периферической сенсорно-моторной нейропатии (ПСМН), результаты соотнесены с выявленной ДКАН. Выяснилось, что подмножества больных с ПСМН и ДКАН пересекаются, но полностью не совпадают. Таким образом, наличие периферической нейропатии не является облигатным признаком автономной нейропатии, и для

диагностики ДКАН нельзя использовать тесты для выявления ПСМН. Изменения ВСП неспецифичны, поэтому предлагаемый критерий диагностики ($SDNN < 33$ мс) не является верифицирующим и универсальным методом диагностики ДКАН. Но выявление у больного с сочетанием СД2 и ХСН, получающего кардиотропные препараты, $SDNN < 33$ мс является достаточным, чтобы считать, что в этом случае имеется высокая клиническая вероятность наличия ДКАН. Используя обоснованный выше метод диагностики, оценена частота ДКАН в популяции больных СД2 и ХСН (группы Е и Д, см. рисунок 1), она составляет 67 % (124 из 185 пациентов). Изучение влияния ДКАН на течение ХСН выполнено в группе К (см. рисунок 1), включающей 88 пациентов, из которых 59 имели ДКАН. В течение 12 месяцев наблюдения зарегистрировано 17 больших сердечно-сосудистых событий (3 случая смерти, 3 ишемических инсульта и 11 нефатальных инфарктов). Из них 16 событий произошли в подгруппе больных ДКАН и только 1 – в подгруппе без ДКАН. Отношение шансов развития большого сердечно-сосудистого события при наличии ДКАН составило ОШ 10,4; 95% ДИ 1,3 – 83,0, $p = 0,027$. В течение 12 месяцев тенденция к прогрессированию ХСН (в виде снижения дистанции Т6МХ, нарастания ШОКС, снижения ФВ и увеличения КДО левого желудочка) наблюдалась в обеих группах, но только у больных с ДКАН динамика всех параметров тяжести ХСН оказалась достоверной. В подгруппе ДКАН по сравнению с больными без ДКАН наблюдалось достоверное различие абсолютных величин прироста ШОКС (Δ ШОКС: 2 [1; 3] vs 1 [0; 2] баллов соответственно, $p = 0,001$, тест Mann-Whitney) и снижения дистанции Т6МХ (Δ Т6МХ: - 50 [- 85; -20] vs - 10 [-20; 0] метров соответственно, $p < 0,001$). Оценена динамика $SDNN$ в течение 12 месяцев: в группе ДКАН Δ $SDNN$ составила 0 [- 5; 5] vs - 4 [-12; 2] мс ($p = 0,03$, тест Mann-Whitney), у 6 пациентов, исходно не имеющих ДКАН, через 12 месяцев значение $SDNN$ стало ниже 33 мс, при этом в группе ДКАН случаев спонтанного повышения $SDNN$ более 33 мс не зарегистрировано.

Изучение эффектов тиоктовой кислоты при назначении внутрь в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев проводилось группе П (см. рисунок 1). У больных контрольной группы наблюдалось прогрессивное снижение $SDNN$ в течение 6 месяцев. В группе тиоктовой кислоты наблюдалось увеличение показателей ВСП (таблица 3). Причем рост $SDNN$ отмечен не только в течение первых 3 месяцев приема тиоктовой кислоты, но и в течение последующих 3 месяцев после отмены

препарата. Можно заметить, что в обеих группах выявлена тенденция к снижению толерантности к ходьбе в течение 6 месяцев, но, если в контрольной группе это снижение оказалось достоверным, то в группе тиоктовой кислоты динамика Т6МХ оказалась недостоверной. Таким образом, применение тиоктовой кислоты у больных с ДКАН сопровождается отчетливым клиническим эффектом в виде поддержания переносимости физической нагрузки. Поэтому, уровень SDNN < 33 мс можно использовать не только как критерий диагностики ДКАН, но и как порог при определении показаний к лечению препаратами тиоктовой кислоты у больных ХСН и СД2.

Таблица 3 - Динамика результатов исследования ВСП (оцененных по SDNN) и результатов Т6МХ в сравниваемых группах по визитам.

