

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

*На правах рукописи*

ДИАНЕ МОХАМЕД ЛАМИН

**ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ  
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРОГНОЗА И  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ ЧЕРЕЗ 1 ГОД НАБЛЮДЕНИЯ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Толкачева Вероника Владимировна

Москва – 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	14
1.1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности.....	14
1.1.2. Эпидемиология нарушений углеводного обмена.....	15
1.1.3. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа.....	16
1.2. Сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: клинический статус.....	20
1.3. Патофизиологические аспекты дисфункции миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	21
1.4. Фенотипы сердечной недостаточности при СД 2 типа.....	22
1.5. Сердечная недостаточность и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	23
1.6. Сердечная недостаточность и поражение печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	31
1.7. Сердечная недостаточность и поражение почек у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	39
<b>2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>47</b>
2.1. Дизайн исследования.....	47
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Общее клиническое обследование.....	51
2.2.2. Оценка застоя по клиническим признакам.....	52
2.2.3. Лабораторное исследование.....	52
2.2.4. Оценка тяжести сердечной недостаточности по функциональному классу.....	53
2.2.5. Электрокардиографическое исследование.....	54

2.2.6. Эхокардиографическое исследование.....	54
2.2.7. Ультразвуковое исследование легких.....	54
2.2.8. Непрямая эластометрия печени.....	55
2.2.9. Биоимпедансный векторный анализ.....	56
2.2.10. Фенотипирование пациентов в зависимости от статуса гидратации на момент выписки.....	58
2.2.11. Оценка функционального состояния почек и наличия сердечно-печеночного синдрома.....	59
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	59
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>61</b>
3.1. Оценка частоты нарушения углеводного обмена и статуса гидратации по клиническим и лабораторно-инструментальным параметрам при поступлении и выписке у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без нарушений углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет 2 типа).....	61
3.2. Изучение частоты стеатоза/фиброза и сердечно-печеночных синдромов у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена.....	69
3.3. Оценка функционального состояния почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без нарушений углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет 2 типа).....	83
3.4. Изучение частоты сердечно-сосудистых событий (повторные госпитализации, общая смертность) в течение 30 и 365 дней после выписки в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без	

3.5.нарушений углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет 2 типа), а также возможных детерминант, влияющих на прогноз.....	88
<b>4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>97</b>
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет второго типа (СД 2 типа) и сердечная недостаточность (СН) часто сочетаются друг с другом и являются распространенными коморбидными состояниями. Кроме того, наличие как впервые выявленного СД 2 типа, так и предиабета независимо коррелируют с повышенным риском смертности у пациентов с СН, госпитализированных в стационар по поводу острой декомпенсации [187].

Наличие системного застоя рассматривается основной причиной госпитализации по поводу СН, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [110]. При этом, происходит нарушение функции органов мишеней, что связано с системным застоем. Для выявления скрытых застойных явлений у пациентов [189], особенно при выписке из стационара используют лабораторно-инструментальные методы оценки застоя, что имеет высокую прогностическую ценность. В ряде исследований продемонстрировано, что пациенты с СД 2 типа как с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ), так и с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) имеют больше симптомов и признаков, связанных с СН, и характеризуются более худшим функциональным классом по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), чем пациенты без СД 2 типа [38, 147, 233]. В исследованиях CHARM, DIG и I-PRESERVE была показана большая частота симптомов и признаков застоя у пациентов с сахарным диабетом (СД). В группе пациентов с предиабетом подобные данные в литературе не описаны.

Достаточно часто у пациентов с СН и нарушениями углеводного обмена (НУО) могут иметь место ишемическая гепатопатия и метаболические факторы риска, что укладывается в понятие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Учитывая подобное сочетание факторов, процессы развития фиброзных изменений в печени часто протекают параллельно [15]. Поэтому оценка взаимосвязи между структурными нарушениями печени,

выявляемых при УЗИ печени у пациентов с коморбидной патологией СН и НУО является актуальной, а представленные результаты в литературе единичны.

Показано, что одним из основных негативных факторов риска развития повторных госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение функционального состояния почек, которое достаточно часто встречается у пациентов с ХСН и с ОДХСН [7, 24]. При этом показано, что у пациентов с СН ранние НУО являются неблагоприятным прогностическим фактором только в том случае, если сочетаются с альбуминурией [181]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), недостаточно чувствительный маркер, чтобы выявить наличие ранней почечной дисфункции в данной когорте пациентов. Продемонстрирована взаимосвязь альбуминурии с клиническими, эхокардиографическими и лабораторными маркерами застоя у пациентов с впервые выявленной СН и ОДХСН [46].

У пациентов с СН и СД 2 типа отмечается повышение риска общей и сердечно-сосудистой смертности (CHARM, GISSI-HF), а также повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (I-Preserve). Данные в отношении пациентов с СН и предиабетом противоречивы. В ряде исследований продемонстрирован повышенный риск смерти у пациентов с СН и предиабетом (CHARM, PARADIGM-HF). Однако в исследовании GISSI-HF предиабет не был независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с СН.

Таким образом, в связи с недостаточностью данных, полученных в реальной клинической практике, касающихся особенностей СН и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ранними НУО, а именно предиабетом, данная работа представляется актуальной.

### **Степень разработанности темы**

Сочетание СД и сердечной недостаточности часто встречаются в популяции. В общей популяции СН ассоциируется с более высокой

распространенностью СД 2 типа от 12 до 24% по сравнению с пациентами без СН. Отмечено, что у больных СН вне зависимости от фенотипа распространенность СД 2 типа еще выше и составляет приблизительно 30%, [156]. Самая высокая распространенность СД 2 типа была отмечена в исследованиях острой сердечной недостаточности (ОСН) (от 39 до 47%) (EVEREST, TRUE-AHF, ASCEND-HF, RELAX-AHF-2).

Повышенный риск развития СД у пациентов с СН был выявлен в целом ряде наблюдательных исследований [74, 123, 201]. Наряду с этим, впервые выявленный СД 2 типа и предиабет с большой частотой наблюдаются у пациентов, поступающих в больницу с ОДХСН. У 11% пациентов без сахарного диабета 2 типа в исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Ongoing Trial) был выявлен недиагностированный СД 2 типа [171]. В исследовании S.L. Kristensen и соавт. (2017) недиагностированный СД 2 типа наблюдался у пациентов как с СНнФВ, так и с СНсФВ [146]. Еще более высокая частота недиагностированного СД 2 типа (19,1%) наблюдалась в регистре Европейского общества кардиологов (ESC) [64].

Метаанализ, в который вошли 31 регистр и 12 клинических исследований, с участием 381 725 пациентов с СН (острой и хронической) со средним сроком наблюдения 3 года подтверждает, независимую взаимосвязь между наличием СД 2 типа и более высокой смертностью от всех причин (ОР 1,28), от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ОР 1,34), частоты госпитализации (ОР 1,35) и их комбинации (ОР 1,41), а долгосрочный риск выше у пациентов с хронической, в отличие от острой СН [66]. Взаимосвязь гликированного гемоглобина (HbA1c) и смертности от всех причин была показана в ряде исследований [63, 92]. Однако, данные о риске развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ранними НУО противоречивы. Пациенты с недиагностированным СД 2 типа, участвующие в исследовании PARADIGM-HF характеризовались более высоким риском смертности, чем пациенты без СД 2 типа, но риск был не таким высоким, как у пациентов с ранее известным

СД 2 типа [147]. В исследовании CHARM предиабет и недиагностированный СД 2 типа были связаны с более высокими показателями госпитализации по поводу СН, ССЗ и смертности от всех причин, в отличие от пациентов без СД 2 типа [146]. Однако, в исследовании GISSI-HF предиабет не был независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с СН [65]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для уточнения данного вопроса.

У пациентов с ХСН с НУО часто развивается нарушение функции печени и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [15]. Механизмы развития структурных и функциональных поражений печени при ХСН ишемического генеза при НУО имеют целый ряд особенностей или характеристик, связанных с наличием как ХСН, так и НАЖБП. При этом значимо ухудшается прогноз течения обоих заболеваний, и повышается риск смертности от цирроза печени. Общая встречаемость НАЖБП при СД 2 типа составляет 55,5%, что составляет два раза случаев в общей популяции [265]. Имеется тесная взаимосвязь между НАЖБП и метаболическим синдромом (МС), ключевым фактором которой является инсулинорезистентность (ИР).

Отмечено, что более высокие показатели печеночных ферментов, индексы стеатоза и фиброза печени, наблюдаются у пациентов ХСН ишемического генеза, имеющих также СД 2 типа, что отражает наличие именно структурно-функциональных повреждений [16]. Выявлена достоверная корреляция между индексом стеатоза печени и тяжестью НАЖБП независимо от наличия метаболических факторов риска, таких как ожирение и инсулинорезистентность [264]. Однако данные о частоте стеатоза и фиброза печени у пациентов с СН и предиабетом отсутствуют.

Частота функциональных почечных расстройств у пациентов с ХСН по данным литературы варьирует от 45% до 63,6%, являясь независимым прогностическим фактором повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [7, 24]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отчетливо коррелирует с более неблагоприятным прогнозом у



пациентов с ХСН. Микроальбуминурия (МАУ) рассматривается как ранний маркер повреждения почек, который может либо сочетаться со снижением СКФ, либо присутствовать изолированно. Большую роль в прогнозе ХСН у пациентов с СД 2 типа определенно играет наличие диабетической нефропатии. Так, повышение риска неблагоприятных исходов в этой группе пациентов установлено уже на стадии МАУ. Однако работы о прогностическом влиянии функционального состояния почек у пациентов с ХСН и предиабетом единичны. Выявлено, что у пациентов с СН ранние НУО являются неблагоприятным прогностическим фактором только в том случае, если сочетаются с альбуминурией [181].

**Цель исследования:** изучить особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) с оценкой детерминант прогноза и клинических исходов через 1 год наблюдения

#### **Задачи исследования**

У пациентов, госпитализированных с ОДХСН:

1. Оценить частоту НУО и статус гидратации по клиническим и лабораторно-инструментальным параметрам в зависимости от степени НУО (без НУО, предиабет, СД 2 типа)
2. Изучить частоту стеатоза по значению контролируемого параметра ослабления (САР), фиброза и их сочетания, а также сердечно-печеночных синдромов (СПС) в зависимости от степени НУО (без НУО, предиабет, СД 2 типа)
3. Изучить функциональное состояние почек в зависимости от степени НУО (без НУО, предиабет, СД 2 типа)
4. Изучить частоту сердечно-сосудистых событий (повторные госпитализации, общая смертность) в течение 30 и 365 дней после выписки в зависимости от степени НУО (без НУО, предиабет, СД 2 типа), а также выявить возможные детерминанты, влияющие на прогноз

### **Научная новизна**

Впервые у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, произведена оценка гликемического статуса и комплексная оценка застойных явлений при выписке.

Впервые изучена частота стеатоза по значению САР, фиброза и их сочетания, а также СПС у пациентов с ОДХСН в зависимости от степени НУО.

Продемонстрирована высокая частота нарушения функционального состояния почек ( $\text{СКФ}_{\text{СКD-EPI}} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $\text{А/Кр} \geq 30$  мг/г) у пациентов с ОДХСН и НУО, которая была в 2 раза выше, чем в группе ОДХСН без НУО.

Впервые показано, что наличие НУО и сочетания  $\text{СКФ}_{\text{СКD-EPI}} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $\text{А/Кр} \geq 30$  мг/г имеют независимую прогностическую ценность в отношении риска суммарных неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации по поводу СН) у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения.

### **Практическая значимость**

Показана достоверно более высокая частота остаточного и более низкая субклинического застоя при выписке по данным комплексной оценки застоя у пациентов с ОДХСН и СД 2 типа в отличие от пациентов с ОДХСН и предиабетом и ОДХСН без НУО.

Отмечена достоверно более высокая частота стеатоза по значению САР, фиброза и их сочетания, а также СПС у пациентов с ОДХСН и НУО в отличие от пациентов с ОДХСН без НУО.

Выявлена высокая частота нарушения функционального состояния почек ( $\text{СКФ}_{\text{СКD-EPI}} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $\text{А/Кр} \geq 30$  мг/г) у пациентов с ОДХСН и НУО, которая была в 2 раза выше, чем в группе ОДХСН без НУО.

Отмечена высокая частота неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации по поводу СН) в группе пациентов с ОДХСН и СД 2 типа, которая была в 2 раза выше, чем у пациентов с ОДХСН без НУО, а также с ОДХСН и предиабетом. Продемонстрирована независимая прогностическая ценность в отношении риска суммарных неблагоприятных

исходов (общая смертность и повторные госпитализации по поводу СН) у пациентов с ОДХСН с НУО и сочетанием СКФ<sub>СКД-EP1</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г в течение года наблюдения.

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

1. Частота НУО у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составляет 57,5%, из них предиабет наблюдается в 17,1%, СД 2 типа в 40,4% случаев. Пациенты с НУО при выписке характеризуются достоверно более высокой частотой остаточного застоя (55% против 39%,  $p < 0,01$ ), и более низкой частотой субклинического застоя (14% против 27%,  $p < 0,01$ ), в сравнении с пациентами без НУО соответственно. Достоверных различий по частоте достижения эуволемии при выписке в зависимости от НУО выявлено не было.

2. Выявлена достоверно более высокая частота стеатоза по значению САР (69% против 42%,  $p < 0,001$ ), фиброза (80% против 64%,  $p < 0,001$ ) и их сочетания (59% против 30%,  $p < 0,001$ ), а также СПС (87% против 61%,  $p < 0,001$ ) у пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО соответственно.

3. Пациенты с ХСН и НУО характеризуются более высокой частотой нарушений функции почек (68%) в отличие от пациентов с ХСН без НУО (41%). Частота нарушения функционального состояния почек (СКФ<sub>СКД-EP1</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г) у пациентов с ХСН и НУО была в 2 раза выше, чем в группе с ХСН без НУО (32% и 15% соответственно).

4. Наличие НУО и сочетание СКФ<sub>СКД-EP1</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г имеют независимую прогностическую ценность в отношении риска суммарных неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации по поводу СН) у пациентов с ХСН в течение года наблюдения.

### **Внедрение в практику**

Диссертационное исследование одобрено на заседании Комитета по Этике медицинского института РУДН (Протокол №28 от 15.04.2021).

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений ФГБУЗ «Клиническая больница имени В. В. Виноградова»

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточной выборкой включенной группы пациентов, адекватностью примененных методов обследования, корректным применением методов статистической обработки полученных результатов.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена 15 июня 2023 г. на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников ФГБУЗ «Клиническая больница имени В. В. Виноградова»

### **Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, в том числе 1 работа в изданиях из перечня ВАК/РУДН, 6 работ – в изданиях, индексируемых в Международной базе данных Scopus/Web of Sciences.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно спланировал дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провел сбор клинического материала, проводил расспрос и физическое обследование пациентов, а также инструментальные (УЗИ легких, фиброэластометрию печени, БИВА) и лабораторные исследования (исследование гликозилированного гемоглобина, отношение

альбумин/креатинин в моче), создал базу данных, занимался обработкой медицинской литературы, осуществил анализ полученных результатов.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 271 литературных источников, в том числе 19 отечественных и 252 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицами, 15 рисунками.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у пациентов с нарушениями углеводного обмена

#### 1.1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) имеет высокую социально-экономическую значимость. Это обусловлено тем, что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы в своем исходе могут приводить к развитию СН. В период с 1990 г. по 2017 г. количество пациентов с СН во всем мире удвоилось с 33,5 до 64,3 миллионов [12].

Хроническая СН у 16,8% пациентов была основной причиной госпитализации среди больных, госпитализированных в стационары с сердечно-сосудистыми заболеваниями [221, 252]. Частота встречаемости СН очень высока в РФ и составляет 7% случаев, что соответствует 7,9 млн. человек. Частота СН увеличивается с возрастом, и к моменту достижения 90 лет диагноз ХСН имеют 70% больных. Можно сказать, что каждый второй больной госпитализируется в стационар по причине развития ОДХСН, что приводит к значимым затратам со стороны системы здравоохранения [158, 221]. В общей популяции у лиц из западных стран частота ХСН составляет 1 до 2%, достигая 10% у лиц старше 70 лет [156].

Продемонстрировано, что основными причинами ХСН в Российской Федерации, а также в Европе и Соединённых Штатах Америки (США) в 95,5% являются артериальная гипертензия (АГ), в 69,7% – ишемическая болезнь сердца (ИБС) [255], а также их комбинация, которая наблюдается более чем у половины больных с ХСН [2]. Необходимо упомянуть также перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), который наблюдается в 19,7% случаев, а также СД 2 типа, который встречается в 22,7% случаев [197].

Отмечено, что продолжительность жизни больных с ХСН зависит от функционального класса (ФК). Так, у пациентов, имеющих I-II функциональные классы средняя продолжительность составляет всего 7,8 лет,

максимальное количество прожитых лет составляет 15,1 год. У больных ХСН III-IV ФК средняя продолжительность жизни гораздо меньше – 4,8 года, и 10,1 года, соответственно [197]. Несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, годовичная смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% [178].

### **1.1.2. Эпидемиология нарушений углеводного обмена**

СД является крупнейшей эпидемией этого столетия [67]. СД встречается во всем мире, но чаще в развитых странах. Однако ожидается, что наибольший рост распространенности в ближайшем будущем произойдет в Азии, на Ближнем Востоке [177] и в Африке, где, вероятно, к 2030 году заболеваемость диабетом в этих частях мира возрастет на 50% [67].

Выявлено достоверное увеличение вдвое количества пациентов с СД в мире за последние 10 лет по данным International Diabetes Federation – IDF (Международной диабетической федерации), достигнув к концу 2017 г. 425 млн человек, а согласно прогнозам, к 2045 г. это количество будет еще выше – 629 млн человек [28].

В понятие предиабета входят следующие состояния: нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Частота встречаемости данных категорий в популяции точно неизвестна, в литературе можно найти лишь приблизительные данные. В Российском эпидемиологическом исследовании по оценке частоты встречаемости СД 2 типа NATION [72], для выявления категории предиабет использовали критерий предиабета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской ассоциации диабета (ADA) [245] уровень HbA1c у впервые обследованных лиц 5,7-6,4%. В российской популяции среди 26 620 участников (лиц в возрасте 20-79 лет) (данные исследования NATION [72]) в 5,4% случаев был установлен диагноз СД 2 типа (ранее диагностированный: 2,5%; ранее не диагностированный: 2,9%); у 19,3% участников был диагностирован предиабет. В США в 2008 г. насчитывалось примерно 57 млн

пациентов с предиабетом, при том, что больных СД 2 типа было 24,1 млн. В Европе, по данным IDF, в 2008 г. было приблизительно 60 млн человек с НТГ, но число пациентов с НГН осталось неизвестным [104, 139, 172].

По данным ВОЗ, ожирение и избыточная масса тела определяют развитие до 44-57% всех случаев СД 2 типа [208, 234]. Любой человек в возрасте старше 45 лет или с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> плюс хотя бы еще одним из указанных факторов риска (возраст старше 45 лет, семейный анамнез СД, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, гиподинамия, артериальная гипертензия, синдром поликистозных яичников и наличие ССЗ), значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов (ТГ)  $\geq 2,82$  ммоль/л, набравший  $\geq 12$  баллов по шкале FINDRISC (финская шкала оценки риска развития диабета), или должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных НУО [38].

### **1.1.3. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа**

ХСН и СД часто встречаются и достаточно распространены в популяции. Фактическая распространенность СД, по мнению экспертов, составляет 6% населения, тогда как по данным Федерального регистра больных с СД, только 3% населения РФ состоят на диспансерном учете с СД. [2]. Среди взрослого населения развитых стран частота СН составляет от 1-2% до 10% у лиц старше 70 лет [197], по другим данным 4,3%, при этом СНсФВ встречается чаще, чем СНнФВ [252].

В общей популяции СН ассоциируется с более высокой распространенностью СД 2 типа по сравнению с пациентами без СН (таблица 1) [221].



Таблица 1 – Частота встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью

<b>Страна</b>	<b>Год публикации</b>	<b>Возраст (лет)</b>	<b>Частота СД 2 типа у пациентов с СН</b>	<b>Частота СД 2 типа у пациентов без СН</b>
Англия [67]	2001	>45	24%	3%
Роттердам, Нидерланды [177]	2001	55-94	18%	10%
Италия [28]	1997	>65	30%	13%
Рейкьявик, Исландия [245]	2005	33-84	12%	3%
Копенгаген, Дания [139]	2005	Средний 69	25%	НД
США, округ Олмстед [104]	2006	Средний 77	20%	НД

Примечание: НД – недостоверно

В клинических исследованиях частота встречаемости СД 2 типа у больных с СН было около 30%, независимо от фенотипа СН [156] (таблица 2). Самая высокая распространенность СД 2 типа была отмечена в исследованиях больных с ОСН (около 40%).

Таблица 2 – Частота встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью по данным клинических исследований

<b>Клиническое исследование</b>	<b>Частота СД 2 типа</b>
<b>СНнФВ</b>	
PARADIGM-HF [172]	35%
SHIFT [234]	30%
EchoCRT [208]	41%
HF-ACTION [38]	32%
SENIORS [68]	26%
SOLVD [266]	15%
MERIT-HF [73]	25%
CHARM-Addedn [174]	29%
DIG-REF [75]	28%
<b>СНсФВ</b>	
I-Preserve [145]	27%
PEP-CHF [58]	21%
DIG-PEF [25]	29%
CHARM-Preserved [193]	28%
TOPCAT [194]	33%
<b>ОСН</b>	
EVEREST [216]	39%
TRUE-AHF [183]	39%
ASCEND-HF [231]	42,6%
RELAX-AHF-2 [239]	47%

В наблюдательных исследованиях было отмечено, что риск развития СД выше у пациентов с СН, чем у пациентов без СН. У 20% населения Портленда (в США) заболеваемость СД имела существенную величину у больных с СН,

чем у лиц без СН (13,6/1000 и 9,2/1000, соответственно) за пять лет наблюдения [178]. В датском общенациональном когортном исследовании у 8% пациентов с СН развился СД 2 типа в течение 3 лет, а тяжесть СН была связана с постепенным повышением риска развития СД 2 типа [74]. Аналогичная частота СД 2 типа была зарегистрирована в клинических исследованиях пациентов с СН, в программе CHARM СД 2 типа развился у 7,8% пациентов в течение 2,8 лет [123, 201]. В исследовании EMPHASIS-HF, включавшем больных с СНнФВ, заболеваемость СД 2 типа составила 3,7% при медиане наблюдения 21 мес (1,75 год) [200]. В ряде исследований показано, что тяжесть СН, оцениваемой по функциональному классу по NYHA, повышает вероятность развития СД 2 типа [28, 221, 240].

Кроме того, впервые выявленный СД 2 типа и предиабет часто встречаются у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. Накопленные данные свидетельствуют, что предиабет значительно повышает риск развития ССЗ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от эндотелиальной дисфункции до СН [19].

В ходе 14-летнего наблюдения за 11057 лицами, исходно не имевшими СД 2 типа, было продемонстрировано увеличение развития СН на 40% у пациентов с уровнем HbA1c 6,0-6,5%, соответствующим состоянию предиабета, по сравнению с теми, у кого наблюдались нормальные значения глюкозы крови ( $p=0,008$ ) [167]. Отмечена высокая частота встречаемости состояния предиабета у пациентов с СНнФВ, и продемонстрирована связь с неблагоприятными исходами СН по сравнению с пациентами с нормальными значениями гликемии [33, 147].

В исследовании PARADIGM-FH у 8274 пациентов с систолической СН указания на наличие СД 2 типа в анамнезе имели 35%. До начала исследования было отмечено, что частота встречаемости предиабета (HbA1c 6,0-6,4%) составила 25% больных и 13% больных с впервые выявленным СД 2 типа (HbA1c >6,5%) [147]. Аналогичным образом, у 11% пациентов без СД 2 типа в исследовании RESOLVD был выявлен недиагностированный СД 2 типа

[171]. В исследовании CHARM недиагностированный СД 2 типа наблюдался у пациентов как с СНнФВ, так и с СНсФВ [146]. Еще более высокая частота недиагностированного СД 2 типа (19,1%) наблюдалась в регистре ESC [64].

В исследовании UKPDS 35, в котором приняли участие больные с впервые выявленным СД, частота СН быстро выросла, а тяжесть нарушения углеводного обмена варьировалась от 2,3 до 11,9 на 1000 человеко-лет у больных с HbA1c <6% и HbA1c >10%, соответственно [232]. По данным исследования ARIC самые высокие значения HbA1c у больных с СД 2 типа имели связь со значительно высокой частотой СН, чем у больных с СД 2 типа и более низкими значениями HbA1c [188]. А также частота встречаемости СН у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа намного выше у больных с установленной ИБС, при этом, каждое повышение уровня HbA1c на 1% было связано с 36% повышением риска госпитализации по поводу СН [43, 251]. У пациентов с предиабетом в исследовании ARIC частота СН также была выше, чем у пациентов с нормогликемией [167].

Таким образом, СД 2 типа и СН являются довольно распространенными заболеваниями, которые часто сосуществуют. Не только впервые выявленный СД, но и предиабет отрицательно влияют на все этапы сердечно-сосудистого континуума, начиная с эндотелиальной дисфункции и заканчивая СН. Учитывая вышесказанное у пациентов с СН без известного СД 2 типа разумно проводить скрининг на наличие НУО.

## **1.2. Сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: клинический статус**

Пациенты с СД 2 типа как с СНнФВ, так и с СНсФВ характеризуются более худшим функциональным классом по NYHA и имеют больше симптомов и признаков, связанных с СН, чем пациенты без СД 2 типа [38, 147, 233]. По данным исследования SOLVD-Prevention, у больных с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и СД 2

типа отмечается самая высокая вероятность прогрессирования заболевания до симптоматической СН, чем у больных без СД 2 типа [63].

В ряде исследований доказано худшее качество жизни у больных с СД 2 типа и СН (как СНнФВ, так СНсФВ) в отличие от больных без СД 2 типа [145, 147]. Больные с СД 2 типа и СНнФВ отличались достоверно более низкими результатами теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), а также более низкими показателями пикового потребления кислорода в отличие от пациентов без СД 2 типа [88, 123, 147].

### **1.3. Патофизиологические аспекты дисфункции миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

ИБС и АГ являются самыми часто встречаемыми заболеваниями, являющимися причинами СН у пациентов с СД 2 типа. Имеется гипотеза, что механизмы, связанные с СД 2 типа, могут быть причинами развития СН, прямо влияя на структурное и функциональное состояние сердца [156]. Основными факторами, которые играют важную роль в формировании дисфункции миокарда у пациентов с СД 2 типа, являются резистентность тканей к инсулину/гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе, которые могут проявляться за годы или даже десятилетия до развития явного СД 2 типа [198]. Резистентность к инсулину приводит к увеличению высвобождения свободных жирных кислот и связана с нейроэндокринной дисрегуляцией, связанной с СН [78]. Это важный этиологический фактор в развитии гипертрофии ЛЖ [186], что подтверждено во Фрамингемском исследовании [250]. Гипергликемия также оказывает значительное влияние на изменения сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа и может непосредственно вызывать фрагментацию митохондриальной сети, повышение активности протеинкиназы С и нарушать сократительную дисфункцию кардиомиоцитов [97, 250, 269]. Кроме того, она способствует активации активных форм кислорода и накоплению конечных продуктов гликозилирования как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках, что в свою очередь

способствует формированию концентрического ремоделирования ЛЖ с увеличением диастолической жесткости ЛЖ [97, 250]. Повышенное накопление миокардом свободных жирных кислот (СЖК) приводит к отложению триглицеридов (ТГ) в миокарде. Стеатоз сердца, подтвержденный методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии, является клиническим эквивалентом высокого содержания ТГ в миокарде и может проявляться диастолической дисфункцией ЛЖ [269].

К. Lundbaek в 1954 г. предположил, что СД без наличия ИБС и АГ может напрямую вызывать дисфункцию миокарда; он назвал это состояние диабетической кардиомиопатией [155]. Rubler и соавт. через 20 лет подтвердили, что дисфункция миокарда напрямую связана и является следствием СД [207]. Пока общепризнанного определения диабетической кардиомиопатии не существует, что сильно затрудняет исследование ее эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений и исходов. Наиболее общепринятое определение относится к дисфункции миокарда, которая возникает при отсутствии других ССЗ [47, 210]. Это состояние можно клинически определить, как нарушение структуры или функции миокарда без поражения эпикардальных коронарных артерий, АГ и значимых клапанных пороков. Однако в последнее время в клинических исследованиях диабетическая кардиомиопатия описывается как состояние с рестриктивным фенотипом, концентрическим ремоделированием ЛЖ и его диастолической дисфункцией, что послужило поводом выделить два ее фенотипа и назвать «двуликой болезнью» [220].

#### **1.4. Фенотипы сердечной недостаточности при СД 2 типа**

##### **• Диастолическая дисфункция ЛЖ и СНсФВ при СД 2 типа**

Диастолическая дисфункция ЛЖ может быть выявлена у 75% пациентов с СД 2 типа, развивается на ранних стадиях течения болезни, что подтверждается клинико-демографической характеристикой этой группы пациентов, включая более молодой возраст, нормальное артериальное

давление (АД) и оптимальный контроль СД 2 типа [48, 152]. Кроме того, степень НУО коррелирует с тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ [230] и с повышенным риском развития СН и смертности от ССЗ при СД 2 типа [44, 105, 176]. Почти половина пациентов с СН и СД 2 типа имеют СНсФВ, которая наиболее часто встречается у пациентов пожилого возраста с АГ и женщин с СД 2 типа, которую достаточно трудно диагностировать, поскольку симптомы СН часто слабо выражены, появляются только при физической нагрузке и часто ошибочно расцениваются как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [23]. СНсФВ обычно ассоциируется с более легкими осложнениями СД 2 типа на ранних стадиях заболевания, тогда как СНнФВ – с более тяжелыми осложнениями СД [199]. Это позволяет предположить, что тяжесть и продолжительность гипергликемии важны для развития дисфункции ЛЖ.

#### • *СНнФВ при СД 2 типа*

Основной причиной СНнФВ при СД 2 типа является ИБС. СД 2 типа ассоциирован с повышенным в 2 раза риском ИБС и ишемического инсульта и в 2-4 раза более высокой смертностью, связанной с ИБС и инсультом [113, 132, 149], при этом ИБС у пациентов с СД 2 типа обычно диффузная, многососудистая и может проявляться безболевыми формами ИМ.

### **1.5. Сердечная недостаточность и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с нарушениями углеводного обмена**

Во всех популяционных исследованиях наличие СД 2 типа было ассоциировано с увеличением смертности от всех причин у пациентов с СН (таблица 3). Аналогичным образом, все исследования влияния СД 2 типа на смертность у амбулаторных пациентов с СН выявили более высокий риск смертности, ассоциированный с СД 2 типа.

Таблица 3 – Сахарный диабет 2 типа и смертность от сердечной недостаточности в популяционных исследованиях у амбулаторных и госпитализированных пациентов

Страна	Год публикации	Тип исследования	Общее количество пациентов, n	Количество пациентов с СД 2 типа, n	Риск общей смертности у пациентов с СД 2 типа
<b>Популяционные исследования</b>					
ESC-HFA Long-Term регистр [137]	2017	Популяционное	9428	3440	1,28 (1,07-1,54)
ESC-HFA Long-Term регистр [135]	2017	Популяционное	6926	3422	1,77 (1,28-2,45)
Шведский регистр по СН [182]	2014	Популяционное и амбулаторно ориентированное	36454	8809	1,60 (1,50-1,71)
США (округ Олмстед) [104]	2006	Популяционное	665	128	1,48 (1,20-1,82)
Нидерланды (Роттердам) [177]	2001	Популяционное	5540	557	3,19 (1,80-5,65)
<b>Амбулаторные пациенты</b>					
Великобритания [62]	2013	Кардиологические клиники	1091	280	2,08 (1,61-2,69)
США [130, 131]	2006	Клиники СН	495	293	1,71 (1,16-2,51)
Италия (BRING-UP регистр) [45]	2003	Амбулаторно-ориентированное	2843	621	1,44 (1,16-1,78)
<b>Госпитализированные пациенты</b>					
Испания (RICA регистр) [54]	2014	Стационарно-ориентированное, многоцентровое	1082	490	1,54 (1,20-1,97)
Испания [99]	2013	Стационарно-ориентированное, одноцентровое	1659	Нет данных	1,35 (1,11-1,66)
США (Medicare) [61]	1999	Стационарно-ориентированное	170239	Нет данных	Черная раса: 1,11 (1,06-1,16)  Белая раса: 1,22 (1,24-1,25)

Что касается пациентов, госпитализированных по поводу СН, то данные о взаимосвязи между СД 2 типа и госпитальной смертностью расходятся. В регистрах OPTIMIZE-HF, ADHERE и Get With the Guidelines-HF в США наличие СД 2 типа не было ассоциировано с повышением риска госпитальной смертности [112, 135, 182, 263]. И наоборот, в регистре ALARM, в котором



участвовали 6 европейских стран, Мексика и Австралия), и в регистре ESC наличие СД 2 типа независимо ассоциировалось с более высоким риском внутрибольничной смертности [184, 237]. По некоторым данным [112, 157] краткосрочная смертность у пациентов с СН после выписки может быть аналогичной или несколько ниже у пациентов с СД 2 типа. Однако при более длительном наблюдении связь между СД 2 типа и худшими исходами у пациентов с СН становится очевидной. Например, в исследовании EVEREST, в котором пациенты наблюдались в течение 9 месяцев после госпитализации с СН, наличие СД 2 типа приводило к несколько более высокой смертности [216]. Кроме того, у пациентов из Шотландии СД 2 типа увеличивал средне- и долгосрочную смертность после госпитализации по поводу СН [157]. Аналогичным образом, у пациентов с длительным течением СН в регистре ESC наличие СД 2 типа было независимо связано с увеличением смертности от всех причин через 1 год наблюдения [64, 237].

Результаты клинических исследований несколько противоречивы в отношении риска смертности от всех причин и ССЗ, связанных с СД 2 типа у пациентов с СН, но в большинстве клинических исследований сообщалось о повышенном риске смерти у пациентов с сопутствующими СД 2 типа и СН (таблица 4).

У больных с СНнФВ в пяти из восьми исследований доказано отношение между СД 2 типа и повышением смертности от всех причин с относительным риском (ОР) от 1,3 до 2,0 (в основном около 1,5) (таблица 4). В трёх исследованиях отмечалось повышение смертности от ССЗ со значениями ОР от 1,5 до 1,8 [147, 208, 220]. У больных с СНсФВ во всех исследованиях отмечалось увеличение смертности от всех причин с ОР 1,5-1,8 и в двух из четырёх исследований также отмечалось увеличение риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа в отличие от больных без СД 2 типа с ОР 1,6-1,9 (таблица 4). По данным исследования CHARM, было выявлено, СД 2 типа является независимым фактором риска смертности от всех причин и смертности от ССЗ [220]. Кроме того, было показана более

сильное отношение к смертности от всех причин и ССЗ у больных с СНсФВ, по сравнению с больными с СНнФВ [220].

Таблица 4 – Сахарный диабет 2 типа и смертность от всех причин в клинических исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью

Клиническое исследование	Год публикации	Лечение	Общее количество пациентов, n	Количество пациентов с СД 2 типа, n	Риск общей смертности у пациентов с СД 2 типа
<b>СНнФВ</b>					
PARADIGM-HF [147, 172]	2016	Сакубитрил/валсартан	8399	2907	1,46 (1,26-1,70)
SHIFT [234]	2010	Ивабрадин	6505	1979	1,10 (0,96-1,25)
EchoCRT [208]	2013	Ресинхронизирующая терапия	809	328	2,08 (1,29-3,36)
HF-ACTION [38]	2016	Упражнения	2331	748	0,97 (0,78-1,20)
SENIORS [68]	2010	Небиволол	2128	555	1,25 (0,99-1,58)
SOLVD [224]	1006	Эналаприл	4223	647	1,29 (1,10-1,50)
MERIT-HF [73]	2005	Метопролол	3991	985	1,08 (0,80-1,47)
CHARM [220]	2008	Кандесартан	4576	1306	1,55
<b>СНсФВ</b>					
DIG-Preserved [23, 25]	2010	Дигоксин	987		1,48 (1,0-1,99)
I-Preserved [145, 164]	2017	Ирбесартан	4128	1134	1,59 (1,33-1,91)
CHARM [220, 267]	2008	Кандесартан	3023	857	1,84
TOPCAT [194]	2017	Спиринолактон	3385	1109	Без микрососудистых осложнений 1,51 (1,14-1,99)  С микрососудистыми осложнениями 1,35 (1,04-1,75)
<b>ОСН</b>					
EVEREST [141, 216]	2013	Толваптан	4133	1657	1,16 (1,00-1,34)

Метаанализ, в который вошли 31 регистр и 12 клинических исследований, с участием 381 725 пациентов с острой и хронической СН со средним сроком наблюдения 3 года подтверждает, что СД 2 типа независимо ассоциирован с более высоким риском смерти от всех причин (ОР 1,28),

смерти от ССЗ (ОР 1,34), госпитализации (ОР 1,35) и комбинированной конечной точки смерти от всех причин и госпитализации (ОР 1,41), а долгосрочный риск выше у пациентов с хронической, в отличие от острой СН [66].

В большинстве исследований показано, что СД 2 типа ассоциирован с более высоким риском смертности как у пациентов ишемической, так и неишемической этиологии (таблица 5).

В популяционном датском исследовании длительность, наблюдения которого составила 6,8 лет, пациенты с СД 2 типа и СН имели более высокую смертность независимо от того, была у них ИБС или нет [30]. Более высокий риск проявлялся рано и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. В исследовании CHARM пациенты как с СНнФВ, так и СНсФВ имели более высокие показатели смертности, связанные с СД 2 типа независимо от того, была ли у них ИБС или нет [158]. В исследовании DIAMOND СД 2 типа был связан с более высоким риском смертности как при ишемической, так и при неишемической СН [115]. В трех других исследованиях (SOLVD, BEST, DIG) повышение риска наблюдалось у пациентов с ишемической этиологией СН. По результатам двух небольших популяционных исследований с США [104] и одного исследования в Испании [253] было высказано предположение, что присутствие СД 2 типа у больных с СН имеет связь с более повышенной смертностью у больных с неишемической этиологией.

Продемонстрировано, что повышение уровня HbA1c на 1% имеет связь с увеличением ОР на 1,1 для сердечно-сосудистой смертности [107]. По данным другого исследования продемонстрирована U-образное взаимоотношение HbA1c и смертности от всех причин [63]. Наибольшему риску подвергались пациенты либо с очень низким, либо с очень высоким уровнем HbA1c. Аналогичная U-образная кривая была обнаружена в одноцентровом исследовании, проведенном в Шотландии [92]. В одноцентровом наблюдательном исследовании с участием 123 молодых пациентов с

прогрессирующей СН и СД 2 типа более высокие показатели общей смертности были выявлены у лиц с уровнем HbA1c <7% [93].

Таблица 5 – Сахарный диабет 2 типа и смертность от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования/ Лечение	Общее количество пациентов, N	Количество пациентов с СД 2 типа, n	Риск общей смертности (ишемической против неишемической этиологии) у пациентов с СД 2 типа
<b>Популяционные исследования</b>					
Дания [30]	2010	Популяционное	2621	420	СН вследствие ИБС 1,45 (1,22-1,73)  СН вследствие другой этиологии 1,50 (1,22-1,84)
США (округ Олмстед) [104]	2006	Популяционное	665	128	СН вследствие ИБС 1,11 (0,81-1,51)  СН вследствие другой этиологии 1,79 (1,33-2,41)
Франция [69]	2004	Клиника СН	1246	274	СН вследствие ИБС 1,54 (1,13-2,09)  СН вследствие другой этиологии 0,65 (0,39-1,07)
<b>Клинические исследования</b>					
SOLVD [84, 224]	1996	Эналаприл	4223	647	СН вследствие ИБС 1,37 (1,21-1,55)  СН вследствие другой этиологии 0,98 (0,76-1,32)
BEST [80]	2003	Буциндолол	2708	964	СН вследствие ИБС 1,33 (1,12-1,58)  СН вследствие другой этиологии 0,98 (0,74-1,30)
DIG [49]	2004	Дигоксин	4277	Нет данных	СН вследствие ИБС 1,43 (1,26-1,63)  СН вследствие другой этиологии Нет данных

В исследовании GISSI-HF, включавшем 6935 пациентов с ХСН, наличие СД 2 типа и более высокие уровни HbA1c являлись независимыми предикторами смертности от всех причин (ОР 1,43 и 1,21, соответственно) и комбинированной конечной точки – смертности и госпитализации по поводу ССЗ (ОР 1,21 и 1,14, соответственно) [65].

В исследовании PARADIGM-HF пациенты с предиабетом имели повышенный риск смерти [147]. Пациенты с недиагностированным СД 2 типа также имели высокий риск смертельного исхода в отличие от лиц без СД 2 типа, но риск был менее высоким, чем у пациентов с ранее известным СД 2 типа. В исследовании CHARM показано, что предиабет и недиагностированный СД 2 типа были ассоциированы с более высокими показателями госпитализации по поводу СН, ССЗ и смертности от всех причин, в отличие от пациентов без СД 2 типа [146]. Однако не во всех исследованиях показан повышенный риск смертности при предиабете. В исследовании 970 пациентов с СН, не страдающих СД, повышенный риск смертности в течение 1 года был выявлен только у пациентов с HbA1c >6,7% и умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка ( $\leq 45\%$ ) в отличие от пациентов с СНсФВ [111]. Кроме того, в исследовании GISSI-HF предиабет не определился как независимый предиктор высокой смертности у больных с СН [65]. Следовательно, необходимы дальнейшие поиски для разьяснения сего вопроса.

В нескольких клинических исследованиях была показана более высокая частота госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД 2 типа и СНнФВ, в отличие от пациентов без СД 2 типа [73, 80, 147, 158, 233]. В исследовании CHARM частота госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД 2 типа была выше у лиц с СНсФВ в отличии от лиц с СНнФВ. Эта группа пациентов в 2,5 раза чаще госпитализировалась, в отличие от пациентов без СД 2 типа [158], что было подтверждено также в исследовании I-Preserve [145].