Параметр ВСП	Группа	Визит скрининга	Визит 3 месяца	Визит 6 месяца	p**
SDNN, мс	Основная («ТК+»)	19 [15; 22]	29 [22; 32]	32 [19; 36]	< 0,001
	Контроль («ТК-»)	18 [14; 26]	15 [19; 23]	13 [9; 19]	0,008
	p* (между группами)	0,57	< 0,001	< 0,001	-
Т6МХ, м	Основная («ТК+»)	293 [174; 314]	288 [202; 345]	279 [174; 348]	0,40
	Контроль («ТК-»)	299 [180; 326]	273 [227; 294]	226 [137; 298]	0,003
	p* (между группами)	0,87	0,20	0,07	-

(ТК – тиоктовая кислота, данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, * - тест Mann-Whitney, ** - для сравнения между визитами критерий Friedman)

Роль ω-3 ПНЖК у больных ХСН при наличии СД2

При изучении ПНЖК в плазме и мембранах эритроцитов у больных ХСН (группа Л, см. рисунок 1) не выявлено связи между параметрами тяжести ХСН и соотношением массовых долей различных ПНЖК. В тоже время обнаружено достоверное различие соотношения ПНЖК в мембранах у больных, получающих инсулинотерапию, и пациентов без экзогенного применения инсулинов. Также выявлена корреляция между дозой применяемого инсулина и величиной отношения ω-6/ω-3 в мембранах клеток: $r = 0,87$ ($p < 0,001$, Spearman). Предположено, что экзогенная инсулинотерапия сопровождается изменением соотношения ω-6/ω-3 в мембранах клеток, что может являться дополнительным аритмогенным фактором у больных СД2 и ХСН. Изучение влияния терапии ω-3 ПНЖК проведено в группе Р (см рисунок 1). Пациентам основной группы

назначался препарат эфиров ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1000 мг однократно в сутки внутрь в течение 3 месяцев, продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Визит 6 месяца прошли 7 пациентов основной группы и 7 пациентов группы контроля. В группе терапии ω -3 ПНЖК наблюдалось уменьшение количества желудочковых экстрасистол, выявляемых при Холтеровском мониторировании ЭКГ: на исходном визите 156 [8; 1399], на визите 3 месяца 9 [0; 339], на визите 6 месяца 32 [2; 247] желудочковых экстрасистол ($p = 0,007$, критерий Friedman), в группе контроля достоверной динамики количества экстрасистол не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное исследование подтверждает, что ХСН часто сочетается с СД2, который неблагоприятно влияет на течение ХСН на протяжении 5-летнего наблюдения. При острой декомпенсации ХСН диабет встречается в 35% случаев, наличие СД2 сопровождается увеличением потребности в повторной госпитализации по поводу ХСН в течение 12 месяцев в 1,9 раза. Отношение рисков наступления смерти при наличии СД2 находится в диапазоне от 2,5 (в течение индексной госпитализации по поводу ОД-ХСН) до 1,3 (в течение последующих 5 лет наблюдения).

Изучение клинического профиля больных с ОД-ХСН позволяет утверждать, что наличие СД2 сопровождается *снижением порога для развития острой декомпенсации ХСН*. У пациентов, не имеющих сахарного диабета, для острой декомпенсации зачастую требуются дополнительные факторы, способствующие нарушению гемодинамики – фибрилляция предсердий, наличие хронической обструктивной болезни легких, гипотония. Перечисленные факторы при ОД-ХСН наблюдались у больных сахарным диабетом достоверно реже. Поэтому сам факт наличия СД2 при ХСН можно рассматривать в качестве важнейшего фактора, способствующего острой декомпенсации ХСН.

Также исследование позволило определить основные диабет-ассоциированные факторы ХСН. Показано определяющее значение атеросклеротической кардиоваскулярной патологии и нефропатии: при их значительной выраженности негативное влияние СД2 на ХСН «растворяется» в действии более мощных факторов, определяющих прогноз. В отсутствии перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и $pCKФ > 45$ мл/мин

неблагоприятное влияние СД2 является очевидным, что подтверждает наличие специфических только для СД2 факторов (диабет-обусловленных факторов).