По данным регистров показано, что у пациентов с СД 2 типа регистрируется большее число повторных госпитализаций в отличие от

пациентов без СД 2 типа [34, 54, 112]. СД 2 типа был предиктором повторных госпитализаций по поводу СН в популяционном исследовании, проведенном в Шотландии [157], а также был ассоциирован с более высокими показателями в регистре ESC [237] и исследовании EVEREST [141].

Таким образом, СД 2 типа и СН являются распространенными заболеваниями, которые часто сосуществуют. Причины развития СН у пациентов с СД 2 типа многочисленны, но наиболее важными факторами являются наличие ИБС и АГ, в то время как нельзя исключать и прямое влияние СД на миокард с развитием так называемой «диабетической кардиомиопатии». Данные крупномасштабных клинических исследований и регистров указывают на значительно более высокий риск неблагоприятных исходов у пациентов с СН и СД 2 типа, включая госпитализации и повторные госпитализации по поводу СН, а также повышенную общую и сердечно-сосудистую смертность независимо от этиологии (ишемическая/неишемическая) или фенотипа СН (СНнФВ/СНсФВ).

#### **1.6. Сердечная недостаточность и поражение печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена**

Сердечная недостаточность и ассоциированное с ней поражение печени часто встречается у лиц с нарушениями углеводного обмена. При этом, у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом отмечена высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая превышает частоту в общей популяции пациентов в 2 раза [41, 103] и составляет 55,5% [265]. Частота встречаемости НАЖБП варьирует от 20 до 40% в зависимости от страны [86]. У россиян в 16 городах России НАЖБП по данным исследования DIREG 2 выявлена у 37,3% амбулаторных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в 2013–2014 гг. [4].

Печень играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома в целом и его компонентов, при этом печень сама становится органом-мишенью [153]. Показано, что выраженность инсулинорезистентности (ИР),

нарушений углеводного обмена, дислипидемии достоверно коррелирует с тяжестью НАЖБП [134]. Показано, что ИР, а также основные регуляторы жирового обмена, такие как лептин и адипонектин, являются основными факторами развития НАЖБП [6, 51, 162]. ИР сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии [1]. Гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению процессов липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления [8, 246]. Это способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большого количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [5]. С другой стороны, большое количество СЖК приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, по мнению D. Pessayre и соавт. [190] приводит к активации процессов окислительного стресса. Все это сопровождается гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и формирования фиброза печени [247, 258]. Описанные процессы лежат в основе развития неалкогольного стеатогепатита и прогрессирования фиброза печени [262]. Распространенность стеатогепатита составляет 3-5% в общей популяции, часто сочетается с такими метаболическими заболеваниями, как СД и ожирение [265]. Отмечено, что в 7% случаев стеатогепатит прогрессирует до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в течение 6,5 лет. В 11% случаев стеатогепатит прогрессирует до цирроза в течение 15 лет [248].

Необходимо упомянуть тесные взаимосвязи между изменениями структуры и функции печени и показателями ремоделирования сердца. Показано, что тяжелое поражение печени ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов с ХСН [17]. Продемонстрировано, что НАЖБП коррелирует с риском развития СН и фибрилляцией предсердий, гипертрофических изменений, дисфункции ЛЖ [36]. Повышение уровней билирубина и низкий уровень альбумина рассматриваются как независимые факторы риска смерти

у пациентов с СНсФВ с нарушениями функционального состояния печени в ближайшие 3 года [222]. Выявлено также достоверное ухудшение прогноза и увеличение риста смерти от цирроза печени [42].

В 2006 году было отмечено, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с стеатогепатитом в 2 раза выше, чем в общей популяции [90], а наличие фиброза печени у пациентов с НАЖБП (по данным расчета индекса фиброза печени NFS), ассоциировано с кардиоваскулярным риском (по данным оценки Framingham Risk Score) [79], а также общей и сердечно-сосудистой смертностью [138].

В 2020 году был предложен термин метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), которая определяется как накопление жира в печени при наличии изменений метаболизма. МАЗБП, ранее известная как НАЖБП [94] охватывает широкий спектр поражений печени, связанных с накоплением жира в печени, известное как стеатоз. Это заболевание, как правило, протекает бессимптомно и может прогрессировать до тяжелого заболевания печени, которое связано с воспалением и/или фиброзом.

МАЗБП подразделяется на следующие гистологических типы: а) простой стеатоз, в который входит стеатоз печени с легким воспалением или без него; и б) стеатогепатит, характеризующийся наличием воспаления и повреждением гепатоцитов с сопутствующим фиброзом или без него [56, 87]. При гистологическом анализе жировая дистрофия печени характеризуется: 1) простым стеатозом, 2) стеатозом с сопутствующим дольковым или портальным воспалением без вздутия или 3) стеатозом с сопутствующим вздутием, но без воспаления. Хроническое воспаление печени может прогрессировать до фиброза и в конечном итоге до цирроза.

Пока точно не определены механизмы, которые способствуют развитию развитию и прогрессированию МАЗБП, однако, общепризнано, что начальные события зависят от ожирения и резистентности к инсулину [32]. Однако, поскольку не все пациенты с МАЗБП являются инсулинорезистентными или страдают ожирением, очевидно, что как



экологические, так и генетические факторы играют роль в этиопатогенезе МАЖБП [257]. Кроме того, были задокументированы случаи регрессии фиброза у пациентов с МАЖБП, процентная доля которой, по сообщениям, варьируется от 15 до 33% зависимо от характеристик исследуемой группы [219].

Основным прогностическим фактором МАЖБП является наличие фиброза печени. Подтверждено, что степень фиброза ассоциирована с общей смертностью, включая сердечно-сосудистую, особенно если у пациента уже имеется стеатогепатит [85, 238]. Фиброз является также определяющим фактором риска развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Поэтому можно сказать, что наличие фиброза определяет риск смерти от заболеваний печени.

Золотым стандартом не только для дифференциальной диагностики простого стеатоза и стеатогепатита, но и для точной диагностики МАЖБП является биопсия печени. Несмотря на то, что данный метод является инвазивным и ассоциирован с риском развития осложнений, он позволяет оценить степень активности процесса, наличие воспаления и повреждения клеток и установить стадию фиброза. В настоящее время максимальные усилия направлены на разработку неинвазивных методов диагностики для раннего выявления пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, стеатогепатитом, фиброзом, которые имеют высокий риск смерти.

У большинства пациентов МАЖБП протекает бессимптомно, а подозрение на наличие стеатоза возникает в результате случайного исследования, при котором могут быть выявлены изменения маркеров функции печени. Другой возможной причиной могут быть изменение морфологии или экзогенности печени, обнаруженное при визуализационном исследовании, проведенном по другой причине [125, 204].

Следует обратить внимание на то, что у большинства пациентов с МАЖБП уровни аминотрансфераз не выходят за пределы нормальных значений [109, 117], либо немного повышены. Соотношение

аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) составляет менее 1. Если наблюдается изменение данного отношения, можно предполагать прогрессирование фиброза у пациента. Однако, степень увеличения аланинотрансфераз не ассоциирована ни с воспалением печени, ни со степенью фиброза. У пациентов с МАЖБП также может наблюдаться увеличение показателей гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), что может быть ассоциировано с более высоким риском фиброза [235]. Щелочная фосфатаза (ЩФ) также может быть слегка повышена параллельно с другими маркерами функции печени.

Ключевыми моментами диагностики МАЖБП является отличие стеатоза от стеатогепатита, в связи с тем, что лица со стеатогепатом и фиброзом печени характеризуются высокими показателями риска как сердечно-сосудистых осложнений, так и осложнений со стороны печени.

В связи с широким использованием в практике, безопасностью и низкой стоимостью ультразвуковое исследование является основным визуализирующим исследованием при подозрении на МАЖБП. Однако имеется и ряд ограничений, таких как у лиц с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>, а также если процент стеатоза составляет менее 20% он может не обнаружиться [159]. При этом его не нужно использовать для проведения дифференциальной диагностики между стеатозом и стеатогепатитом.

Наиболее распространенными индексами для диагностики стеатоза являются индекс жировой болезни печени (FLI) и индекс стеатоза печени (HSI). Значения FLI <30 исключают наличие стеатоза с коэффициентом вероятности 0,2; значения  $\geq 60$  указывают на стеатоз с коэффициентом вероятности 4,3. HSI <30 исключает МАЖБП (с отрицательным коэффициентом вероятности до 0,186), тогда как HSI  $\geq 36$  подтверждает диагноз МАЖБП (с минимальным положительным коэффициентом вероятности 6,069). На эти показатели может влиять наличие воспаления и фиброза печени, и, поскольку они не дают преимуществ по сравнению с обычными визуализационными и аналитическими исследованиями, их

использование практически не распространено [125]. Однако их низкая стоимость и широкая доступность в том числе в первичной медико-санитарной помощи делают их кандидатами на то, чтобы стать инструментом скрининга первой линии для диагностики МАЖБП.

Эластография печени с измерением CAP позволяет оценить стеатоз и фиброз одновременно и может быть использован в качестве скринингового метода у пациентов с риском развития НАЖБП/неалкогольного стеатогепатита (пациенты с СД, ожирением, МС). Для того, чтобы определить пороговые значения, которые необходимо использовать в диагностике данной патологии было проведено 3 больших метаанализа. Первый опубликованный мета-анализ включал 9 исследований, 11 когорт с участием 1771 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [223]. Получены следующие медианы оптимальных значений CAP для  $S \geq 1$ ,  $S \geq 2$  и  $S3$  в данной работе, которые составили 232,5 децибела на метр (дБ/м) (диапазон 214-289 дБ/м), 255 дБ/м (диапазон 233-311 дБ/м), и 290 дБ/м (диапазон 266-318 дБ/м). Суммарные значения чувствительности и специфичности составили 0,78 и 0,79 для  $S \geq 1$ ; 0,85 и 0,79 для  $S \geq 2$ ; 0,83 и 0,79 для  $S3$ , соответственно.

Второй метаанализ включал 11 исследований, 13 когорт с участием 2076 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, все исследования отличались высоким методологическим качеством [259]. В данном метаанализе получены следующие медианы пороговых значений для  $S \geq 1$ ,  $S \geq 2$  и  $S3$ , которые составили 238 дБ/м (диапазон от 214 до 289 дБ/м); 259 дБ/м (диапазон от 230 до 311 дБ/м), 290 дБ/м (диапазон от 266 до 327 дБ/м). Значительная неоднородность результатов наблюдалась в группах  $S \geq 1$  и  $S3$ . Суммарная чувствительность, специфичность и AUC для  $S \geq 1$  были 0,78, 0,79 и 0,86, соответственно; для  $S \geq 2$  они составляли 0,82, 0,79 и 0,88, соответственно, в то время как для  $S3$  они составляли 0,86, 0,89 и 0,94, соответственно.

Оба вышеприведенных метаанализа не смогли обеспечить оптимальные пороговые значения с высокой прогностической ценностью из-за ограничений

традиционных мета-анализов и неоднородности включенных исследований, поэтому был проведен третий метаанализ, с использованием индивидуальных данных пациентов из 19 исследований, с участием 2735 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, у которых была выполнена биопсия печени [136]. В данном метаанализе были получены следующие пороговые значения САР для  $S \geq 1$  значение составило 248 дБ/м, с чувствительностью 0,68 и специфичностью 0,82 (AUROC 0,82); для  $S \geq 2$  составило 268 дБ/м, с чувствительностью 0,77 и специфичностью 0,81 (AUROC 0,86), в то время как для  $S3$  составило 280 дБ/м, с чувствительностью 0,88 и специфичностью 0,77 (AUROC 0,88). Другим важным аспектом было то, что только наличие НАЖБП оказывало влияние на показатели САР. Другими словами, пациенты с НАЖБП имели более высокие значения САР (на 10мБ/м) по сравнению с пациентами, имеющими заболевания печени других этиологий, но одной и той же гистологической степени стеатоза [136]. Пороговые значения 248 дБ/м, 268 дБ/м и 280 дБ/м, могут быть использованы для диагностики степени стеатоза  $S \geq 1$ ,  $S \geq 2$  и  $S3$ , так как они рассчитаны на основе метаанализа большой индивидуальной базы данных и учитывают факторы, которые, влияют на измерения САР [136].

На результаты может повлиять любой процесс, который изменяет чувствительность печени, в частности, стеатоз, венозный застой, вызванный СН, или острое воспаление, вторичное по отношению к острому гепатиту. По этой причине некоторые авторы предлагают комбинировать сывороточные маркеры и УЗИ методы оценки [138, 191, 192]. Эта комбинация повышает точность диагностики прогрессирующего фиброза и значительно снижает необходимость выполнения биопсии печени.

Таким образом, НАЖБП является одной из важнейших причин хронических заболеваний печени, при этом также наблюдается тесная взаимосвязь с ожирением и метаболическим синдромом. Основными факторами, определяющими прогрессирование заболевания печени, являются воспаление и, особенно фиброз. Фиброз у пациентов с НАЖБП связан не

только с риском заболеваемости и смертности от патологии печени, но и с высоким сердечно-сосудистым риском, что несомненно подчеркивает актуальность определения стадии фиброза у всех пациентов с диагнозом НАЖБП.

### **1.7. Сердечная недостаточность и поражение почек у пациентов с нарушениями углеводного обмена**

В настоящее время концепция кардио-рено-метаболического синдрома (КРС) объединяет в себя три понятия, а именно сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и хроническую болезнь почек. У пациентов с ХБП часто наблюдаются множественные сопутствующие заболевания, такие как АГ, СД 2 типа, ИБС и СН. ХБП, СД 2 типа и СН имеют взаимосвязанные пути и разделяют несколько метаболических и сигнальных каскадов; наличие любого из этих трех состояний ухудшает два других. Ассоциации между ними характеризуются едиными механизмами прогрессирования, общими факторами риска и непрерывным течением заболеваний. Различная этиология СН (ишемическая, неишемическая), а также систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, как и выраженность застойных явлений являются основными аспектами патогенеза данного синдрома. Сюда также входят факторы воспаления, окислительного стресса, нейрогуморальной активации и гемодинамические факторы почечной гипоперфузии.

Частота развития диабетической нефропатии увеличивается по мере ухудшения толерантности к глюкозе, а к моменту диагностики СД 2 типа наблюдается в 40% случаев [26, 151]. Отмечено, что связанное с СД 2 типа нарушение функции почек способствует развитию не только метаболических, но и системных нарушений, которые через различные механизмы способствуют формированию гипертрофии левого желудочка, усилению жесткости миокарда, интерстициальному фиброзу и, в конечном итоге, к формированию СНсФВ у пациентов с СД 2 типа [140,

241]. Определенный вклад в этот процесс вносят процессы активации симпатической части вегетативной нервной системы, воспаление и нарушения микроциркуляции [120].

В метаанализе (11 исследований, 30146 пациентов) было продемонстрировано достоверная ассоциация наличия метаболического синдрома с развитием хронической почечной недостаточности 3 стадии (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с показателем относительного риска 1,55 (95% ДИ 1,34-1,80) [129]. По данным мировой статистики, прослеживается связь между МС, повышением риска развития СН и увеличением смертности [236].

Нарушение функционального состояния почек встречается у 45-63,6% пациентов с ХСН. Для оценки данного состояния в клинической практике определяются скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие микроальбуминурии (МАУ). Показано, что снижение СКФ у пациентов с СН ассоциируется с высоким риском неблагоприятных исходов. Впервые определение креатинина в сыворотке крови для оценки прогноза у больных с СН было стали использовать в середине 90-х годов прошлого века (XX) [160] и отметили, что увеличение сердечно-сосудистого риска происходит при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Это было подтверждено в целом ряде международных и российских исследований [13, 14, 243, 266]. При этом, у пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка менее 35%, в исследовании PRIME-II [116] показано, что СКФ можно рассматривать более сильным прогностическим маркером, чем функциональный класс и фракцию выброса левого желудочка [102, 120, 121]. Расчет СКФ по формуле СКD-EPI у пациентов с СН наиболее предпочтительно, особенно при сохранной или умеренно сниженной функции почек [10]. Однако, в большинстве исследований расчет СКФ проводился по формулам Кокрофта-Голта или MDRD. Так, по данным разных исследований частота снижения СКФ у пациентов с СН колеблется от 32 до 70-80% [50, 71, 95, 168, 169, 170].

Средняя СКФ<sub>Кокрофта-Голта</sub> у пациентов с ОСН и ОДХСН, которые участвовали в регистре ADHERE (n=100000) [20], составила 48,9 мл/мин/м<sup>2</sup> у

мужчин и 35,0 мл/мин/м<sup>2</sup> у женщин [119]. По данным российских исследователей, снижение СКФ<sub>MDRD</sub> <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> было выявлено у 77,1%, ХБП различных стадий – у 90,3% больных с ХСН с низкой ФВЛЖ [14]. Подтверждено, что нарушение функции почек является независимым отрицательным прогностическим маркером повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [7, 9, 24, 129, 205].

Микроальбуминурия (МАУ) может присутствовать изолированно или сочетаться со снижением СКФ. В рандомизированных многоцентровых исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь микро- и макроальбуминурии с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН. МАУ рассматривается как ранний маркер почечного повреждения. Показано, что у пациентов с СН альбуминурия ассоциирована с достоверно более высоким риском развития неблагоприятных исходов, даже после коррекции наличия сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД и болезни почек [126, 165].

В субисследовании CHARM подтверждено независимое прогностическое значение А/Кр у пациентов с СН (n=2310) в отношении комбинированных исходов (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации СН) у пациентов как с микроальбуминурией (относительный риск 1,43 [1,21-1,69]; P<0,0001), так и у пациентов с макроальбуминурией (относительный риск 1,75 [1,39-2,20]; P<0,0001) [126].

В субисследовании GISSI-HF [165] также была подтверждена роль альбуминурии как предиктора общей смертности у пациентов с СН. Была подтверждена ассоциация отношения А/Кр в моче и риском смерти в течение 3 лет наблюдения. Риск смертности был достоверно выше у пациентов с МАУ (ОР =1,42 (1,11-1,81); P=0,005) и макроальбуминурией (ОР =1,70 (1,16-2,50); P=0,006), в отличие от пациентов с нормальной экскрецией альбумина [165]. Таким образом, у больных с ХСН присутствие альбуминурии представляет собой сильный прогностический показатель высокой частоты смертности и госпитализации по причине СН [126, 165].

Необходимо также отметить, что имеются работы, показывающие первостепенное значение диабетической нефропатии в прогнозе течения ХСН у пациентов, страдающих СД 2 типа. Так, увеличение риска неблагоприятного прогноза у таких больных установлено уже на стадии МАУ, а при наличии уремии риск смерти возрастает в 3 раза [18]. Хотя его прогностическая ценность хорошо признана, механизмы, лежащие в основе альбуминурии при СН, изучены не полностью.

Во-первых, альбуминурия может быть результатом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку ангиотензин может непосредственно вызывать повреждение подоцитов [106]. Во-вторых, альбуминурия может быть результатом нарушения функции эндотелия, проявляющегося как в периферических сосудах, так и в клубочках. В-третьих, альбуминурия может быть результатом повышенного почечного венозного давления. Два исследования, проведенные в одной и той же группе, показали, что повышение почечного венозного давления приводило к альбуминурии, тогда как внешнее давление на почечную паренхиму не приводило к альбуминурии [81, 82]. С другой стороны, альбуминурия может быть показателем сопутствующих заболеваний, которые часто возникают наряду с СН, таких как СД и АГ [52, 77, 137].

В исследовании К. Nishioka и соавт. [181] выявлено что у пациентов с СН наличие НУО, таких как НТГ является неблагоприятным прогностическим фактором только в том случае, если сочетается с наличием у пациента альбуминурии. Не было отмечено никакой связи между имеющимся НТГ и долгосрочным прогнозом у пациентов с СН. Продемонстрирована также корреляция между впервые выявленной альбуминурией у пациентов с СН и наиболее неблагоприятным прогнозом независимо от состояния углеводного обмена. При этом, у пациентов с СН и НТГ риск неблагоприятных исходов увеличивается на 125% в отличие от лиц с нормальным уровнем глюкозы.

Выявлена достоверная ассоциация альбуминурии у пациентов как с впервые возникшей, так и с прогрессирующей СН и явлениями застоя, с



клиническими признаками СН, эхокардиографическими показателями и биомаркерами [46]. Было показано, что у пациентов, которые имели исходно альбуминурию, наблюдалось больше признаков и симптомов системного застоя, по сравнению с пациентами без альбуминурии. Была выявлена наиболее сильная связь показателя альбуминурии и NT-proBNP. Причем она не зависела от показателя клубочковой фильтрации и сохранялась во всех ФК по NYHA. Другие маркеры застоя, например, периферические отеки также были ассоциированы с высокими показателями альбуминурии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СН степень альбуминурии в большей степени связана с тяжестью застойных явлений, чем с маркерами врожденного заболевания почек.