В результате проведенного исследования определено значение дисгликемии как триггера диабет-обусловленных факторов прогрессирования ХСН. Показана роль хронической гипергликемии, наибольший вклад структуре смертельных исходов в течение 5 лет принадлежит пациентам с исходным HbA1c > 8,0 %. Выявлено влияние вариабельности гликемии на электрофизиологические параметры, на активность тромбоцитов, на развитие желудочковых нарушений сердечного ритма и, в конечном счете, на течение и прогноз ХСН. Продемонстрировано значение диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии, определена ассоциация между наличием ДКАН и частотой больших кардиоваскулярных событий, а также влияние ДКАН на динамику параметров, отражающих тяжесть ХСН.

Проведенное исследование показало, что больные с уровнем HbA1c > 8,0 % сохраняют терапевтический потенциал для вмешательств, направленных на более жесткий гликемический контроль. Продемонстрировано, что снижение HbA1c на 1 % и более сопровождается замедлением прогрессирования ХСН. Показана важность и возможность снижения суточных колебаний гликемии, в частности – путем использования метформина или ситаглиптина. Выявлена возможность сохранения толерантности к физической нагрузке при назначении тиоктовой кислоты больным СД2 и ХСН, имеющим ДКАН. Высказана гипотеза (требующая дальнейшего экспериментального подтверждения) о неблагоприятном изменении соотношения $\omega 6/\omega 3$ ПНЖК в мембранах клеток у пациентов, получающих инсулинотерапию, а также о возможности коррекции таких изменений с помощью препаратов ω -3 ПНЖК. Приведенные выше результаты позволили уточнить алгоритм управления диабет-обусловленными факторами ХСН.

Выводы

1. По данным регистра больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, СД2 встречается в 35 % случаев. У больных ХСН при наличии СД2 снижается порог развития острой декомпенсации ХСН. Пациенты без сахарного диабета 2 типа имеют больше дополнительных

- факторов, способствующих острой декомпенсации ХСН, по сравнению с больными сахарным диабетом 2 типа: при отсутствии диабета достоверно чаще встречается фибрилляция предсердий (в 51 % случаев по сравнению с 37 %, $p < 0,001$), хроническая обструктивная болезнь легких (в 34 % случаев по сравнению с 23 %, $p = 0,003$) и гипотония (в 21 % случаев по сравнению с 14 %, $p < 0,001$).
2. У больных ХСН при наличии СД2 повышается потребность в повторной госпитализации по поводу ХСН в течение 12 месяцев (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1 – 3,2), риск наступления смерти в течение стационарного лечения по поводу острой декомпенсации ХСН (ОР 2,5; 95% ДИ 1,3-4,8, $p = 0,008$), а также в течение последующих 18 месяцев (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1-4,7, $p = 0,043$) и 5 лет (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0-1,6, $p = 0,037$).
 3. Триаду отягощающих диабет-ассоциированных факторов ХСН составляют: 1) кардиоваскулярные заболевания, 2) хроническая болезнь почек и 3) группа диабет-обусловленных факторов (дисгликемия, диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, диабетическая кардиомиопатия). Неблагоприятное влияние СД2 на прогноз при ХСН наиболее отчетливо проявляется в случае отсутствия инфаркта миокарда в анамнезе (кумулятивная выживаемость в группе сахарного диабета 2 типа в течение 18 месяцев составила 69 % по сравнению с 77 % у больных без диабета, $p = 0,044$) и при скорости клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин (кумулятивная выживаемость в группе сахарного диабета 2 типа в течение 5 лет составила 37% по сравнению с 46% у больных без диабета, $p = 0,045$). При наличии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или при рСКФ < 45 мл/мин воздействие СД2 становится менее заметным на фоне вышеперечисленных факторов, определяющих прогноз при ХСН - кривые выживаемости больных с СД2 и больных, не имеющих СД2, расходятся недостоверно.
 4. Зависимость между прогнозом больных ХСН и уровнем HbA1c у больных с сопутствующим СД2 носит «U-образный» характер. У больных ХСН в сочетании с СД2 диапазон оптимальных значений гликированного гемоглобина находится в пределах 7,0 – 8,0 %. Неблагоприятный прогноз больных с исходным уровнем HbA1c $< 7,0$ % обусловлен высокой распространенностью в этой группе хронической болезни почек и

- повышенным риском гипогликемических состояний. При этом наибольший вклад в неблагоприятный прогноз при ХСН в сочетании с СД2 принадлежит пациентам с $HbA1c \geq 8,0\%$, на них приходится 76% всех летальных исходов в течение 5 лет, относительный риск смерти в этой группе составил 1,41; 95% ДИ 1,10-1,80 ($p = 0,006$).
5. У больных ХСН с сопутствующим СД2 повышенная вариабельность гликемии ($MAGE > 5,0$ ммоль/л) по сравнению с меньшей амплитудой колебаний уровня глюкозы ($MAGE \leq 5,0$ ммоль/л) ассоциирована со снижением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (приблизительно на 60 метров в течение 6 месяцев, $p = 0,03$), увеличением в 2,5 раза дисперсии интервала QT на ЭКГ ($p = 0,001$), повышением риска развития желудочковых аритмий высоких градаций (ОШ 7,5; 95% ДИ 2,4-23,1, $p < 0,001$), увеличением в 1,5 раза АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p = 0,02$) и повышением риска смерти в течение 6 месяцев (ОР 7,5; 95% ДИ 1,6-35,7, $p = 0,011$).
 6. У больных с сочетанием ХСН и СД2 при исходном уровне $HbA1c > 8,0\%$ снижение гликированного гемоглобина в течение 12 месяцев на 1,0% и более сопровождается снижением риска прогрессирования ХСН (ОР 0,80; 95%ДИ 0,65-0,90) и может являться терапевтической целью гликемического контроля у таких пациентов. Эскалация сахароснижающей терапии путем добавления метформина или ситаглиптина у больных с сочетанием ХСН и СД2 сопровождается снижением вариабельности гликемии без увеличения риска гипогликемии.
 7. У больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих СД2, для диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии исследование вариабельности сердечного ритма имеет преимущество перед кардиоваскулярными пробами. Оптимальным диагностическим критерием ДКАН у больных ХСН является значение показателя ритмограммы $SDNN < 33$ мс (чувствительность теста 95 %, прогностическая ценность отрицательного результата 91%, AUC 0,87, $p < 0,001$). При использовании данного критерия диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия диагностируется у 67 % больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности и СД2.

8. При хронической сердечной недостаточности наличие ДКАН по сравнению с пациентами, не имеющими вегетативных нарушений, сопровождается снижением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (на 40 метров в течение 12-месячного наблюдения, $p < 0,001$), нарастанием клинических проявлений ХСН (увеличение ШОКС на 1 балл, $p = 0,001$) и повышенным риском развития больших сосудистых событий, включающих кардиоваскулярную смерть, инфаркт миокарда и инсульт (ОШ 10,4; 95% ДИ 1,3 – 83,0, $p = 0,027$). Применение тиоктовой кислоты (в дозе 600 мг в сутки внутрь в течение 3 месяцев) у больных ХСН и ДКАН сопровождалось увеличением параметров вариабельности сердечного ритма (нарастание SDNN на 13 мс, $p < 0,001$) и отсутствием снижения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. В группе контроля наблюдалось достоверное снижение как SDNN, так и пройденной дистанции. Показанием к применению тиоктовой кислоты может служить уровень $SDNN < 33$ мс.
9. Больные хронической сердечной недостаточностью, страдающие СД2 и получающие заместительную терапию инсулинами, отличаются неблагоприятным профилем полиненасыщенных жирных кислот в мембранах клеток (отношение массовых долей $\omega 6/\omega 3$ составило 9,86 по сравнению с 6,59 у пациентов, не использующих инсулин, $p = 0,006$). Применение препарата $\omega 3$ в суточной дозе 1000 мг внутрь в течение 3 месяцев у больных ХСН в сочетании с СД2, получающих инсулинотерапию, сопровождается достоверным уменьшением количества желудочковых экстрасистол по сравнению с контролем.

Практические рекомендации

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, страдающие сахарным диабетом 2 типа, нуждаются в базовой терапии ХСН согласно текущим клиническим рекомендациям. Вместе с тем, у пациентов с сочетанной патологией необходимо использовать дополнительные лечебные и диагностические подходы для коррекции диабет-ассоциированных факторов ХСН, а именно:

- 1) У больных с сочетанием ХСН и СД2 необходима оценка исходного состояния гликемического контроля: исследование текущего уровня HbA_{1c}, непрерывное или дискретное мониторирование уровня гликемии в течение

суток с расчетом показателя вариабельности гликемии MAGE, оценка частоты и тяжести гипогликемических состояний.