Несмотря на то, что альбуминурия еще не является установленным маркером застойных явлений при СН, существует несколько доказательств, подтверждающих связь между застойными явлениями и альбуминурией. Во-первых, перевязка почечной вены у здоровых собак приводила к альбуминурии в перегруженной почке после достижения давления 18 мм рт.ст., в то время как в контрольной группе альбуминурия отсутствовала. При этом альбуминурия исчезала после снятия перевязки [260]. Центральное венозное давление (а вместе с ним и почечное венозное давление) более 18 мм рт.ст. не являются редкостью у собак с острой СН [211, 229]. Во-вторых, у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, частота альбуминурии значительно снизилась после 7 дней лечения диуретиками, что указывает на эффект облегчения застоя (или снижения центрального венозного давления) на выделение альбумина [144]. У взрослых пациентов с врожденными пороками сердца, связанными с повышенным (центральным и легочным) венозным давлением (одиночный желудочек Фонтана, системный правый желудочек и синдром Айзенменгера), также обнаружена более высокая распространенность альбуминурии. Напротив, при врожденных аномалиях аорты без повышения правостороннего давления, таких как коарктация аорты, не обнаружено увеличения альбуминурии [202].

Связь между альбуминурией и (центральным) венозным давлением дополнительно подтверждалась имеющимися данными эхокардиографии (ЭхоКГ). Параметры эхо-сигнала, а именно нижний диаметр полой вены и градиент трикуспидальной регургитации, были значительно увеличены у пациентов с альбуминурией, что указывает на повышение давления в легких и центральных венах. При логистической регрессии градиент над трехстворчатым клапаном оставался независимо связанным с наличием альбуминурии [46].

Другой возможный механизм, объясняющий связь между альбуминурией и застойными явлениями, может быть связан с дисфункцией эндотелия, которая наблюдается при многих сердечно-сосудистых, метаболических и почечных заболеваниях [270]. Основными симптомами эндотелиальной дисфункции являются нарушение выработки оксида азота и повышенная проницаемость сосудов. Таким образом, нарушение функции эндотелия в почках может привести к усилению альбуминурии [163].

Особый интерес представляет функция гликокаликса, который расположен на внешней границе эндотелия как в периферической сосудистой сети, так и в клубочке. Предполагается, что высокие уровни натрия, наблюдаемые вследствие реабсорбции натрия при СН, структурно изменяют гликокаликс, нарушая стабильность интерстиция, что, в свою очередь, снижает защиту последнего от явной перегрузки жидкостью. Аналогичный патофизиологический механизм представляется вероятным для гликокаликса клубочков [52]. Эндотелиальная дисфункция может, следовательно, быть связующим звеном между застойными явлениями и альбуминурией при СН.

Таким образом, прогноз у больных с СН связан с нарушением функционального состояния почек, альбуминурией и почечной гемодинамикой. Это может быть обусловлено тем, что наличие дисфункции почек является отражением тяжести СН. Кроме того, дисфункция почек сопряжена с недостаточным выведением токсичных веществ, увеличением пред- и постнагрузки на сердце, развитием анемии, нарушением кальций-

фосфорного обмена и других метаболических процессов, что также может вносить вклад в ухудшение прогноза у данной категории больных [71, 227].

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в Центре Сердечной Недостаточности на базе многопрофильной скорпомощной городской клинической больницы им. В.В. Виноградова, города Москвы. В проспективное наблюдательное исследование по изучению особенностей ХСН у пациентов с НУО было включено 280 человек, госпитализированных с ОДХСН.

ОДХСН диагностировали на основании действующих рекомендаций: появление или быстрое усугубление симптомов и признаков СН, требующих экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии в сочетании с объективными признаками поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ, расширение левого предсердия (ЛП) по данным ЭхоКГ) и повышением уровня NT-proBNP.

Из исследования исключали больных с острым коронарным синдромом (ОКС), терминальной почечной и печеночной недостаточностью, отечным синдромом некардиального генеза, активным онкологическим процессом, обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА), пневмонией, сахарным диабетом первого типа (СД 1 типа), выраженным когнитивным дефицитом, контактными или больными с COVID-19, известным гепатитом/циррозом печени, иммобилизацией и при невозможности выполнения БИВА (в случае ампутации конечностей, наличием язв или выраженных трофических изменений на коже конечностей, наличием металлических имплантов и конструкций).

Всем пациентам для оценки статуса углеводного обмена проводили определение HbA<sub>1c</sub>, и, по критериям предиабета и СД, рекомендованным ВОЗ (2011) и ADA (2019) пациенты были разделены на группы в зависимости от полученных результатов: при значениях HbA<sub>1c</sub> ≤5,6% без анамнеза СД 2 типа – в группу без НУО; 5,7-6,4% без анамнеза СД 2 типа – в группу предиабета; ≥6,5% и/или анамнез СД 2 типа – в группу с СД 2 типа (ранее не диагностированный и известный СД 2 типа).

Всем пациентам, включенным в исследование, в первые 24 часа от момента госпитализации и при выписке, проводили стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ легких, NT-proBNP, фиброэластометрию печени с расчётом CAP, БИВА (рисунок 1).

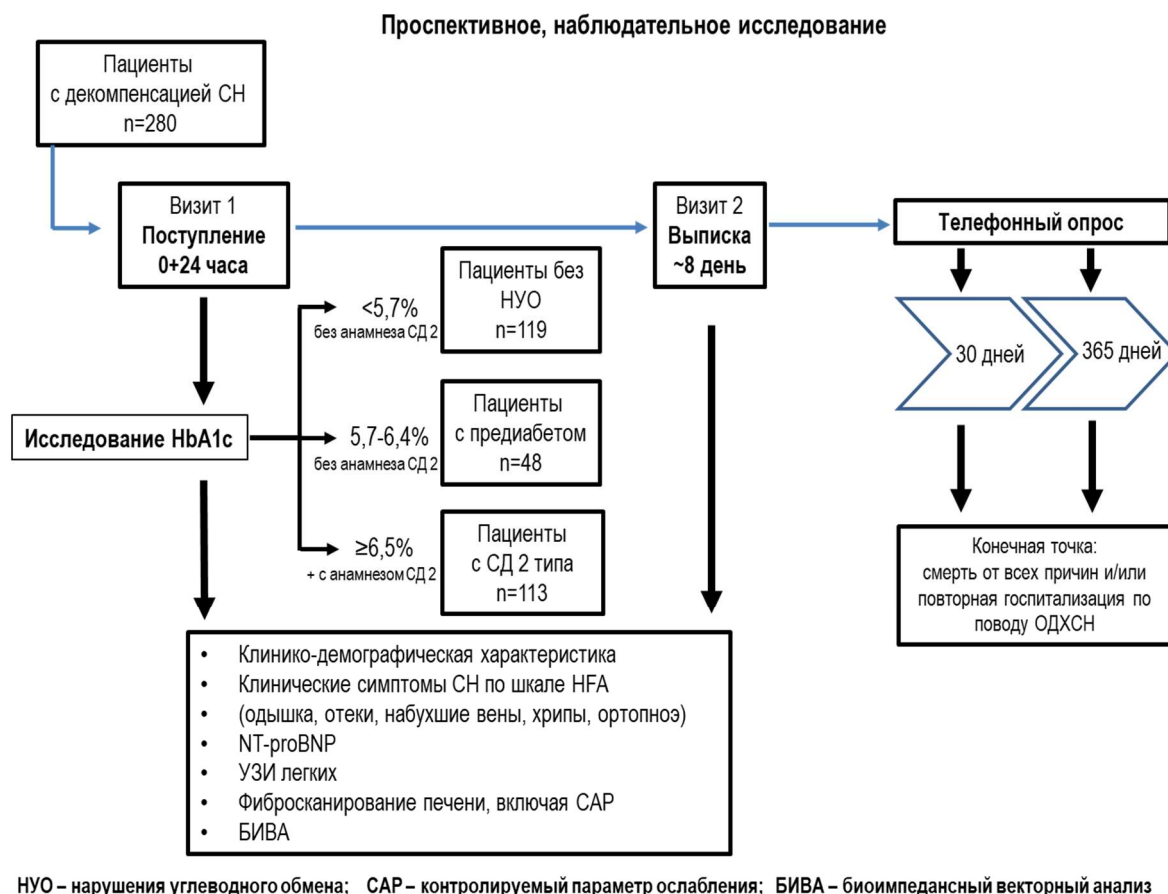


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценку долгосрочных клинических событий проводили методом структурированного телефонного опроса через 30 и 365 дней после выписки. В качестве конечной точки оценивали суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Общая клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=280)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	148 (53)/ 132 (47)
Возраст, годы (M±SD)	70,1±10,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	32,1±5,7
ФК СН по NYHA, n (%)	
II	90 (32,1)
III	123 (43,9)
IV	67 (24,0)
ФВЛЖ, % (M±SD)	45,1±11,9
ФВЛЖ по ЭхоКГ фенотипам, n (%)	
<40%	84 (30,0)
40-49%	71 (25,4)
≥50%	125 (44,6)
АГ в анамнезе, n (%)	203 (72,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	36 (12,8)
ИБС в анамнезе, n (%)	167 (59,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	106 (37,8)
ФП в анамнезе, n (%)	185 (66,0)
ХБП в анамнезе, n (%)	73 (26,0)
ХОБЛ/БА в анамнезе, n (%)	47 (16,7)

Средний возраст пациентов составил 70,1±10,8 лет, 53% – мужчин, более половины пациентов (69%, n=193) имели ожирение, средний ИМТ составил 32,1±5,7 кг/м<sup>2</sup>. Большинство пациентов (72,5%) имели в анамнезе АГ, ИБС встречалась в 59,6% случаев, в том числе перенесенный в прошлом ИМ у 37,8%. Большая часть пациентов имели ФП 66,0%, острое нарушение

мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе встречалось у 12,8% пациентов, у 26,0% ранее была диагностирована ХБП, у 16,7% – ХОБЛ/БА.

Общая основная амбулаторная терапия пациентов до момента госпитализации и в стационаре представлена на рисунке 2.

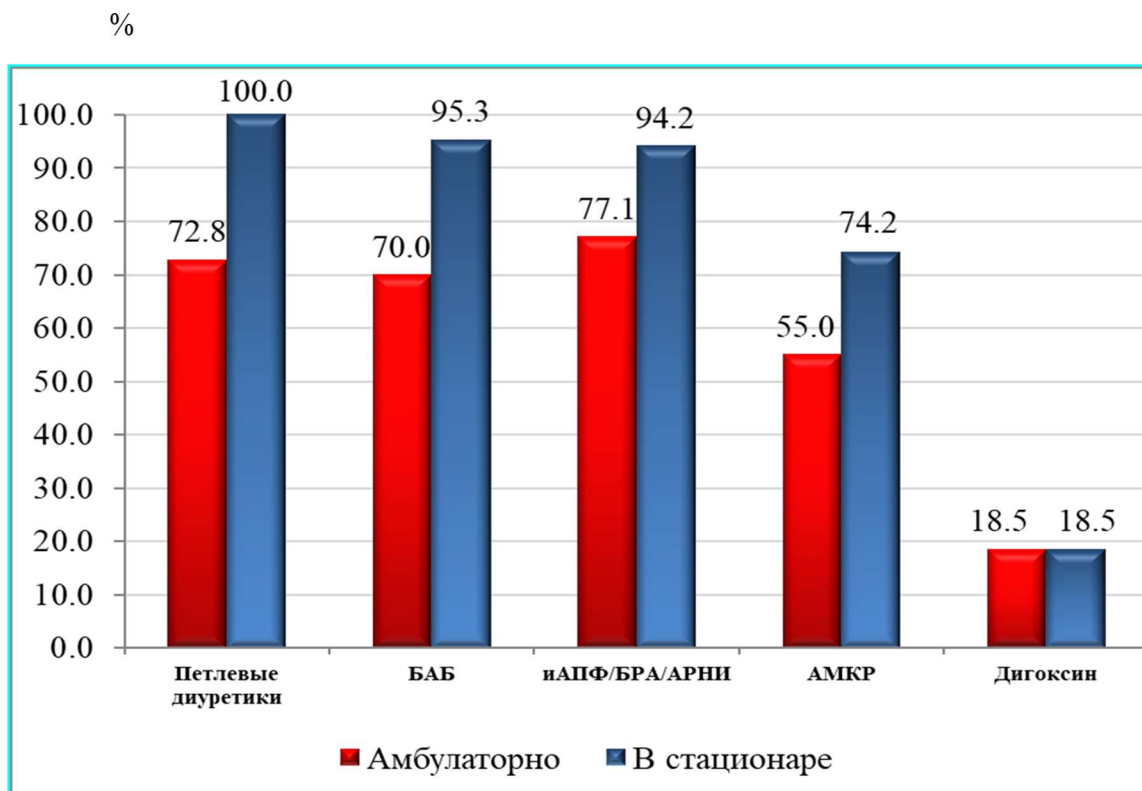


Рисунок 2 – Общая характеристика основной медикаментозной терапии пациентов в амбулаторных условиях и в стационаре (n=280)

Основная терапия пациентов на амбулаторном этапе представлена петлевыми диуретиками – 72,8%, антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 55%, препаратами, влияющими на РААС (иАПФ/БРА/АРНИ) – 77,1%, бета-блокаторами – 70,0%, сердечными гликозидами – 18,5%. Все пациенты в стационаре получали петлевые диуретики, АМКР – 74,2%, иАПФ/БРА/АРНИ – 94,2%,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) – 95,3%, сердечные гликозиды – 18,5%.

Параметры гемодинамики и основные лабораторные показатели у пациентов с ОДХСН при поступлении представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Лабораторно-инструментальные показатели при поступлении у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (n=280)

Параметр	Значение
САД, мм рт.ст. (M±SD)	130,4±24,5
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	75,0±12,8
ЧСС, уд/мин (M±SD)	83,6±22,1
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (M±SD)	106,9±47,6
СКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	60,1±27,5
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	144 (51,4)
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,2±1,3
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,2±3,5
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,0±0,4
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,7±1,1
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (M±SD)	6,7±2,6
NT-proBNP, пг/мл (M±SD)	2105±1382

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1 Общее клиническое обследование

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, физические методы, включая измерение АД, подсчет ЧСС за минуту, измерение роста, веса, определения ИМТ, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Клиническое измерение АД проводилось трижды, с интервалом в 1 минуту после 5 минут отдыха в положении сидя, при помощи автоматического тонометра OMRON M3 Expert с универсальной манжетой. Предварительно определялась рука с наиболее высоким уровнем АД, которая в дальнейшем использовалась для клинического контроля и самостоятельного измерения АД пациентом.



### 2.2.2 Оценка застоя по клиническим признакам

Для оценки клинического застоя использовали шкалу клинической оценки застоя (Composite congestion score (CCS)) [206]. Оценивали в баллах ортопноэ, набухание шейных вен и периферические отеки (таблица 8). Каждый клинический симптом и признак оценивали в день поступления и выписки. При суммировании баллов наличие  $\geq 1$  балла считали клиническим застоем при поступлении и остаточным застоем с клиническими проявлениями при выписке.

Таблица 8 – Шкала клинической оценки застоя (CCS)

Параметры	0
Ортопноэ	Нет
Отёк и нижних конечностей	Нет
Набухание шейных вен, см	< 5 см

### 2.2.3 Лабораторное исследование

Забор образцов венозной крови проводился у больных утром натощак до приема утренней терапии, после проведения тонометрии и регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в соответствии с графиком процедур. Объем крови 10 мл из локтевой вены помещали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови). Пробирку центрифугировали в течение 15

минут со скоростью 3000 об/мин при температуре +4° С. Сыворотка или плазма в объеме 1,5 мл разливалась в криопробирки Nunc (Thermo Scientific™Nunc™), пробы хранились при температуре -80° С.

Исследование общегематологических и биохимических показателей проводили в локальной лаборатории с использованием анализаторов Beckman Coulter (США).

Определение концентрации биомаркера NT-proBNP производили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ, набор реагентов А-9102 (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Пороговые значения, для разделения пациентов на группы наличия или отсутствия застоя по данным NT-proBNP, производили следующим образом. У пациентов моложе 50 лет пороговым значением NT-proBNP считали 450 пг/мл, у пациентов в возрасте 50-75 лет пороговым значением было 900 пг/мл, старше 75 лет пороговым значением NT-proBNP считали 1800 пг/мл [127].

#### 2.2.4 Оценка тяжести сердечной недостаточности по функциональному классу

Функциональный статус пациентов оценивался по классификации NYHA (таблица 9).

Таблица 9 – Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности по NYHA

Функциональный класс	Характеристика
I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.
-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **2.2.5 Электрокардиографическое исследование**

Регистрация ЭКГ выполнялась стандартным способом с использованием электрокардиографа General Electric MAC 5500 в 12 отведениях в положении пациента лежа, после 5 минут отдыха. Проводился: анализ ритма, проводимости, положения электрической оси сердца, стандартных зубцов и интервалов, подсчет ЧСС.

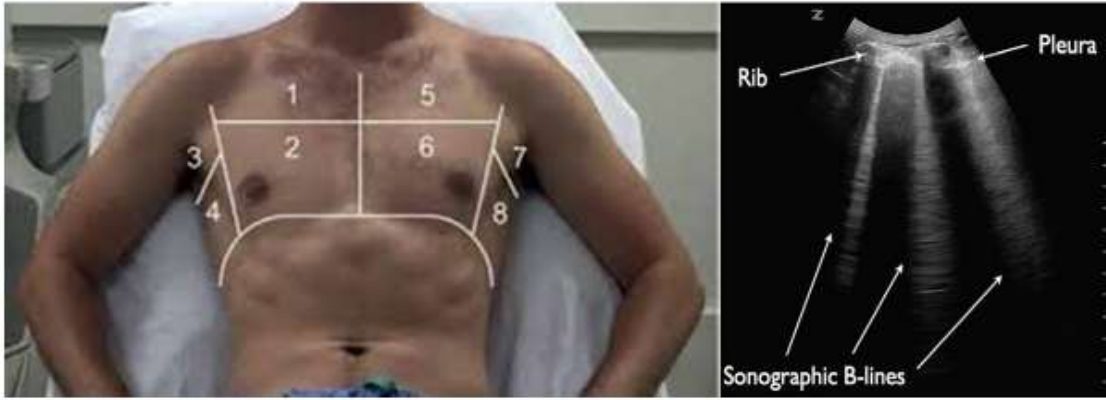
### **2.2.6 Эхокардиографическое исследование**

Трансторакальная ЭхоКГ с оценкой морфофункциональных показателей миокарда проводилась по стандартной методике аппаратом General Electric Vivid 7 (США), датчиком М3S. Визуализация структур сердца производилась в М-модальном и двухмерном режимах из парастернального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям, по стандартной методике с определением стандартных показателей.

Классификация фенотипов СН проводилась в зависимости от ФВЛЖ: <40% – с низкой ФВ (СНнФВ), 40-49% – СН с умеренно сниженной ФВЛЖ (СНусФВ), ≥50% – с сохранной ФВ (СНсФВ).

### **2.2.7 Ультразвуковое исследование легких**

УЗИ легких выполнялось с обеих сторон грудной клетки с помощью аппарата GE Vivid iq, в 8 областях (II и IV межреберья между парастернальной и среднеключичной линиями и между передней и средней подмышечными линиями) (рисунок 3А). Подсчитывали количество В-линий, определяемых как вертикальные гиперэхогенные артефакты реверберации от плевральной линии до нижней части экрана,двигающиеся синхронно с движением легких (рисунок 3Б).



3А – Сканирование восьми зон

3Б – В-линии при УЗИ лёгких

Рисунок 3 – Ультразвуковое исследование легких

### 2.2.8 Непрямая эластометрия печени

Непрямую эластометрию печени выполняли при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике в проекции правой доли печени на уровне 8 или 9 межреберного промежутка по передней или средней подмышечной линии. Валидными считали исследования при наличии минимум 10 успешных измерений. Определяли показатель плотности (эластичности) печени в килопаскалях (кПа) и интерквартильный размах в процентах (%). Плотность количественно указывала на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени, где был установлен датчик. Существующая шкала оценки стадии фиброза METAVIR (F0:  $\leq 5,8$  кПа, F1: 5,9-7,2 кПа, F2: 7,3-9,5 кПа, F3: 9,6-12,5 кПа, F4:  $>12,5$  кПа) рекомендована для пациентов с хроническим вирусным гепатитом, и в связи с отсутствием подобной шкалы для пациентов с СН, дальнейшая оценка плотности печени осуществлялось по отношению к медиане (Me) и межквартильному размаху (IQR).

САР определяли у всех пациентов. Данный показатель показывает значение ослабления ультразвукового луча при его прохождении через печень и коррелирует с вязкоупругими характеристиками печени, зависящими, в свою очередь от количества жировых капель в гепатоцитах. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) в диапазоне от 100 до 400 дБ/м. Для

определения степени стеатоза были использованы общепринятые пороговые значения: S0 <248 дБ/м, S1 248-267 дБ/м, S2 268-279 дБ/м, S3 ≥280 дБ/м [136].