- 2) Оптимальный профиль параметров гликемического контроля у больных ХСН при наличии СД2 включает HbA1c в диапазоне 7,0 – 8,0 %, MAGE \leq 5,0 ммоль/л и отсутствие гипогликемии.
- 3) У больных ХСН в сочетании с СД2 при исходном уровне HbA1c $>$ 8,0 ммоль/л терапевтической целью контроля гликемии является снижение HbA1c на \geq 1 % в течение года.
- 4) У пациентов с сочетанием ХСН и СД2 при большой амплитуде колебаний уровня глюкозы (MAGE $>$ 5,0 ммоль/л) терапевтической целью контроля гликемии является снижение MAGE до уровня \leq 5,0 ммоль/л, чему может способствовать использование в составе сахароснижающей терапии метформина и ситаглиптина.
- 5) У больных ХСН в сочетании с СД2 при исходном уровне HbA1c $<$ 7,0 ммоль/л необходим анализ возможных причин относительно низкого уровня гликированного гемоглобина – хронической болезни почек с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации, кахексии, печеночной недостаточности, частой гипогликемии. При выявлении указанных выше состояний необходимо рассмотреть деэскалацию сахароснижающей терапии.
- 6) Пациентам ХСН в сочетании с СД2 показана диагностика диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии с помощью исследования вариабельности сердечного ритма. Уровень SDNN $<$ 33 мс при 5-минутной регистрации ЭКГ в покое следует рассматривать в качестве критерия наличия ДКАН, а также - в качестве показания к назначению препарата тиоктовой кислоты. Динамика SDNN должна использоваться для оценки эффективности лечения тиоктовой кислотой.
- 7) Пациентам с ХСН в сочетании с СД2 показано проведение Холтеровского мониторирования ЭКГ с целью выявления желудочковых аритмий высоких градаций. Наличие последних у больных, получающих инсулинотерапию, может считаться показанием к назначению препаратов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование показало, что значение отношения рисков смерти больных ХСН при наличии СД2 является максимальным в текущую

госпитализацию по поводу острой декомпенсации ХСН и постепенно снижается в течение последующих 5 лет наблюдения. Поэтому можно ожидать, что коррекция диабет-ассоциированных факторов, отягощающих ХСН при наличии СД2, во время госпитализации по поводу ОД-ХСН может дать наиболее ощутимый эффект в отношении прогноза в этой группе больных. Активное управление диабет-ассоциированными факторами (в частности – управление гликемией) у госпитализированных пациентов с ОД-ХСН является наиболее перспективной задачей дальнейших исследований.

Также в ходе дальнейших исследований необходимо разработать метод диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных ХСН в сочетании с СД2 при наличии постоянной фибрилляции предсердий (метод, представленный в данной диссертации, базируется на исследовании вариабельности сердечного ритма, для больных с фибрилляцией предсердий не подходит). Кроме того, необходимо провести дальнейшее исследование на большем материале для объяснения механизмов неблагоприятного соотношения ω -ПНЖК в мембранах и оценки эффективности применения препаратов ω -3 у больных, получающих инсулинотерапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ботова, С.Н. Влияние показателей углеводного обмена на выраженность вегетативной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих ХСН / С.Н. Ботова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Тезисы докладов Пятого Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006. - С. 81.
2. Ботова, С.Н. Диагностическая значимость кардиоваскулярных проб и исследования вариабельности сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Ботова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Тезисы докладов Пятого Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006. - С. 660.
3. **Непрерывный мониторинг уровня глюкозы - современный метод диагностики в диабетологии / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. - №8. - С. 115-117.**
4. Ботова, С.Н. Особенности диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных СД 2-го типа, страдающих ХСН / С.Н. Ботова, Л.Г.

- Стронгин, И.Г. Починка // Тезисы докладов I Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2006. - С. 49.
5. Ботова, С.Н. Диагностическая значимость кардиоваскулярных проб и исследования автономной нейропатии у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / С.Н. Ботова, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Сборник статей X межрегионального кардиологического форума. - Нижний Новгород, 2006. - С. 7 – 9.
 6. Починка, И.Г. U - образный характер зависимости между прогнозом хронической сердечной недостаточности и состоянием гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Высокие технологии в эндокринологии. Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006. - С. 696.
 7. Починка, И.Г. Закономерности образования TNF α у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / И.Г. Починка // Высокие технологии в эндокринологии. Материалы V всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006. - С. 685.
 8. Strongin, L.G. U-like association of glycemic control with severity and prognosis of heart failure in type 2 diabetes / L.G. Strongin, I.G. Pochinka // First International EASD Postgraduate Course in Clinical Diabetes. - St Peterburg, 2007. – P. 24.
 9. **Стронгин, Л.Г. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, С. Н. Ботова // Клиническая геронтология. – 2007. - №8. – С. 10-14.**
 10. Стронгин, Л.Г. Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л.Г. Стронгин, С. Н. Ботова, И.Г. Починка // Тезисы докладов II Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2007. - С. 58.
 11. Ботова, С.Н. Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на морфофункциональные параметры сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Ботова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Тезисы докладов II Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2007. - С. 54-55.

12. Белоусова, М.С. Роль самоконтроля гликемии и обучения больных в улучшении углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа после острого инфаркта миокарда / М.С. Белоусова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Материалы IV всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2008. – С. 274.
13. Стронгин, Л.Г. Кардиоваскулярная автономная нейропатия – недооцененный фактор прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л.Г. Стронгин, С. Н. Ботова, И.Г. Починка // Материалы IV всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2008. – С. 154.
14. Стронгин, Л.Г. Дисперсия интервала QT у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Л.Г. Стронгин, С. Н. Ботова, И.Г. Починка // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – М., 2008. – С. 354
15. Белоусова, М.С. Состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в связи с прогрессированием хронической сердечной недостаточности / М.С. Белоусова., Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – М., 2008. - С. 47.
16. Стронгин, Л.Г. Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // Наука и практика в многопрофильном стационаре. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2008. – С. 110 – 115.
17. **Стронгин, Л.Г. Проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // Практическая медицина. – 2008. - № 3 (27). - С. 15-18**
18. Белоусова, М.С. Возможность компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью» / М.С. Белоусова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Тезисы III конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2008». – М., 2008. - С. 50.

19. **Способ диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, страдающих сердечной недостаточностью: патент Российской Федерации 2336811, МПК А61В 5/0452 / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // заяв. 16.04.2007, опубл. 27.10.2008 Бюл. № 30. – С. 9.**
20. Ботова, С.Н. Использование анализа variability сердечного ритма для диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Ботова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Материалы X конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиографии, 3-й Российского конгресса «Клиническая электрокардиология». – СПб, 2009. - С. 6.
21. Коньшева, М.С. Оценка суточной variability гликемии у больных сахарным диабетом типа 2, страдающих хронической сердечной недостаточностью / М.С. Коньшева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Четвертый национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов). – М., 2009. - С. 123.
22. Шебашева, Ю.В. Влияние диабетической нефропатии на нарушения сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Шебашева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // IV Конгресс (X конференция) Общества специалистов по сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2009. – М., 2009. - С. 10.
23. Опыт применения сочетанного мониторирования ЭКГ и уровня глюкозы в исследовании нарушений сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Л. Г. Стронгин, И.Г. Починка, М.С. Коньшева [и др.] // Тезисы IV Конгресса Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2009». – М., 2009. – С. 67.
24. Коньшева, М.С. Влияние улучшения углеводного обмена на течение хронической сердечной недостаточностью у больных сахарным диабетом 2 типа / М.С. Коньшева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Тезисы IV Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2009». – М., 2009. – С. 75.

25. Шебашева, Ю.В. Нарушения ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Ю.В. Шебашева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Профилактическая медицина 2010. – М., 2010. - С. 123.
26. Конышева, М.С. Сравнительная оценка показателей состояния углеводного обмена у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа / М.С. Конышева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Профилактическая медицина 2010. – М., 2010. - С. 69.
27. **Конышева, М.С. Влияние улучшения углеводного обмена на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / М.С. Конышева, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. - № 2(30). – С. 101-104.**
28. **Влияние снижения гликированного гемоглобина на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / М.С. Конышева, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. - № 2(11). – С. 75-78.**
29. Стронгин, Л.Г. Роль обучения и самоконтроля гликемии в улучшении углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, М.С. Конышева // V Всероссийский диабетологический конгресс. – М., 2010. - С. 200.
30. Влияние гликемии на желудочковую эктопическую активность у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, М.С. Конышева, [и др.] // V Всероссийский диабетологический конгресс. – М., 2010. - С. 327.
31. Шебашева, Ю.В. Характер нарушений ритма сердца у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности / Ю.В. Шебашева, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // V Всероссийский диабетологический конгресс. – М., 2010. – С. 340.
32. Применение сочетанного мониторинга ЭКГ и уровня глюкозы в исследовании нарушений ритма у больных сахарным диабетом / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, М.С. Конышева, [и др.] // Современные технологии

в управлении здравоохранением, диагностике и лечении. - Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2010. – С. 183-187.