### 2.2.9 Биоимпедансный векторный анализ

БИВА проводили с помощью российского серийного биоимпедансного анализатора АВС-01 «Медасс». Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей всего тела или отдельных сегментов тела с использованием специальных приборов – биоимпедансных анализаторов. Электрический импеданс ( $Z$ ) – это широкий термин, описывающий противодействие протеканию переменного тока по биологическому проводнику.  $Z$  характеризует специфические жидкостные и клеточные компоненты организма и имеет два компонента: активное ( $R$ ) и реактивное ( $X_c$ ) сопротивление. Все три показателя выражаются в оме (Ом). Материальным субстратом активного сопротивления  $R$  в биологическом объекте являются клеточная и внеклеточная жидкости, обладающие ионным механизмом проводимости. Субстратом реактивного сопротивления  $X_c$  являются клеточные мембраны (диэлектрические перегородки между проводящими областями). Импеданс включает активную составляющую  $R$ , реактивную емкостную составляющую  $X_c$ , и выражается формулой  $Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$  [11, 154].

Измерения методом БИВА выполняли по стандартной тетраполярной схеме с расположением электродов на лучезапястном и голеностопном суставах при частоте зондирующего тока 50 килогерц (кГц) в однократном режиме. Величины  $R$  и  $X_c$  приводили по росту. Чем больше воды (жидкости) в тканях, тем выше их электропроводимость и ниже сопротивляемость (импеданс). Следовательно, более низкие значения  $Z$  соответствовали большей степени гидратации. Статус гидратации определяли по результатам графического изображения результатов в сопоставлении с популяционными данными, представленными в виде системы вложенных эллипсов рассеяния, ограничивающих 50-й, 75-й, 95-й центили распределения (рисунок 4).

Результат получали в виде протокола, включавшего показатели состава тела (рисунок 5).

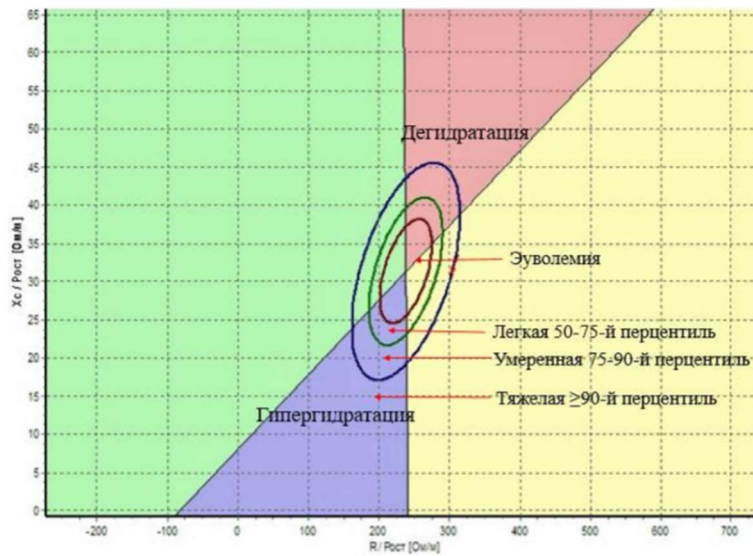


Рисунок 4 – Графическое изображение оценки статуса гидратации по данным биоимпедансного векторного анализа

<b>Базовые данные</b>		Прибор N 2138	Rc1_50 = 456.1	Rc2_50 = 427.9 (Ом)	
Дата обследования	30.12.1899	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом		450 / 413 / 38	
Возраст, лет / Пол	79 Ж	Фазовый угол (50 кГц), град		5.23	
Рост, см / Вес, кг	170 / 95.0	Клеточная жидкость / Минеральная масса тела, кг		25.6 / 3.61	
Окр. талии / Окр. бедер, см	112 / 117	Основной обмен, ккал/сут.		1582	
<b>Состав тела</b>					
Индекс массы тела		18.5	25.0	32.9 73 151%	
Жировая масса (кг), нормированная по росту		10.2	17.0	33.4 79 246%	
Тощая масса (кг)		38.0	59.2	61.6 99 127%	
Активная клеточная масса (кг)		19.8	30.6	30.6 97 121%	
Доля активной клеточной массы (%)		49.7 50.0	56.0	25 94%	
Скелетно-мышечная масса (кг)		13.3	20.0	27.6 99.9 166%	
Доля скелетно-мышечной массы (%)		33.4	41.1	44.8 99 120%	
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)		771.6 749.2	884.0	23 94%	
Общая жидкость (кг)		27.9	43.5	45.1 99 126%	
Внеклеточная жидкость (кг)		12.1	16.0	19.5 99.9 139%	
Соотношение талии / бедра		0.81	0.95	0.96 86 109%	
Классификация по проценту жировой массы (описание)		20.0	25.0	30.0	35.0 35.2 Ожирение
		Истощение	Фитнес-стандарт	Норма	Избыточный вес

Рисунок 5 – Протокол биоимпедансометрии с расчетом показателей состава тела

### 2.2.10 Фенотипирование пациентов в зависимости от статуса гидратации на момент выписки

УЗИ легких расценивали как метод оценки застоя по малому кругу кровообращения, непрямую эластометрию печени – как метод оценки застоя по большому кругу кровообращения, БИВА – как метод оценки системного застоя, NT-proBNP – как метод оценки системного застоя.

На момент выписки из стационара были выделены группы пациентов с остаточным застоем (клиническим + лабораторно-инструментальным), пациенты с субклиническим застоем, а также пациенты, достигшие эуволемии или состояния компенсации.

О клиническом застое свидетельствовали наличие клинических и инструментальных/лабораторных данных, подтверждающих наличие застоя при поступлении. Об остаточном застое свидетельствовали наличие клинических и инструментальных/лабораторных данных, подтверждающих наличие застоя при выписке. О субклиническом застое свидетельствовали отсутствие клинических и наличие инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя. При выписке отсутствие клинических и инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя, расценивали как состояние эуволемии или компенсации.

### **2.2.11. Оценка функционального состояния почек и наличия сердечно-печеночного синдрома**

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали СКФ<sub>СКD-EPI</sub>. В образце утренней мочи определяли А/Кр. Признаками субклинического поражения почек считали: снижение СКФ<sub>СКD-EPI</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при поступлении и/или значение А/Кр ≥30 мг/г при поступлении.

Пациентов с отклонением хотя бы одного печеночного показателя от нормальных значений рассматривали как пациентов с развитием сердечно-печеночного синдрома (СПС).

Изолированное повышение маркеров синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) рассматривали как гепатоцеллюлярный вариант СПС, изолированное повышение маркеров холестаза (ЩФ, общего билирубина) рассматривали как холестатический вариант СПС, сочетанное повышение маркеров цитолиза и холестаза обозначали как смешанный вариант СПС.

### **2.3 Статистическая обработка результатов исследования**

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения MedCalc Software's VAT Version 19.0 и IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения



(SD) (при нормальном распределении) или как медиана (Me) и IQR (при асимметричном распределении).

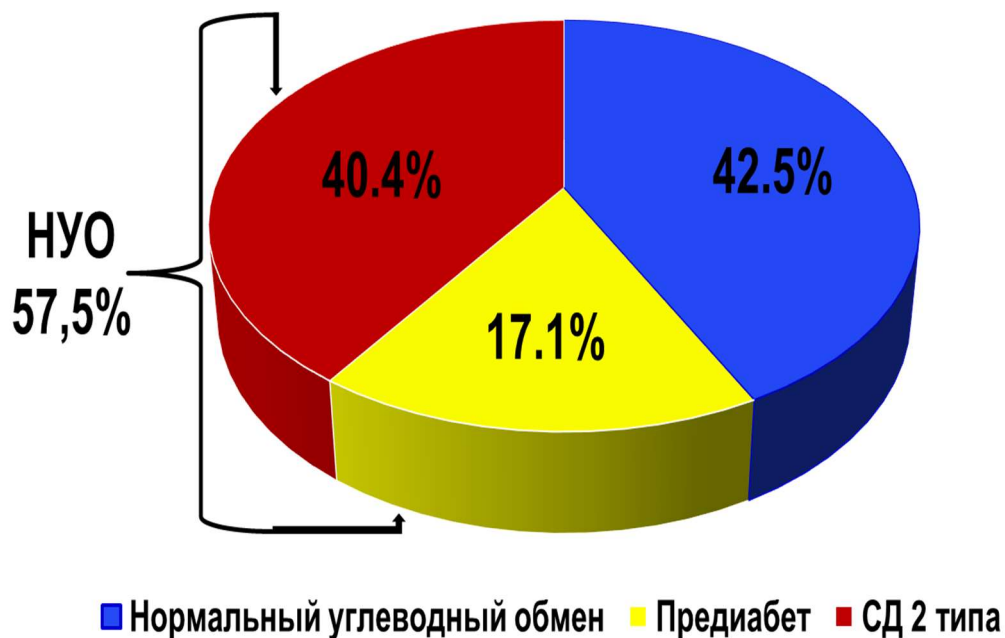
Для оценки прогностической значимости разных переменных на риск наступления конечных точек использовали модели регрессионного анализа Кокса. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учётом их значимости. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью логрангового критерия. Определение пороговых значений выживаемости для каждого из методов производили с помощью построения ROC-кривых.

Значимыми результатами сравнений считали  $p < 0,05$ . И полученные результаты в таблицах и на графиках представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных, либо в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении данных, отличном от нормального.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**3.1. Оценка частоты нарушения углеводного обмена и статуса гидратации по клиническим и лабораторно-инструментальным параметрам при поступлении и выписке у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без нарушений углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет 2 типа)**

Частота НУО у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составляет 57,5% (n=161), при этом предиабет был выявлен в 17,1% (n=48) и СД 2 типа в 40,4% (n=113) случаев (рисунок 6).



НУО – нарушения углеводного обмена

Рисунок 6 – Частота нарушения углеводного обмена

Пациенты с НУО характеризовались достоверно большими значениями ИМТ и окружности талии (ОТ), более высокой частотой в анамнезе АГ (85,1% против 55,5%,  $p < 0,001$ ), ИБС (73,3% против 41,2%,  $p < 0,001$ ), ФП (71,4% против 58,8%,  $p < 0,01$ ) и ХБП (36% против 12,6%,  $p < 0,01$ ) в сравнении с пациентами без НУО (таблица 10), а также достоверно более высокими значениями ЛПНП, креатинина сыворотки крови, общего билирубина, АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ, индекса инсулинорезистентности триглицериды/глюкоза (индекс TyG) и индекса стеатоза HSI, более низкими значениями ЛПВП и СКФ (таблица 11).

Таблица 10 – Клинико-демографические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N = 119	ХСН с НУО, N=161	ХСН с предиабетом, N = 48	ХСН с СД 2 типа, N = 113
Пол, муж/жен, n (%)	73 (61,3)/ 46 (38,7)	75 (46,6)/ 86 (53,4)***	24 (50)/ 24 (50)***	51 (45,1)/ 62 (54,9)*
Возраст, лет (M±SD)	68,7±12	71,25±9,9	71,5±11	71,1±9,4
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	90 (76)	103 (64)	35 (73)	68 (60)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	30,4±5	33,4±6***	32,4±5,5*	33,8±6,2***
ОТ, см (M±SD)	105,3±15,3	111,8±14,3***	111,1±16,4*	112,1±13,4***
<b>Анамнез и сопутствующие заболевания</b>				
ИБС, n (%)	49 (41,2)	118 (73,3)***	36 (75)	82 (72,6)**
АГ, n (%)	66 (55,5)	137 (85,1)***	34 (70,8)***	103 (91,2) **###
ФП, n (%)	70 (58,8)	115 (71,4)**	37 (77,1)***	78 (69)
ОНМК, n (%)	16 (13,4)	20 (12,4)	5 (10,4)	15 (13,3)
ХБП, n (%)	15 (12,6)	58 (36)***	17 (35,4)	41 (36,3)***
ХОБЛ/БА, n (%)	24 (20,2)	23 (14,3)	8 (16,7)***	15 (13,3)
<b>Гемодинамические показатели</b>				
САД, мм рт.ст (M±SD)	128±24	132±25	132±25	132±25
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	75±13	75±12	75±12	75±12
ЧСС, уд/мин (M±SD)	84,5±22,1	83±22,2	82,5±22,6	83,1±22,2

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с группой ХСН без НУО

#p<0,05, ###p<0,01, ####p<0,001 сравнение группы предиабета и СД 2 типа

Таблица 11 – Лабораторные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО N = 119	ХСН с НУО N=161	ХСН с предиабетом N = 48	ХСН с СД 2 типа N = 113
<b>Показатели углеводного обмена</b>				

НbA1c, % (M±SD)	5,04±0,4	6,7±1,4***	6,01±0,26***	7,02±1,5***###
Гликемия натощак, ммоль/л (M±SD)	5,36±0,86	7,7±3,1***	6,32±0,42***	8,26±3,56***###
Индекс TyG, (M±SD)	4,56±0,24	4,73±0,3***	4,71±0,3***	4,75±0,31***
<b>Показатели липидного обмена</b>				
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,04±1,18	4,3±1,44	4,46±1,61	4,25±1,36
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,08±0,49	0,95±0,39*	0,95±0,42	0,95±0,37*
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,46±0,96	2,89±1,14**	3,08±1,25***	2,81±1,09*
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,19±0,52	1,28±0,6	1,44±0,74*	1,21±0,51
<b>Показатели функционального состояния почек</b>				
Креатинин крови, мкмоль/л (M±SD)	97,9±37,7	113,6±53**	110,2±24,6*	115±61,2**
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	65,8±22,6	56±23,4**	56,5±18**	55,8±25,5**
А/Кр в моче, Ме (IQR)	30,1 (18,3; 103,1)	31,9 (18,4; 115,3)	40,3 (23,6; 117,9)	30 (17,9; 112,7)
<b>Печёночные показатели</b>				
Общ. билирубин, мкмоль/л (M±SD)	24,6±13,4	31,2±14,8***	31,9±15,1**	30,8±14,7***
АЛТ, Е/л (M±SD)	31,1±25,2	38±22,4*	37,5±19,1	38,3±23,7**
АСТ, Е/л (M±SD)	34,1±23,2	38,6±19,5	36,8±19,2	39,4±19,7
ЛДГ, Е/л (M±SD)	239,8±68,4	262,7±67,6**	239,8±51,3	272,4±71,4***###
ЩФ, Е/л (M±SD)	110,1±60,1	134,2±61,7**	130,3±49,5*	135,8±66,4**
Индекс стеатоза HSI, (M±SD)	38,3±5,5	43,6±6,9***	41,7±6,7**	44,5±6,9***#

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с группой ХСН без НУО

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы предиабета и СД 2 типа

Пациенты с НУО при поступлении имели достоверно более высокую частоту типичных клинических симптомов и признаков ХСН, таких как хрипы в легких, ортопноэ, набухшие шейные вены и отеки нижних конечностей, а также более высокие значения плотности печени и САР, числа В-линий по УЗИ легких, уровня NT-proBNP, достоверно более низкие результаты ТбМХ, активного сопротивления и импеданса по БИВА, что свидетельствует в пользу более выраженных проявлений застоя в отличие от пациентов без НУО

(таблица 12). При выписке пациенты с НУО характеризовались худшими показателями застоя по сравнению с пациентами без НУО (рисунок 13).

Таблица 12 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена при поступлении (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N = 119	ХСН с НУО, N=161	ХСН с предиабетом, N = 48	ХСН с СД 2 типа, N = 113
<b>Функциональный статус</b>				
ФВЛЖ, % (M±SD)	46,8±11,1	43,9±12,4	43,5±11,9	44,1±12,6
Т6МХ, м (M±SD)	255,2±111,4	222,8±104,5*	211,3±116,2*	227,7±99,3*#
ШОКС, баллы (M±SD)	7,4±2,7	7,6±2,4	7,8±2,3	7,6±2,5
<b>Клиническая оценка застоя</b>				
Одышка, n (%)	113 (94,9)	157 (97,5)	46 (95,8)	111 (98,2)
Хрипы в легких, n (%)	50 (42,0)	115 (71,4)***	37 (77,1)***	78 (69)*
Ортопноэ, n (%)	79 (66,4)	113 (70,2)*	35 (72,9)***	78 (69)
Набухшие шейные вены, n (%)	46 (38,7)	75 (46,6)**	23 (47,9)**	52 (46)
Отеки Н/К, n (%)	73 (61,3)	146 (90,7)***	41 (85,4)**	105 (92,9)*
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>				
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	1700 (690; 2901)	2047 (1103; 3155)*	1797 (1040; 2941)	2130 (1150; 3201)*
Число В-линий, (M±SD)	31,4±17	35,7±17,1*	34,9±15,4	36±17,9*
Плотность печени, кПа (M±SD)	10,6±8,9	14,3±10,6**	14,3±10,2**	14,3±10,8**
САР, дБ/м (M±SD)	231±72,1	256,3±54**	254,9±51,4**	256,9±55,3**
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	403,5±76,9	379,2±73,7*	382,5±74,9*	377,8±73,48*
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	35,6±9,3	33±10	32,5±10,7	33,2±9,8
Импеданс Z, Ом (M±SD)	405,2±77,1	380,7±74,1*	383,9±75,4*	379,3±73,9*

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с группой ХСН без НУО

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы предиабета и СД 2 типа

Таблица 13 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена при выписке (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N = 119	ХСН с НУО, N=161	ХСН с предиабетом, N = 48	ХСН с СД 2 типа, N = 113
<b>Клиническая оценка застоя</b>				
Одышка, n (%)	55 (46,2)	91 (56,5)	26 (54,1)	65 (57,5)
Хрипы в легких, n (%)	15 (12,6)	52 (32,2)***	12 (25,0)	40 (35,3)***
Ортопноэ, n (%)	25 (21,0)	41 (25,4)	11 (22,9)	30 (26,5)

Набухшие шейные вены, n (%)	19 (15,9)	33 (20,9)	9 (18,7)	24 (21,2)
Отёки Н/К, n (%)	24 (20,1)	76 (47,2)***	17 (35,4)	59 (52,2)***#
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>				
NT-проBNP, пг/мл (Me (IQR))	693,5 (341; 1501)	1184 (794; 2121)***	957 (659; 1727)***	1252 (904; 2146)***
Число В-линий, (Me (IQR))	14 (7; 24)	18 (14; 29)**	15 (10; 27)**	19 (16; 30)**
Плотность печени, кПа (M±SD)	5,6±2,2	7,4±4,3	7,6±4,4	7,8±4,6
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	454,0±74,7	416,3±80,0***	417,4±81,1***	415,8±80,0***
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	42,8±9,2	28,2±10,3***	38,4±11,6**	38,4±9,8**
Импеданс Z, Ом (M±SD)	456,0±75,1	418,1±80,4**	419,2±81,7**	417,7±80,5**

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с группой ХСН без НУО

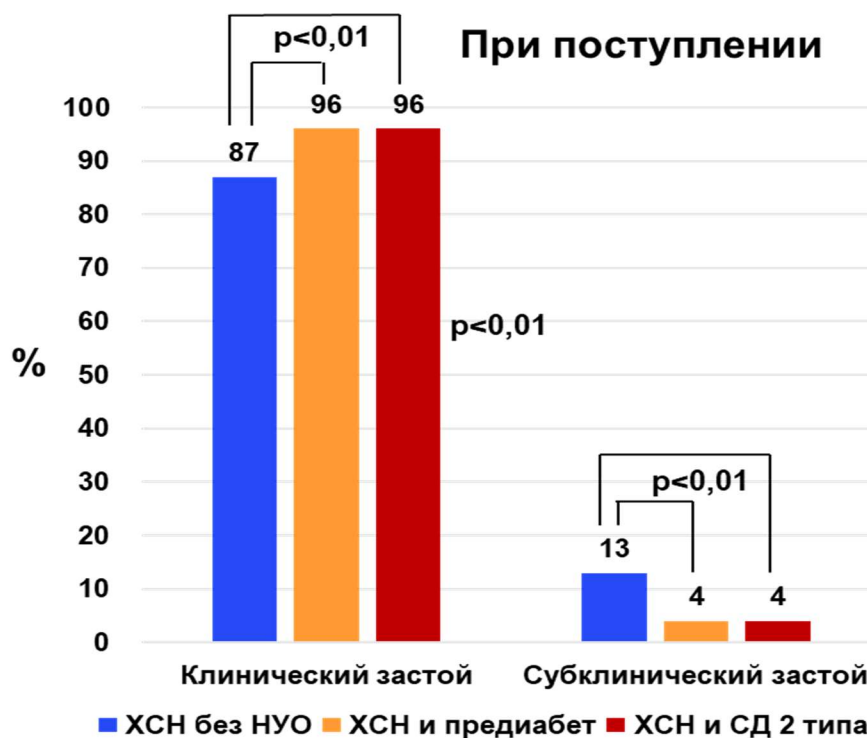
#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы предиабета и СД 2 типа

У всех пациентов, госпитализированных с ОДХСН, был проанализирован статус застойных явлений при поступлении и выписке. Застойные явления при поступлении были выявлены у всех пациентов (таблица 14 и рисунок 7). Однако у пациентов с НУО частота клинического застоя была достоверно выше (96% против 87%, p<0,01), а субклинического застоя достоверно ниже (4% против 13%, p<0,01), чем у пациентов без НУО (таблица 14 и рисунок 7). Различий по частоте клинического и субклинического застоя у пациентов с предиабетом и СД 2 типа выявлено не было (рисунок 7).