33. Botova, S.N. The effect of cardiovascular autonomic neuropathy on progressing chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus / S.N. Botova, L.G. Strongin, I.G. Pochinka // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53 (S. 1). - P. 454.
34. Шебашева, Ю.В. Структура нарушений ритма сердца у больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа / Ю.В. Шебашева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса. Кардиоваскулярная медицина и профилактика. – 2010. - № 9(6). – С. 364.
35. **Стронгин, Л.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // *Кардиология*. – 2010. - № 2. – С. 26-29.**
36. Struchkova, Y. The usage of combinative ECG-monitoring and level of glucose for investigation of cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease / Y. Struchkova, L. Strongin, I. Pochinka, [et al.] // Abstracts 14-th congress of international society for holter and noninvasive electrocardiology (ISHNE 2011). – P. 191.
37. **Стручкова, Ю.В. Применение тиоктовой кислоты при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 тип, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Стручкова, И.Г. Починка, Е.П. Морозова // *Медицинский альманах*. – 2011. - № 3(16). – С. 168-171.**
38. **Сочетанное мониторирование (ЭКГ-МТ и CGMS) в изучении аритмогенных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 тип, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Стручкова, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2011. - № 2(2). – С. 84-88.**
39. Стронгин, Л.Г. Улучшение гликемического контроля и течение сопутствующей хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Л.Г. Стронгин, М.С. Конышева, И.Г. Починка // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Эндокринология северо-запада России». – СПб., 2011. – С. 27-28.

40. Pochinka, I. Application of thioctic acid in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and chronic heart failure / I. Pochinka, Y. Struchkova, L. Strongin // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54 (S. 1). – P. 463.
41. Починка, И.Г. Влияние гликемического контроля на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, М.С. Коньшева // Сборник тезисов VI Конгресса «Сердечная недостаточность 2011». – М., 2011. - С. 73.
42. Стронгин, Л.Г. Вариабельность гликемии и желудочковая эктопическая активность у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, Ю.В. Стручкова // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии». – СПб., 2012. - С. 23-24.
43. Стручкова, Ю.В. Влияние вариабельности гликемии на частоту и характер желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности / Ю.В. Стручкова, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Сборник тезисов VI всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2012. - С. 213
44. Коньшева, М.С. Терапевтическое обучение больных в улучшении углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью / М.С. Коньшева, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка // Сборник тезисов VI всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2012. - С. 136 -137
45. **Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, М.С. Коньшева [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. - № 2. - С. 17-21.**
46. Pochinka, I. Glycaemic variability and ventricular cardiac arrhythmias in type 2 diabetic patients with chronic heart failure / I. Pochinka, L. Strongin, J. Struchkova // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55 (S. 1). - S. 102.
47. Починка, И.Г. Уровень лактатацидемии у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / И.Г. Починка, М.С. Будкина, Е.В. Данилина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2012. - С.368-369.

48. Починка, И.Г. Флуктуации гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Ю.В. Стручкова // Сборник тезисов конгресса «Сердечная недостаточность 2012». – М., 2012. - С. 6.
49. Эффективность тромболитической терапии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Ботова, И.Г. Починка, А.А. Асташкина [и др.] // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – М., 2013. - С. 137.
50. Починка, И.Г. Применение полиненасыщенных жирных кислот при желудочковых нарушениях ритма сердца у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточностью / И.Г. Починка, Ю.В. Стручкова // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – М., 2013. - С. 150.
51. Стручкова, Ю.В. Влияние гипогликемизирующей терапии ситаглиптином на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Стручкова, Е.П. Морозова, И.Г. Починка // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – М., 2013. - С. 152.
52. Починка, И.Г. Применение метформина у больных сахарным диабетом 2 типа при наличии хронической сердечной недостаточности: противопоказано, возможно или необходимо? / И.Г. Починка, А.А. Волков, Л.Г. Стронгин // Сборник тезисов конгресса «Сердечная недостаточность 2013». – М., 2013. - С. 40.
53. **Способ прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью: патент Российской Федерации 2477477, МПК G01N 33/48 и G01N 33/66 / Л.Г. Стронгин, Ю.В. Стручкова, И.Г. Починка // заяв. 29.12.2011, опубл. 10.03.2013 Бюл. №7. – С. 10.**
54. Починка, И.Г. **Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Ю.В. Стручкова // Кардиология. – 2013. - № 9. – С. 47-51.**

55. Strongin, L. Metformin reduces glycemic fluctuations in type 2 diabetic patients with chronic heart failure / L. Strongin, I. Pochinka, A. Volkov // *Diabetes technology and therapeutics*. – 2014. – Vol. 16 (S. 1). - P. 47-48
56. Починка, И.Г. Антиагрегантная активность блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов у больных сахарным диабетом / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, А.А. Волков // Тезисы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения». – СПб., 2014. - С. 23.
57. Починка, И.Г. Безопасность метформина при наличии хронической сердечной недостаточности / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, А.А. Волков // Сборник тезисов II всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии». – М., 2014. – С. 178.
58. Волков, А.А. Сахарный диабет и антиагрегантная активность блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов / А.А. Волков, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин // Сборник тезисов II всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии». – М., 2014. – С. 114.
59. Бушуева, А.В. Выбор метода диагностики диабетической кардиолваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2015. - С. 158.
60. Влияние сахарного диабета 2 типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, А.В. Разумовский [и др.] // Сборник тезисов VII всероссийского конгресса эндокринологов. - М., 2016. – С.105.
61. Использование метода вариационной ритмографии для диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // Сборник тезисов VII всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2016. – С. 120.
62. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Strongin L., Bushueva A., Pochinka I., [et al.] // Abstract from ATTD 2016 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatment for Diabetes. – Milan, 2016. – P. 37.

63. Pochinka, I. Influence of type 2 diabetes on five-year survival for acute decompensated heart failure patients / I. Pochinka, L. Strongin, A. Baranova, [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59 (S. 1). – P. 533–534.
64. Сахарный диабет 2 типа и прогноз при острой декомпенсации сердечной недостаточности / И.Г. Починка, К.Н. Юркова, М.И. Дворникова [и др.] // *Материалы российского национального конгресса кардиологов*. – Екатеринбург, 2016. – С. 484.
65. The impact of type 2 diabetes mellitus on outcomes in patients with acute decompensated heart failure / A.A. Baranova, I.G. Pochinka, L.G. Strongin, [et al.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – № 5. – С. 24.
66. Type 2 diabetes mellitus and five-year survival for acute decompensated heart failure patients / I.G. Pochinka, L.G. Strongin, A.V. Razumovsky, [et al.] // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. – 2016. – Vol. 5. – P. 413-414.
67. **Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2016. - №2(8). – С. 53-58.**
68. **Возможности тиоктовой кислоты в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа после строго инфаркта миокарда / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // *Медицинский совет*. – 2017. - №11. – С. 152-155.**
69. **Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, С.Н. Ботова [и др.] // *Кардиология*. – 2017. - № 57(9). – С. 14–19.**
70. Влияние тиоктовой кислоты на динамику показателей вариабельности сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации»*. – СПб., 2017. – С. 202.
71. **Починка, И.Г. Сахарный диабет 2 типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка» / И.Г. Починка // *Медицинский альманах*. – 2017. - №6. – С. 103 – 118.**

- 72. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда.
Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома / Л.Г.
Стронгин, А.В. Бушуева, И.Г. Починка [и др.] // Медицинский альманах.
– 2018. – № 4 (55). – С. 174-177.**

Подписано в печать 17.02.2020. Формат 60 * 84 / 16.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. 1. Тираж 115 экз. Заказ 2/12.

Отпечатано в типографии «Цвет в цифре» (ИП Егоров Д.И.)

420054, г. Казань, ул. Тракторная, 3.

e-mail: colordigital@mail.ru