Таблица 14 – Частота застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия нарушения углеводного обмена при поступлении (n=280)

<b>Застой</b>	<b>ХСН без НУО, N = 119</b>	<b>ХСН с НУО, N=161</b>
Клинический застой, n (%)	103 (87)	155 (96)**
Субклинический застой, n (%)	16 (13)	6 (4)**

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с группой ХСН без НУО



НУО – нарушения углеводного обмена

Рисунок 7 – Частота застоя при поступлении в группах наблюдения

При выписке частота остаточного застоя у пациентов с НУО также была достоверно выше (55% против 39%,  $p < 0,01$ ), а субклинического застоя достоверно ниже (14% против 27%,  $p < 0,01$ ), чем в группе без НУО (таблица 15). При этом частота застоя в группе с предиабетом была сопоставима с группой без НУО, достоверные различия по частоте были выявлены за счет группы пациентов с СД 2 типа (рисунок 8). Не выявлено достоверных различий по частоте эволюции или состояния компенсации при выписке в зависимости от НУО (таблица 15 и рисунок 8).

Таблица 15 – Частота застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия нарушения углеводного обмена при выписке (n=280)

Застой	ХСН без НУО,	ХСН с НУО,
--------	--------------	------------

	N = 119	N=161
Остаточный застой, n (%)	47 (39,4)	88 (54,7)**
Субклинический застой, n (%)	32 (26,8)	23 (14,2)**
Нет застоя, n (%)	40 (33,8)	50 (31,1)

\*\*p<0,01 в сравнении с группой ХСН без НУО

##p<0,01 сравнение группы предиабета и СД 2 типа

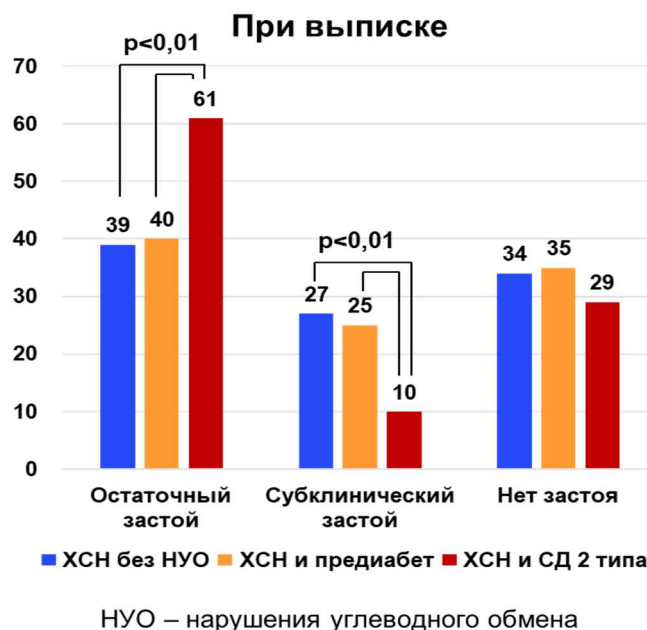


Рисунок 8 – Частота застоя при выписке в группах наблюдения

Таким образом, частота НУО у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, остается высокой и составляет 57,5%, из них СД 2 типа выявлен в 40,4% случаев. Пациенты с НУО как при поступлении, так и при выписке характеризуются более выраженными проявлениями застоя в отличие от пациентов без НУО. Пациенты ХСН и СД 2 типа при выписке характеризуются достоверно более высокой частотой остаточного застоя, и более низкой частотой субклинического застоя, в сравнении с группой без НУО и предиабетом, соответственно. Достоверных различий по частоте достижения эуволемии при выписке в зависимости от НУО выявлено не было.

### 3.2. Изучение частоты стеатоза/фиброза и сердечно-печеночных синдромов у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией



### хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена

Частота стеатоза по значению САР  $\geq 248$  дБ/м у пациентов с ХСН составила 57,5% (n=161). При этом у пациентов без НУО стеатоз встречался в 42% (n=50) случаев, у пациентов с НУО в 69% (n=111) случаев ( $p < 0,001$ ). Частота фиброза (F1-F4  $> 5,8$  кПа) у пациентов без НУО составляла 64% (n=77), у пациентов с НУО – 80% (n=129) ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов с сочетанием стеатоза/фиброза у пациентов с ХСН и НУО было максимальным и составляло 59% (n=95), что было почти в 2 раза больше, чем в группе ХСН без НУО – 30% (n=36) (таблица 16).

Таблица 16 – Частота стеатоза/фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	Нет стеатоза (САР $< 248$ дБ/м), n=119 (42,5%)		Есть стеатоз (САР $\geq 248$ дБ/м), n=161 (57,5%)	
	ХСН без НУО, n=69	ХСН с НУО, n=50	ХСН без НУО, n=50	ХСН с НУО, n=111
Нет фиброза (F0 $\leq 5,8$ кПа), n (%)	28 (41)	16 (32%)	14 (28)	16 (15)***^^
Есть фиброз (F1-F4 $> 5,8$ кПа), n (%)	41 (59)	34 (66)	36 (72)	95 (85)***#^^

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с группой ХСН без НУО «нет стеатоза»

# $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  сравнение групп ХСН с НУО «есть стеатоз» с группой ХСН без НУО «есть стеатоз»

^ $p < 0,05$ , ^^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,001$  в сравнении с группой ХСН с НУО «нет стеатоза»

Были изучены корреляционные взаимосвязи САР (таблица 17) и значения плотности печени (таблица 18) с клиническими/лабораторно-инструментальными параметрами у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО.

Таблица 17 – Корреляционные взаимосвязи САР с клиническими/лабораторно-инструментальными параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО,	ХСН с предиабетом,	ХСН с СД 2 типа,
------------	-----------------	-----------------------	---------------------

	<b>n=119</b>	<b>n=48</b>	<b>n=113</b>
ИМТ	r=0,21/ p=0,02	r=0,40/ p=0,004	r=0,34/ p<0,001
ОТ	r=0,24/ p=0,006	r=0,57/ p<0,001	r=0,40/ p<0,001
ИБС	r=0,37/ p<0,001	r=0,34/ p=0,01	r=0,25/ p<0,001
Т6МХ	r=-0,23/ p=0,009	r=-0,41/ p=0,003	r=-0,37/ p<0,001
<b>Показатели углеводного обмена</b>			
Глюкоза	r=0,37/ p<0,001	r=0,41/ p=0,003	r=0,38/ p<0,001
НbA1c		r=0,47/ p<0,001	r=0,24/ p=0,001
Индекс TyG	r=0,39/ p<0,001	r=0,46/ p<0,001	r=0,43/ p<0,001
<b>Показатели липидного обмена</b>			
Холестерин	r=0,27/ p=0,002	r=0,42/ p=0,002	r=0,28/ p<0,001
ЛПНП	r=0,30/ p<0,001	r=0,41/ p=0,003	r=0,31/ p<0,001
ЛПВП	r=-0,29/ p<0,001	r=-0,34/ p=0,01	r=-0,40/ p<0,001
ТГ	r=0,32/ p<0,001	r=0,45/ p=0,001	r=0,30/ p<0,001
<b>Печёночные показатели</b>			
Общий билирубин	r=0,59/ p<0,001	r=0,62/ p<0,001	r=0,54/ p<0,001
АЛТ	r=0,57/ p<0,001	r=0,56/ p<0,001	r=0,74/ p<0,001
АСТ	r=0,57/ p<0,001	r=0,64/ p<0,001	r=0,76/ p<0,001
ЛДГ	r=0,51/ p<0,001	r=0,36/ p=0,01	r=0,52/ p<0,001
ЩФ	r=0,55/ p<0,001	r=0,23/ p<0,001	r=0,27/ p<0,001
Индекс HSI	r=0,31/ p<0,001	r=0,33/ p=0,02	r=0,37/ p<0,001
Плотность печени		r=0,46/ p<0,001	r=0,17/ p=0,02

Выявлены значимые достоверные положительные корреляционные взаимосвязи САР с печеночными показателями (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), индексом стеатоза HSI, показателями гликемического статуса (глюкозой и индексом TyG), параметрами липидного обмена (холестерин, ЛПНП, ТГ), значениями ИМТ, ОТ, частотой в анамнезе ИБС и отрицательные с Т6МХ и ЛПВП во всех группах пациентов независимо от статуса углеводного обмена. При этом у пациентов с НУО (предиабет и СД 2 типа) наблюдаются положительные корреляции САР с НbA1c и плотностью печени (таблица 17).

Отмечены положительные корреляционные взаимосвязи показателя плотности печени с результатами ШОКС, уровнем NT-proBNP, креатинином, и отрицательные с СКФ и ФВЛЖ и Т6МХ независимо от статуса углеводного обмена (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционные взаимосвязи плотности печени с функциональными/лабораторно-инструментальными параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

<b>Показатель</b>	<b>ХСН без НУО, n=119</b>	<b>ХСН с предиабетом, n=48</b>	<b>ХСН с СД 2 типа, n=113</b>
<b>Функциональный статус</b>			
Т6МХ		r=-0,18/ p=0,03	r=-0,18/ p=0,04
ШОКС	r=0,22/ p=0,01	r=0,28/ p=0,005	r=0,26/ p=0,005
<b>Лабораторно-инструментальные показатели</b>			
ФВЛЖ	r=-0,29/ p=0,001	r=-0,19/ p=0,01	r=-0,40/ p<0,001
NT-proBNP	r=0,31/ p=0,001	r=0,26/ p=0,04	r=0,32/ p=0,002
<b>Показатели функционального состояния почек</b>			
Креатинин	r=0,29/ p=0,001	r=0,45/ p=0,001	r=0,35/ p=0,001
СКФ <sub>СКД-EP1</sub>	r=-0,17/ p=0,05	r=-0,21/ p=0,05	r=-0,23/ p=0,003

Были проанализированы клинико-демографические, клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя, а также лабораторные показатели у пациентов с ХСН в зависимости от наличия стеатоза/фиброза и НУО (таблицы 19-21).

Группа пациентов с ХСН и НУО и сочетанием стеатоза/фиброза была наиболее тяжелой по сравнению с остальными группами (таблицы 19-21), характеризовалась более высокой частотой ИБС, АГ, ФП и ХБП в анамнезе, более высокими значениями ОТ и ИМТ, наиболее низкими значениями ФВЛЖ и результатами Т6МХ, более высокими баллами по ШОКС, более выраженными признаками застоя как клиническими (одышка, хрипы в легких, ортопноэ, отеки нижних конечностей), так лабораторно-инструментальными (NT-proBNP, количество В-линий, плотность печени, параметры БИВА), более выраженными нарушениями гликемического профиля, индекса TuG, параметрами печени, функционального состояния почек и более высокими значениями мочевой кислоты.

Группа пациентов с ХСН без НУО с сочетанием стеатоза/фиброза характеризовалась достоверно более высокой частотой ИБС, более низкими

значениями ФВЛЖ и Т6МХ, более высокими значениями плотности печени и печеночных ферментов, более высокими значениями глюкозы и индекса TuG, более низкими значениями ЛПВП в сравнении с пациентами с ХСН без НУО и без стеатоза/фиброза.

Таблица 19 – Клинико-демографические показатели у пациентов ХСН в зависимости от наличия стеатоза/фиброза и НУО (n=280)

Показатель	ХСН без НУО (n=119)				ХСН с НУО (n=161)			
	САР <248 дБ/м (n=69)		САР ≥248 дБ/м (n=50)		САР <248 дБ/м (n=50)		САР ≥248 дБ/м (n=111)	
	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=28 Группа 1	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=41 Группа 2	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=14 Группа 3	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=36 Группа 4	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 5	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=34 Группа 6	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 7	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=95 Группа 8
Пол, муж /жен, n (%)	19 (68)/ 9 (32)	28 (68)/ 13 (32)	4 (29)/ 10 (71)	22 (61)/ 14 (39)	2 (13)/ 14 (87)***^^	12 (35)/ 22 (65) *^^■	9 (56)/ 7 (44)	52 (55)/ 43 (45)#♦
Возраст, лет (M±SD)	65,3±12,7	67,6±12,1	76,6±6,4***^^	69,5±11,8△	73,8±9,8*	70,9±9,4	70,1±9,6	71,1±10,1*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	29,5±4,4	29,7±4,7	31,7±5,1	31,4±5,5	33,2±5,5*	30,2±6,2	33,6±5,4***^^♦	34,5±5,8***^^^■◆◆◆
ОТ, см (M±SD)	102,3±13,6	103,3±14,6	104,5±11,4	110,2±17,7	104,8±13,9	104,2±14,8	113,9±10,2***^^△#♦	115,3±13,4***^^^△△■#◆◆◆
<b>Анамнез и сопутствующие заболевания</b>								
ИБС, n (%)	8 (28)	9 (22)	8 (57) ^	24 (66)***^^^	4 (25)■	21 (62)#***^^^	13 (81)***^^^###	80 (84)***^^^△■###◆◆
АГ, n (%)	14 (50)	23 (56)	7 (50)	22 (61)	15 (94)**^^ △△■	28 (82)**^ △	12 (75)	82 (86)***^^^△△■
ФП, n (%)	12 (43)	29 (71)*	9 (64)	20 (55)	13 (81)**	20 (59)	10 (63)	72 (76)**■
ОНМК, n (%)	3 (11)	5 (12)	3 (21)	5 (14)	2 (13)	3 (9)	1 (6)	14 (15)
ХБП, n (%)	2 (7)	2 (5)	3 (21)	8 (22)^	4 (25)^	17 (50)***^^^■	2 (13)♦	35 (37)***^^^
ХОБЛ/БА, n (%)	5 (18)	8 (20)	3 (21)	8 (22)	3 (19)	5 (15)	2 (13)	13 (14)
<b>Функциональный статус</b>								
ФВЛЖ, % (M±SD)	52,2±10,0	44,6±11,6**	47,0±10,6	44,7±10,3*	47,5±14,9^^■	44,1±13,4■	48,1±12,5^^^△■	42,5±11,3#**&^
Т6МХ, м (M±SD)	294,4±116,6	257,9±133,1	210,8±82,4*	238,8±79,1*	302,3±127,4 △	236,5±125,4	223,9±86,2	204,2±88,3***^■###
ШОКС, баллы (M±SD)	6,6±2,6	8,1±2,8	7,0±2,6	7,3±2,3	6,5±2,6	7,5±2,3	7,0±2,6	7,9±2,3**#
<b>Гемодинамические показатели</b>								
САД, мм рт.ст (M±SD)	125,2±25,1	124,0±22,5	131,7±17,2	133,3±26,8	134,4±24,2	137,3±29,1	131,1±24,7	130,1±23,1
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	74,2±14,2	74,1±13,3	74,1±11,1	78,1±14,1	76,0±11,6	76,3±11,7	72,8±14,2	74,4±12,4
ЧСС, уд/мин (M±SD)	86,4±25,7	86,7±20,7	74,1±19,8*^	84,4±21,1	81,5±19,6	82,0±20,6	79,1±17,2	84,1±12,0

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1;  
 ■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 4;  
 &p<0,05, &&p<0,01, &&&p<0,001 сравнение групп 7 и 8

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2;  
 #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 5;

△p<0,05, △△p<0,01, △△△p<0,001 сравнение с группой 3;  
 ♦p<0,05, ♦♦p<0,01, ♦♦♦p<0,001 сравнение с группой 6;

Таблица 20 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов ХСН в зависимости от наличия стеатоза/фиброза и НУО (n=280)

Показатель	ХСН без НУО (n=119)				ХСН с НУО (n=161)			
	САР <248 дБ/м (n=69)		САР ≥248 дБ/м (n=50)		САР <248 дБ/м (n=50)		САР ≥248 дБ/м (n=111)	
	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=28 Группа 1	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=41 Группа 2	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=14 Группа 3	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=36 Группа 4	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 5	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=34 Группа 6	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 7	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=95 Группа 8
<b>Клиническая оценка застоя</b>								
Одышка, n (%)	26 (93)	39 (95)	13 (93)	35 (97)	14 (87)	33 (97)	16 (100)*■	93 (98) **△■■
Хрипы в легких, n (%)	14 (50)	19 (46)	5 (36)	12 (33)	8 (50)	24 (71)^ △■■	11 (69) △■	72 (76) **^^^△△■■■#
Ортопноэ, n (%)	15 (54)	30 (73)	11 (79)	23 (64)	9 (56)	26 (76)	8 (50)♦	70 (74)&*
Набухшие шейные вены, n (%)	12 (43)	19 (46)	3 (21)	12 (33)	8 (50)	15 (44)	7 (44)	45 (47)
Отёки Н/К, n (%)	13 (46)	26 (63)	7 (50)	21 (58)	14 (87)^△■	30 (88)**^△△■■	12 (75)	88 (93) &***^^^△△■■■
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>								
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	1578 (653; 2705)	2137 (832; 3074)	1009 (360; 2047)	1749,5 (1062,5; 2998,5)	1635 (659; 2396)	2337 (1150; 3882)#* △△	1913 (967; 2564)	2066 (1168,5; 3160)*
Число В-линий (M±SD)	29,6±16,5	37,0±17,9*	20,0±11,1^^	30,7±15,8△	26,0±17,0	37,1±19,2#△△	37,3±19,6 △	36,5±15,6**△△△#
Плотность печени, кПа (M±SD)	4,8±0,6	12,7±8,6***	4,7±0,6^^^	14,8±10,7***	4,5±1,0■■■	16,2±11,6 △△△	4,6±0,8 ^^^■■■◆◆◆	16,9±10,1***^^^ &&△△△■■■###
САР, дБ/м (M±SD)	183,1±40,5	177,9±44,8	301,5±36,7	301,2±35,5	188,5±40,6	185,3±33,9	285,2±12,8	288,2±22,2
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	420,4±75,6	389,1±77,2	434,7±76,2	394,6±74,7	413,4±91,5	385,2±68,3*△	379,5±82,1△	371,2±70,0**△△
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	35,9±7,9	33,8±9,5	39,1±8,9	36,1±9,8	38,4±11,1	32,8±8,9△	34,9±10,7	31,8±9,8*△■#
Импеданс Z, Ом (M±SD)	440,6±63,7	457,8±74,8	454,2±58,6	441,3±73,5	416,8±113,1	406,4±72,1*△	405,2±91,1△	423,9±76,8**△△

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1;  
■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 4;  
&p<0,05, &&p<0,01, &&&p<0,001 сравнение групп 7 и 8

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2;  
#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 5;

△p<0,05, △△p<0,01, △△△p<0,001 сравнение с группой 3;  
♦p<0,05, ◆◆p<0,01, ◆◆◆p<0,001 сравнение с группой 6;

Таблица 21 – Лабораторные показатели у пациентов ХСН в зависимости от наличия стеатоза/фиброза и НУО (n=280)

Показатель	ХСН без НУО (n=119)				ХСН с НУО (n=161)			
	САР <248 дБ/м (n=69)		САР ≥248 дБ/м (n=50)		САР <248 дБ/м (n=50)		САР ≥248 дБ/м (n=111)	
	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=28 Группа 1	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=41 Группа 2	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа) n=14 Группа 3	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=36 Группа 4	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа) n=16 Группа 5	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=34 Группа 6	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа) n=16 Группа 7	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=95 Группа 8
<b>Показатели углеводного обмена</b>								
НbA1с, % (M±SD)	5,0±0,3	4,9±0,4	5,1±0,3	5,1±0,3	6,2±1,3 ***^△△△■	6,5±1,2 ***^△△△■	7,5±1,9 ***^△△△■#	6,7±1,2 ***^△△△■#
Гликемия натощак, ммоль/л (M±SD)	5,2±0,8	4,9±0,7	5,8±0,5^^	5,7±0,9*^^	6,8±2,9***^	6,6±2,0***^	9,7±5,5*** ^^△△△■#◆	7,8±2,7 ***^△△△■#◆◆
Индекс TyG (M±SD)	4,5±0,2	4,4±0,1	4,7±0,2*^^	4,6±0,2*^^	4,5±0,2	4,6±0,2^^	4,8±0,3 ***^△△△■#◆	4,7±0,3 ***^△△△■#◆
<b>Показатели липидного обмена</b>								
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,1±1,2	3,5±0,7	4,2±1,4	4,4±1,1^^	4,2±0,1^	3,6±0,8■	4,7±1,8^	4,5±1,5^^◆
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,2±0,6	1,2±0,4	0,8±0,3*^	0,9±0,3*^	1,2±0,4 △△■	1,2±0,4△△■	0,7±0,3 **^△△△■◆◆	0,8±0,2 ***^△△△■◆◆◆
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,4±1,1	2,0±0,5	2,7±1,1^	2,8±1,1^^	2,8±0,9^^	2,3±0,8■	3,2±1,3^^◆	3,0±1,1*^^◆
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,2±0,5	0,9±0,3	1,5±0,6^^	1,3±0,4^^	1,0±0,4 △■	1,1±0,3△■	1,4±0,6^^	1,3±0,6^^#◆
<b>Показатели функционального состояния почек</b>								
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	100,1±33,4	101,7±48,4	92,7±19,7	93,6±32,3	94,1±22,9	111,0±60,2	90,5±20,1	121,6±55,9 *^&&■#
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	66,3±18,0	66,1±26,4	59,7±18,5	67,3±22,8	65,4±20,4	55,3±22,4*■	66,1±18,4	52,9±24,3 ***^&&■#
A/Kp в моче, (Ме (IQR))	76,15 (26,3; 287,2)	25,7 (17,9; 71,4)	102,1 (13,7; 197,4)	45,3 (15; 84,8)	33,7 (19,3; 189,7)	37,6 (24,2; 224,0)	126,7 (24,4; 492,9)	28,2 (13,9; 69,8)
Мочевая кислота, мкмоль/л (M±SD)	413,7±131,9	454,1±175,6	442,2±166,8	437,5±167,5	402,1±144,9	499,2±14,6*	424,1±117,3	532,1±196,8 **^&■#

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1;  
 ■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 4;  
 &p<0,05, &&p<0,01, &&&p<0,001 сравнение групп 7 и 8

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2;  
 #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 5;

△p<0,05, △△p<0,01, △△△p<0,001 сравнение с группой 3;  
 ◆p<0,05, ◆◆p<0,01, ◆◆◆p<0,001 сравнение с группой 6;

Таблица 21 – Лабораторные показатели у пациентов ХСН в зависимости от наличия стеатоза/фиброза и НУО (n=280) (продолжение)

Показатель	ХСН без НУО (n=119)				ХСН с НУО (n=161)			
	САР <248 дБ/м (n=69)		САР ≥248 дБ/м (n=50)		САР <248 дБ/м (n=50)		САР ≥248 дБ/м (n=111)	
	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=28 Группа 1	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=41 Группа 2	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=14 Группа 3	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа) n=36 Группа 4	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 5	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=34 Группа 6	Нет фиброза (F0 ≤5,8 кПа)  n=16 Группа 7	Есть фиброз (F1-F4 >5,8 кПа)  n=95 Группа 8
<b>Печёночные показатели</b>								
Общий билирубин, мкмоль/л (M±SD)	18,9±7,5	18,3±10,1	34,8±16,5 ***^^^	32,1±12,9 ***^^^	21,8±8,4■■■	21,4±10,8△△■■■	35,6±15,7 ***^^^##◆	35,4±14,4 ***^^^###◆◆
АЛТ, Е/л (M±SD)	20,1±8,8	19,5±9,2	49,7±39,6*^^	45,5±28,1 ***^^^	19,3±8,7△■■	19,2±6,8△△■■■	48,6±16,4 ***^^^###◆◆	46,1±22,5 ***^^^###◆◆
АСТ, Е/л (M±SD)	22,8±9,1	24,1±9,7	50,0±31,7 **^^^	47,9±27,4 ***^^^	23,7±8,2 △△■■■	22,7±6,4△△■■■	44,4±13,1 ***^^^###◆◆	45,8±20,2 ***^^^###◆◆
ЛДГ, Е/л (M±SD)	193,2±58,3	224,5±56,9	286,2±64,2 ***^^^	275,3±61,1 ***^^^	223,6±39,8 △△■■■	234,7±79,2 *■■■^^^△△	279,1±58,1 ***^^^##◆	276,4±63,1 ***^^^###◆◆
ЩФ, Е/л (M±SD)	79,5±19,8	82,5±23,3	161,4±74,9 ***^^^	145,3±71,9 ***^^^	139,5±65,3 ***^^^	111,4±42,8***△	125,2±30,0***^^^	142,8±68,7 ***^^^◆
Индекс стеатоза HSI (M±SD)	37,2±4,4	36,9±5,0	40,4±6,5	39,7±5,7*^	42,7±5,8***	40,0±7,2	45,0±6,4 ***^^^■■◆	44,8±6,6 ***^^^■■■◆◆

\*p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,01, \*\*\*p&lt;0,001 сравнение с группой 1

^p&lt;0,05, ^^p&lt;0,01, ^^p&lt;0,001 сравнение с группой 2

△p&lt;0,05, △△p&lt;0,01, △△△p&lt;0,001 сравнение с группой 3

■p&lt;0,05, ■■p&lt;0,01, ■■■p&lt;0,001 сравнение с группой 4

#p&lt;0,05, ##p&lt;0,01, ###p&lt;0,001 сравнение с группой 5

◆p&lt;0,05, ◆◆p&lt;0,01, ◆◆◆p&lt;0,001 сравнение с группой 6

&amp;p&lt;0,05, &amp;&amp;p&lt;0,01, &amp;&amp;&amp;p&lt;0,001 сравнение с группой 7 и 8



Была изучена частота сердечно-печеночных синдромов (СПС) у пациентов в зависимости от степени НУО (рисунок 9). СПС диагностировали при отклонении хотя бы одного печеночного показателя от нормальных значений.

Частота СПС у пациентов без НУО составляла 61% (n=72), у пациентов с НУО – 87% (n=140) ( $p<0,001$ ). У пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО преобладал смешанный вариант СПС (60% против 37%,  $p<0,001$ , соответственно). Частота изолированного гепатоцеллюлярного варианта СПС была одинакова в группах без НУО и с НУО (рисунок 9).

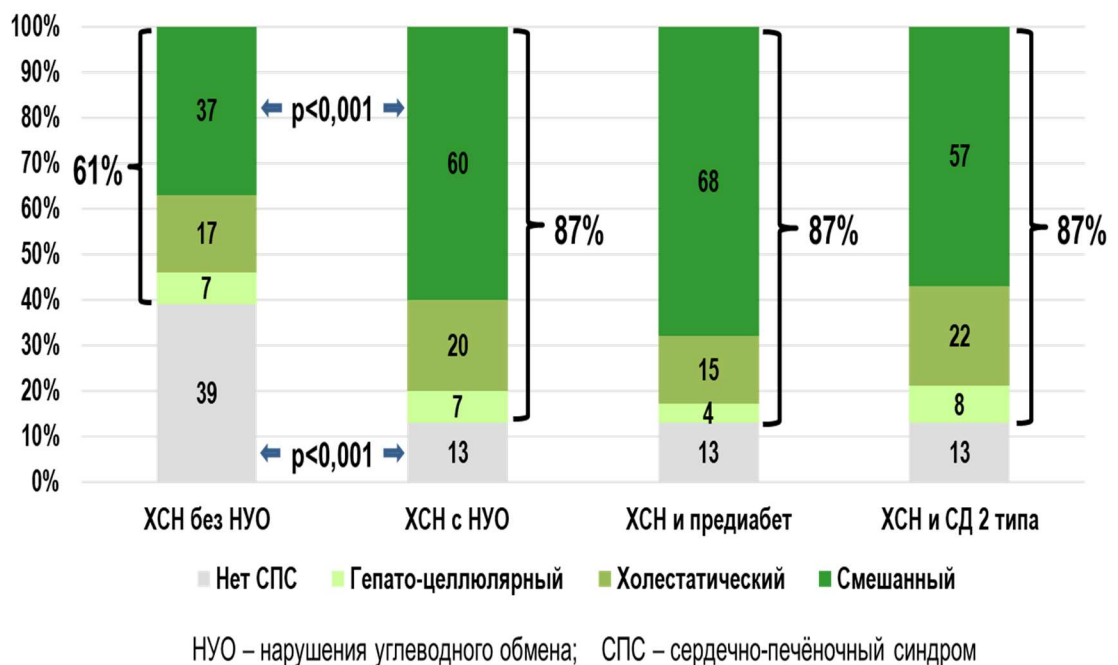


Рисунок 9 – Частота сердечно-печеночных синдромов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Были изучены клинико-демографические (таблица 22), лабораторные показатели (таблица 23), а также клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя (таблица 24) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия СПС у пациентов с различной степенью НУО.

Таблица 22 – Клинико-демографические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости наличия сердечно-печеночных синдромов и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N =119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	СПС		СПС		СПС	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=47	Группа 2 n=72	Группа 3 n=6	Группа 4 n=42	Группа 5 n=15	Группа 6 n=98
Пол, муж /жен, n (%)	32 (68)/ 15 (32)	41 (57)/ 31 (43)	3 (50)/ 3 (50)	21 (50)/ 21 (50)	5 (33)/ 10 (67)*	46 (47)/ 54 (53)*
Возраст, лет (M±SD)	70,0±11,4	67,8±12,3	73,5±7,1	71,2±11,4	72,4±9,9	70,9±9,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	28,5±4,4	31,6±4,9***	31,4±5,6	32,5±5,5**	29,0±5,4♦	34,5±6,0 ***^^■
ОТ, см (M±SD)	101,0±12,8	108,1±16,1*	110,9±16,6	112,1±16,1 **	105,1±14, 4	113,1±12,9 ***^^^■
<b>Анамнез и сопутствующие заболевания</b>						
ИБС, n (%)	17 (36)	32 (44)	5 (83)*	31 (74) ***^^^	9 (60)	73 (74) ***^^^
АГ, n (%)	25 (53)	41 (57)	4 (66)	30 (71)	13 (87) *^	90 (92) ***^^^#♦♦
ФП, n (%)	27 (57)	43 (60)	6 (100)*	31 (74)	10 (67)	68 (69)
ОНМК, n (%)	8 (17)	8 (11)	0	5 (12)	1 (7)	14 (14)
ХБП, n (%)	8 (17)	7 (9)	1 (17)	16 (38) *^^^	6 (40)^^	35 (36) *^^^
ХОБЛ/БА, n (%)	10 (21)	14 (19%)	0	8 (19)	2 (13)	13 (13)
<b>Функциональный статус</b>						
ФВЛЖ, % (M±SD)	42,9±9,1	43,7±8,6	44,6±8,1	46,0±10,1	48,3±10,6	47,1±9,4*
Т6МХ, м (M±SD)	259,9±126, 9	252,1±100,8	294,3±114, 6	199,3±112, 8 *^^^#	194,6±78, 2^	132,7±61,5 ♦
ШОКС, баллы (M±SD)	7,0±2,1	7,6±2,9	7,7±2,3	8,5±1,7	7,4±2,5	8,1±2,5
<b>Гемодинамические показатели</b>						
САД, мм рт.ст (M±SD)	123,5±26,3	130,9±22,2	128,6±26,8	132,1±25,3	132,5±37, 7	132,3±22,2 *
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	73,1±13,4	76,8±13,4	68,6±14,3	75,4±12,1	77,1±12,1	74,6±12,3
ЧСС, уд/мин (M±SD)	83,9±20,8	84,8±22,9	76,1±14,5	83,4±23,4	80,7±21,2	83,5±22,4

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

♦p<0,05, ♦♦p<0,01, ♦♦♦p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Таблица 23 – Лабораторные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия сердечно-печеночных синдромов и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N=119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	СПС		СПС		СПС	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=47	Группа 2 n=72	Группа 3 n=6	Группа 4 n=42	Группа 5 n=15	Группа 6 n=98
<b>Показатели углеводного обмена</b>						
НьА1с, % (M±SD)	5,0±0,3	5,1±0,4	5,9±0,2 ***^^^	6,0±0,2 ***^^^	6,5±1,5 ***^^^	7,1±1,5 ***^^^#◆◆◆
Гликемия натощак, ммоль/л (M±SD)	5,1±0,7	5,5±0,8 **	6,3±0,4 *^	6,3±0,4 ***^^^	7,4±3,4 **^	8,3±3,5 ***^^◆◆◆
Индекс TyG (M±SD)	4,5±0,2	4,5±0,2	4,5±0,1	4,7±0,2 ***^^	4,5±0,2◆	4,7±0,2 ***^^^# ■■■
<b>Показатели липидного обмена</b>						
ОХС, ммоль/л	3,7±1,1	4,2±1,1*	3,2±0,7^	4,6±1,6**	3,6±0,8^◆	4,3±1,3*■
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,1±0,4	1,1±0,5	1,3±0,3	0,9±0,4***#	1,1±0,4◆	0,9±0,3 **#■
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,3±0,8	2,5±1,0	2,3±0,5	3,1±1,2***^^	2,4±1,1	2,8±1,1**
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,1±0,4	1,2±0,5	0,8±0,3	1,5±0,7*^	0,8±0,3*◆◆	1,2±0,5 *◆■■
<b>Показатели функционального состояния почек</b>						
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	94,8±27,2	99,8±43,2	111,6±20,4 **^^	110,0±25, 3**^^	113,6±57,0 ***^^	124,1±85,7 ***^^^## ◆◆■■
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	63,7±19,2	67,1±24,5	59,3±20,6*^	56,0±17,7** ^^	55,8±24,6 ***^^	55,2±31,2 **^^
A/Kp в моче (Me (IQR))	16,9 (13,2; 21,6)	30,1 (18,3; 103,1)	27,4 (12,8; 79,6)^	40,3 (33,7; 189,7) *^#■	26,2 (16,7; 69,6)	141 (57,4; 224) ***^^^### ◆◆◆■■■
Мочевая кислота, мкмоль/л (M±SD)	453,7±145,7	428,0±171,1	446,0±247,9	497,1±169,7 ^^	508,8±183,0	505,7±189,6 ^^
<b>Печёночные показатели</b>						
Общий билирубин, мкмоль/л (M±SD)	13,7±3,6	31,6±12,6 ***	15,9±2,9^^^	34,2±14,7 ***###	14,1±4,6^^^ ◆◆◆	33,3±14,1 ***#■■■
АЛТ, Е/л (M±SD)	15,6±4,2	41,1±28,0 ***	20,9±6,7^^^	39,8±19,1 ***###	16,5±4,5 ^^^◆◆◆	41,6±23,7 ***#■■■
АСТ, Е/л (M±SD)	18,8±4,3	44,0±25,1 ***	23,5±5,4*^	38,6±19,7 ***##	20,5±4,9 ^^^◆◆◆	42,3±19,5 ***###■■■
ЛДГ, Е/л (M±SD)	206,4±46,9	261,5±72,1 ***	206,1±35,0^	244,5±51,7 **	221,7±40,0^	280,1±72,1 ***##◆■■■
ЩФ, Е/л (M±SD)	79,3±16,2	130,1±69,2 ***	80,1±21,1	137,4±48,3 ***^###	83,9±20,7 ^◆◆◆	143,7±67,4 ***^##■■■
Индекс стеатоза HSI (M±SD)	35,9±4,4	39,7±5,5	39,9±9,1	41,5±7,0***	38,9±5,6	45,3±6,6*** ^^◆◆■■■

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

◆p<0,05, ◆◆p<0,01, ◆◆◆p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Таблица 24 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия сердечно-печеночных синдромов и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N=119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	СПС		СПС		СПС	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=47	Группа 2 n=72	Группа 3 n=6	Группа 4 n=42	Группа 5 n=15	Группа 6 n=98
<b>Клиническая оценка застоя</b>						
Одышка, n (%)	46 (98)	67 (93)	5 (83)	39 (93)	15 (100%) ***^	95 (97)**^^
Хрипы в легких, n (%)	20 (43)	30 (42)	5 (83)^	32 (76)**^^^	9 (60)	69 (70)**^^
Ортопноэ, n (%)	34 (72)	45 (63)	4 (66)	31 (74)	14 (15) ^	64 (65)■
Набухшие шейные вены, n (%)	17 (36)	29 (40)	2 (33)	21 (50)	9 (60)	43 (44)
Отёки Н/К, n (%)	26 (55)	41 (57)	6 (100)**^	35 (83)**^^^	14 (15)**^^	89 (91)**^^
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>						
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	1611 (785; 2931)	1787 (662; 2853)	1193 (620; 1140)	1894 (1036; 2870)	1638 (1140; 3011)	2176 (1150; 3231)
Число В-линий (M±SD)	32,2±18,7	30,8±15,8	29,8±15,9	35,6±15,4	35,2±17,9	41,4±16,9^
Плотность печени, кПа (M±SD)	6,2 (4,9; 8,3)	8,1 (5,3; 14,1)*	10,5 (6,3; 19,8)*	12,7 (9,5; 12,8)**	10,6 (6,5; 18)*	11,8 (5,8; 30,8)**^
САР, дБ/м (M±SD)	198,8±50,8	251,9±76,4 ***	228,1±59,4	258,6±49,7 ***	174,2±48,3 #^^^◆◆	269,5±44,4 ***#■■■
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	407,3±85,8	397,6±61,1	389,3±72,7	381,5±75,9	399,0±86,0	374,5±71,2^^
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	36,8±9,5	33,8±8,5	32,6±10,8	31,5±9,7^^	35,8±10,2	32,7±9,7^^
Импеданс Z, Ом (M±SD)	409,1±85,1	399,1±61,4	390,6±73,1	382,9±76,5	400,7±86,4	376,0±71,7^^

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

◆p<0,05, ◆◆p<0,01, ◆◆◆p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Пациенты с ХСН и СПС независимо от степени НУО характеризовались достоверно более высокими значениями ИМТ и ОТ, гликемии, общего холестерина (ОХС), печеночных ферментов, плотности печени и САР по сравнению с пациентами с ХСН без СПС. Пациенты с предиабетом и СД 2

типа и СПС, помимо вышеупомянутого, имели достоверно более высокие показатели индекса стеатоза HSI, частоту ИБС и АГ в анамнезе, более низкие значения ЛПВП, что подтверждает наличие более выраженных метаболических нарушениях у данных пациентов, а также недостоверно более низкие результаты Т6МХ.

Таким образом, у пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО выявлена высокая частота стеатоза по значению САР (69% против 42%,  $p < 0,001$ ), фиброза (80% против 64%,  $p < 0,001$ ) и их сочетания (59% против 30%,  $p < 0,001$ ), а также СПС (87% против 61%,  $p < 0,001$ ). При этом, частота гепатоцеллюлярного и холестатического вариантов была сопоставима между группами. У пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО преобладал смешанный вариант (60% против 37%,  $p < 0,001$ , соответственно).

Группа пациентов с ХСН с НУО и сочетанием стеатоза/фиброза была наиболее тяжелой, характеризовалась более высокой частотой ИБС, АГ, ФП и ХБП в анамнезе, более выраженными проявлениями МС (высокие показатели ОТ, ИМТ, глюкозы, HbA1c, индекса TuG, липидного профиля), нарушениями функции почек, печени, более выраженными проявлениями застоя, как клиническими (одышка, хрипы в легких, ортопноэ, отеки нижних конечностей), так лабораторно-инструментальными (NT-proBNP, количество В-линий, плотность печени, параметры БИВА), наиболее низкими значениями ФВЛЖ и Т6МХ, более высокими баллами по ШОКС.

Пациенты с ХСН и СПС синдромами независимо от степени НУО характеризовались достоверно более высокими значениями ИМТ и ОТ, гликемии, ОХС, печеночных ферментов, плотности печени и САР.

Выявлены значимые достоверные положительные корреляционные взаимосвязи САР с печеночными ферментами (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), и отрицательные с результатами Т6МХ во всех группах пациентов независимо от статуса углеводного обмена. При этом у пациентов с НУО (предиабет и СД

2 типа) наблюдаются положительные корреляции САР с HbA1c и плотностью печени.

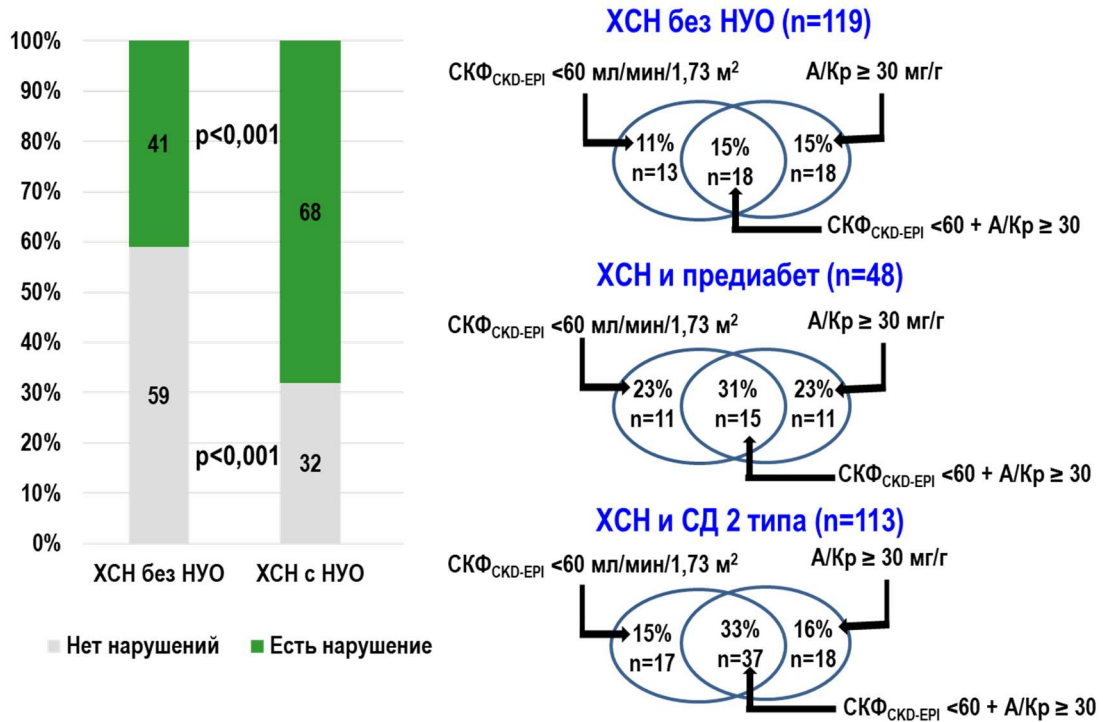
Отмечены положительные корреляционные взаимосвязи показателя плотности печени с результатами ШОКС, уровнем NT-proBNP, креатинином, и отрицательные с СКФ и ФВЛЖ и результатами Т6МХ независимо от статуса углеводного обмена.

### **3.3. Оценка функционального состояния почек у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без нарушений углеводного обмена, предиабет, СД 2 типа).**

Частота нарушения функционального состояния почек (НФСП) в группе ХСН без НУО составила 41% (у 49 из 119 больных), в группе ХСН с НУО – 68% (у 109 из 161 больных) – из них в группе ХСН с предиабетом 77% (n=37 из 48) и ХСН с СД 2 типа 64% (n=72 из 113) (рисунок 10). При этом обращало на себя внимание, что частота сочетания СКФ<sub>СКД-EP1</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥ 30 мг/г у пациентов с ХСН и НУО была в 2 раза выше, чем в группе ХСН без НУО (p<0,001) (рисунок 10). Так в группе ХСН и предиабета частота сочетания составила 31% (p<0,05), в группе ХСН и СД 2 типа 33% (p<0,001), в группе ХСН без НУО – 15% (рисунок 10).

Были изучены клиничко-демографические показатели (таблица 25), лабораторные показатели (таблица 26), а также клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя (таблица 27) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия и отсутствия НФСП у пациентов с различной степенью НУО.

Пациенты с НФСП независимо от наличия НУО характеризовались достоверно более низкими результатами Т6МХ и более высокими баллами по ШОКС, и клиническими параметрами застоя, такими как одышка и отеки нижних конечностей.



НУО – нарушения углеводного обмена; А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение

Рисунок 10. Частота нарушения функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Пациенты с ХСН и НУО (предиабет и СД 2 типа) и НФСП помимо вышеуказанного имели более низкую ФВЛЖ, и более выраженные проявления застоя, как клинические (выше частота ортопноэ), так и лабораторно-инструментальные (более высокие значения В-линий, и более низкие показатели БИВА (активное и реактивное сопротивление, и импеданс Z)).

Таким образом, отмечена высокая частота НФСП у пациентов с ХСН и НУО, которая составляет 68%, преимущественно за счет сочетания СКФ<sub>СКД-ЕПІ</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г. Пациенты с ХСН с НУО и НФСП характеризовались достоверно более выраженными проявлениями застоя, как клиническими, так и лабораторно-инструментальными, более низкими результатами Т6МХ и ФВЛЖ, и более высокими баллами по ШОКС и значениями NT-proBNP по сравнению с пациентами с ХСН без НФСП.

Таблица 25 – Клинико-демографические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия нарушения функционального состояния почек и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N=119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	НФСП		НФСП		НФСП	
	Нет n=70	Есть n=49	Нет n=11	Есть n=37	Нет n=41	Есть n=72
Пол, муж/жен, n (%)	43 (61)/ 27 (39)	30 (61)/ 19 (39)	4 (36)/ 7 (64)	20 (54)/ 17 (46)	18 (44)/ 23 (56)	33 (46)/ 39 (54)
Возраст, лет (M±SD)	67,2±12,1	70,8±11,5	71,9±10,5	71,4±11,2	67,6±9,3	73,1±8,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	30,3±5,1	30,6±4,8	31,8±5,1	32,5±5,6	32,5±5,2	34,5±6,6
ОТ, см (M±SD)	105,0±15,7	105,7±14,8	105,0±16,8	112,9±16,0	109,3±11,2	113,6±14,3
<b>Анамнез и сопутствующие заболевания</b>						
ИБС, n (%)	26 (37)	23 (47)	7 (64)	29 (78)	26 (63)	56 (78)
АГ, n (%)	39 (56)	27 (55)	11 (100)	23 (62)*	38 (93)	65 (90)*
ФП, n (%)	36 (51)	34 (69)	9 (82)	28 (76)	26 (63)	52 (72)
ОНМК, n (%)	9 (13)	7 (14)	1 (9)	4 (11)	7 (17)	8 (11)
ХБП, n (%)	6 (8)	9 (18)	3 (27)	14 (38)	12 (29)	29 (40)
ХОБЛ/БА, n (%)	16 (23)	8 (16)	2 (18)	6 (16)	11 (27)	4 (6)
<b>Показатели функционального статуса</b>						
ФВЛЖ, % (M±SD)	44,4±8,4	41,8±9,2	51,5±11,2	44,1±8,8*	48,5±10,6	46,5±8,9*
Т6МХ, м (M±SD)	276,2±116,2	225,2±97,5 **	307,3±160,2	182,6±82,7**	273,2±100,8	201,7±89,1* *
ШОКС, баллы (M±SD)	6,7±2,3	8,3±2,7 ***	5,2±1,4	8,5±1,9 ***	5,6±2,1	8,6±1,9 ***
<b>Гемодинамические показатели</b>						
САД, мм рт.ст (M±SD)	129,6±24,2	125,7±24,0	122,9±23,6	125,4±22,3	132,9±20,9	132,0±26,6
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	75,4±13,6	75,2±13,4	77,6±9,8	73,7±13,1	74,7±10,8	75,1±13,1
ЧСС, уд/мин (M±SD)	86,5±25,4	81,4±15,8	77,6±23,1	84,0±22,5	82,7±20,2	83,3±23,3

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой без нарушений



Таблица 26 – Лабораторные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия нарушения функционального состояния почек и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N =119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	НФСП		НФСП		НФСП	
	Нет n=70	Есть n=49	Нет n=11	Есть n=37	Нет n=41	Есть n=72
<b>Показатели углеводного обмена</b>						
НbA1c, % (M±SD)	5,0±0,4	5,0±0,3	5,9±0,2	6,0±0,2	6,7±1,3	7,2±1,6
Гликемия натощак, ммоль/л (M±SD)	5,3±0,8	5,3±0,8	6,3±0,4	6,3±0,3	8,2±3,8	8,2±3,4
Индекс TyG (M±SD)	4,5±0,2	4,5±0,2	4,7±0,2	4,7±0,3	4,7±0,3	4,7±0,2
<b>Показатели липидного обмена</b>						
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,1±1,2	3,9±1,1	4,2±1,5	4,5±1,6	4,5±1,4	4,1±1,2
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,1±0,4	1,1±0,5	1,1±0,4	0,9±0,4	0,9±0,4	0,9±0,3
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,5±1,0	2,4±0,8	3,1±1,1	3,1±1,3	2,9±1,1	2,7±1,0
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,2±0,5	1,1±0,4	1,4±0,6	1,4±0,7	1,3±0,5	1,1±0,4
<b>Показатели функционального состояния почек</b>						
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	80,9±13, 0	121,9±47,3 ***	84,9±15,4	117,7±21,6* **	77,2±9,1	136,5±67,7 ***
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	79,5±15, 7	46,2±15,2 ***	80,8±12,3	49,2±11,9** *	78,1±8,6	43,1±23,0 ***
А/Кр в моче (Ме (IQR))	17,9 (13,7; 20,5)	21,1 (15,4; 87,4)	13,6 (8,2; 20,4)	40,8 (28,6; 153,8)**	21,8 (18,9; 23,5)	38,4 (17,9;118,9) *
Мочевая кислота, мкмоль/л (M±SD)	358,6±10 9,0	551,8±156, 8***	330,0±162, 9	538,4±155,2 ***	380,1±67,9	577,8±196,9 ***
<b>Печёночные показатели</b>						
Общий билирубин, мкмоль/л (M±SD)	25,0±13, 1	23,9±13,8	26,4±12,5	33,5±15,5	32,1±14,9	30,0±14,6
АЛТ, Е/л (M±SD)	29,2±12, 6	33,5±17,3	33,1±13,4	38,7±20,4	38,1±21,8	38,3±24,8
АСТ, Е/л (M±SD)	32,6±11, 7	36,1±15,1	31,0±8,0	38,5±21,1	40,3±17,7	38,8±20,8
ЛДГ, Е/л (M±SD)	230,9±68, 6	252,4±66,8	215,5±51,6	247,0±49,6	282,3±86,3	266,6±61,2
ЩФ, Е/л (M±SD)	110,8±61, 4	108,9±58,7	124,6±34,1	132,0±53,5	138,8±60,4	134,0±69,8
Индекс стеатоза HSI (M±SD)	38,0±5,7	38,6±5,1	41,7±5,9	41,5±7,1	43,1±5,7	45,2±7,3

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой без нарушений

Таблица 27 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия нарушения функционального состояния почек и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N =119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	НФСП		НФСП		НФСП	
	Нет n=70	Есть n=49	Нет n=11	Есть n=37	Нет n=41	Есть n=72
<b>Клиническая оценка застоя</b>						
Одышка, n (%)	67 (96)	46 (94)*	9 (82)	35 (95)**	39 (95)	71 (98)**
Хрипы в легких, n (%)	25 (36)	25 (51)	7 (64)	30 (81)	21 (51)	57 (79)
Ортопноэ, n (%)	45 (64)	34 (69)	5 (45)	30 (81)*	18 (44)	60 (83)*
Набухшие шейные вены, n (%)	23 (33)	23 (47)	3 (27)	20 (54)	9 (22)	43 (60)
Отёки Н/К, n (%)	31 (44)	36 (73) **	5 (45%)	36 (97)**	36 (88)	67 (93)**
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>						
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	1706 (667; 2625)	1698 (785; 3372)	1203 (504; 2138)	1943 (1126; 3165) **	1344 (813;2047)	2587 (1595; 3446) ***
Число В-линий (M±SD)	30,2±16,6	33,0±17,4	21,3±11,5	38,9±14,1***	30,0±18,1	39,4±16,8***
Плотность печени, кПа (Ме (IQR))	8 (6,0; 12,7)	8,3 (5,8; 14,9)	8,7 (3,7; 12,8)	11,9 (8,3; 19,8)	9,6 (5,8; 12,3)	12,6 (7,9; 23,2)
САР, дБ/м (M±SD)	228,7±69,6	234,1±76,1	236,9±56,0	260,2±49,4	256,4±50,5	257,1±58,1
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	406,7±67,1	398,8±89,5	428,1±73,9	368,8±70,5*	401,3±72,1	364,3±71,2*
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	36,3±8,2	34,5±10,4	40,7±7,2	30,1±10,3**	36,0±8,1	31,5±10,3**
Импеданс Z, Ом (M±SD)	408,4±67,3	400,4±89,8	430,1±74,2	370,1±71,1*	403,0±72,4	365,8±71,6*

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой без нарушений

**3.4. Изучение частоты сердечно-сосудистых событий (повторные госпитализации, общая смертность) в течение 30 и 365 дней после выписки в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (без нарушений углеводного обмена, предиабет, сахарный 2 типа), а также возможных детерминант, влияющих на прогноз**

Была изучена частота неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) у 280 пациентов с ХСН. Выявлено 56 событий, из

них – 26 случаев смерти (9%) и 30 случаев повторных госпитализаций (11%) (рисунок 11).

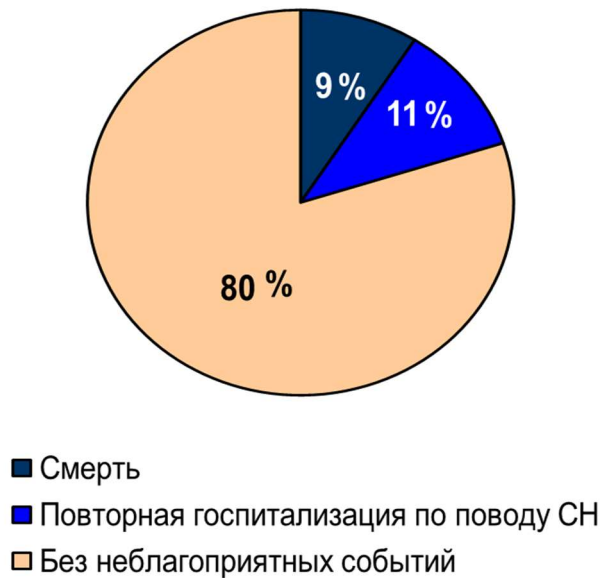


Рисунок 11 – частота неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) в общей группе пациентов через год наблюдения

В зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, в течение года наблюдения, частота неблагоприятных событий в группах ХСН без НУО составила 15%, ХСН и предиабет – 15%, у пациентов с ХСН и СД 2 типа – 27% (таблицы 28-30).

Были изучены клинико-демографические показатели (таблица 28), лабораторные показатели (таблица 29), а также клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя (таблица 30) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия неблагоприятных событий и степени НУО.

Пациенты с неблагоприятными событиями характеризовались достоверно более низкими значениями СКФ и более высокими показателями мочевой кислоты независимо от степени НУО. В группе пациентов с ХСН без НУО и с неблагоприятными событиями значение глюкозы было также достоверно выше, чем в группе ХСН без НУО и без неблагоприятных событий. У пациентов с ХСН и СД 2 типа наблюдались более высокие значения ОТ и

ИМТ, баллы по ШОКС и количество В-линий при УЗИ легких, а также более низкие результаты Т6МХ, показатели БИВА – активного сопротивления, реактивного сопротивления и импеданса Z.

Таблица 28 – Клинико-демографические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия неблагоприятных событий и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N =119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=101 (85%)	Группа 4 n=18 (15%)	Группа 2 n=41 (85%)	Группа 5 n=7 (15%)	Группа 3 n=82 (72%)	Группа 6 n=31 (27%)
Пол, муж/жен, n (%)	65 (64)/ 36 (36)	9 (50)/ 9 (50)	17 (41)/ 24 (59)	4 (57)/ 3 (43)	44 (54)/ 38 (46)	13 (42)/ 18 (58)
Возраст, лет (M±SD)	67,7±12,9	69,3±10,9	76,8±8,4	76,7±8,1	72,1±9,7	72,2±9,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	30,3±4,4	31,3±5,1	34,0±5,6	35,6±5,4	31,9±5,5	35,5±6,0#
ОТ, см (M±SD)	103,5±14,6	108,2±12,2	111,1±14,2	116,2±22,0	107,4±9,2	116,6±12,1##
<b>Анамнез и сопутствующие заболевания</b>						
ИБС, n (%)	26 (26)	9 (50)	31 (75)	6 (85)	37 (46)	25 (81)#
АГ, n (%)	86 (85)	11 (61)	37 (91)	5 (71)	67 (82)	29 (94)
ФП, n (%)	74 (73)	11 (61)	34 (83)	6 (85)	58 (71)	25 (81)
ОНМК, n (%)	11(11)	1 (6)	6 (16)	0	9 (11)	5 (16)
ХБП, n (%)	3 (3)	1 (6)	10 (25)	2 (29)	15 (18)	11 (35)
ХОБЛ/БА, n (%)	18 (18)	5 (27)	10 (25)	0	17 (21)	3 (10)
<b>Показатели функционального статуса</b>						
ФВЛЖ, % (M±SD)	45,8±7,0	44,1±9,1	47,3±8,4	45,8±9,9	48,2±9,3	45,1±7,4
Т6МХ, м (M±SD)	271,2±115,7	228,1±114,6	227,8±94,5	161,4±59,8	267,8±85,6	204,4±95,4#
ШОКС, баллы (M±SD)	7,8±2,9	8,1±2,4	8,4±1,6	8,1±3,2	6,6±2,1	8,6±2,3##
<b>Гемодинамические показатели</b>						
САД, мм рт.ст (M±SD)	129,2±16,5	125,9±23,1	129,5±21,1	141,7±26,2	128,3±20,5	132,9±19,2
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	79,5±11,2	73,7±13,9	70,5±14,7	81,0±10,8	71,4±8,7	75,6±13,1
ЧСС, уд/мин (M±SD)	89,2±11,9	86,6±16,9	74,6±25,5	84,4±19,9	78,8±20,9	77,6±18,2

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой без событий

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

♦p<0,05, ♦♦p<0,01, ♦♦♦p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Таблица 29 – Лабораторные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия неблагоприятных событий и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N=119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=101 (85%)	Группа 4 n=18 (15%)	Группа 2 n=41 (85%)	Группа 5 n=7 (15%)	Группа 3 n=82 (72%)	Группа 6 n=31 (27%)
<b>Показатели углеводного обмена</b>						
НbA1c, % (M±SD)	4,9±0,5	5,2±0,3***	5,9±0,2	6,0±0,2	7,0±1,2	7,1±1,6
Гликемия натощак, ммоль/л (M±SD)	5,2±0,8	5,4±0,9	6,4±0,3	6,3±0,4	8,7±3,5	8,5±4,1
Индекс TyG (M±SD)	4,5±0,2	4,5±0,3	4,6±0,2	4,7±0,3	4,7±0,3	4,7±0,2
<b>Показатели липидного обмена</b>						
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,0±0,9	4,0±1,1	4,1±1,2	5,1±1,6	4,7±1,3	3,9±1,4#
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,1±0,3	1,2±0,8	1,2±0,2	1,1±0,3	1,0±0,2	0,8±0,2#
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,3±0,8	2,3±1,0	2,8±0,9	3,5±1,3	3,2±1,0	2,7±1,1#
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,2±0,3	1,2±0,6	1,2±0,5	1,5±0,5	1,1±0,5	1,1±0,4
<b>Показатели функционального состояния почек</b>						
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	92,1±31,0	112,9±52,1	113,7±14,7	106,0±14,1	87,6±30,8	141,3±70,0# ##
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	73,6±25,4	57,0±21,1*	65,2±15,5	59,3±14,3^	73,7±22,2	39,7±22,1 ###
A/Kp в моче (Ме (IQR))	28,7 (15,0; 84,8)	102,1 (25,7; 120,7)	31,9 (13,6; 41,3)	164,4 (44,7; 270,0)	24,2 (13,9; 112,7)	115,7 (21,4; 135,4)
Мочевая кислота, мкмоль/л (M±SD)	366,2±164,8	457,0±157,7 *	444,8±167,6	460,6±173,5^	408,6±138,4	627,7±225,6 ###
<b>Печеночные показатели</b>						
Общий билирубин, мкмоль/л (M±SD)	25,5±14,3	29,3±14,1	30,3±18,9	30,9±11,7	31,0±17,0	29,9±13,5
АЛТ, Е/л (M±SD)	33,9±16,8	35,4±12,7	26,7±10,3	32,3±18,7	38,8±17,5	43,0±26,4
АСТ, Е/л (M±SD)	36,7±11,6	42,1±18,3	31,8±13,3	27,2±9,1	38,2±19,2	43,7±22,2
ЛДГ, Е/л (M±SD)	266,2±60,0	262,9±84,6	237,1±64,7	237,0±54,2	278,9±96,9	280,4±61,2
ЩФ, Е/л (M±SD)	104,4±51,8	119,6±58,2	106,0±49,9	190,7±59,1^^	139,6±88,9	149,4±70,2
Индекс стеатоза HSI (M±SD)	37,9±5,1	39,2±5,8	42,5±7,4	45,4±6,8	42,6±7,1	46,3±6,5

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

♦p<0,05, ♦♦p<0,01, ♦♦♦p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Таблица 30 – Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка застоя у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия неблагоприятных событий и степени нарушения углеводного обмена (n=280)

Показатель	ХСН без НУО, N =119		ХСН с предиабетом, N=48		ХСН с СД 2 типа, N=113	
	Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация		Смерть или повторная госпитализация	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
	Группа 1 n=101 (85%)	Группа 4 n=18 (15%)	Группа 2 n=41 (85%)	Группа 5 n=7 (15%)	Группа 3 n=82 (72%)	Группа 6 n=31 (27%)
<b>Клиническая оценка застоя</b>						
Одышка, n (%)	89 (88)	17 (94)	41 (100)	7 (100)	76 (93)	31 (100)#
Хрипы в легких, n (%)	44 (44)	5 (27)	38 (92)	5 (71)	43 (52)	27 (87)##
Ортопноэ, n (%)	56 (56)	14 (77)	34 (83)	4 (57)	46 (56)	24 (77)
Набухшие шейные вены, n (%)	35 (35)	10 (55)	14 (34)	3 (43)	41 (50)	17 (54)
Отёки Н/К, n (%)	64 (64)	10 (55)	34 (83)	6 (85)	76 (93)	28 (90)
<b>Лабораторно-инструментальная оценка застоя</b>						
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	2571 (1217; 2931)	1699 (1055; 3084)	1694 (1090; 3716)	1200 (385; 2870)	1641 (1210; 2916)	2840 (2015; 3231)
Число В-линий (M±SD)	32,1±15,1	32,4±17,9	30,9±11,6	34,0±14,8	28,0±17,3	38,8±14,9##
Плотность печени, кПа (Me (IQR))	6,6 (5,7; 9,5)	8,5 (6,1; 13,9)	8,7 (4,9; 11,9)	12,7 (9,9; 18,3)	10,4 (6,0; 19,4)	13,5 (8,7; 23,3)
САР, дБ/м (M±SD)	223,0±73,1	242,5±71,3	241,1±66,7	255,5±51,1	256,2±59,4	273,0±50,7
Сопrotивление R, Ом (M±SD)	430,0±93,2	417,1±75,9	390,1±87,5	382,5±75,2	420,9±65,8	386,9±79,2#
Сопrotивление Xc, Ом (M±SD)	36,6±10,2	35,2±10,4	34,8±12,4	32,2±10,9	37,9±8,2	33,1±10,2#
Импеданс Z, Ом (M±SD)	431,4±93,7	418,7±76,4	391,7±88,2	383,9±75,4	422,6±66,2	388,3±79,7#

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 сравнение с группой 1

^p<0,05, ^^p<0,01, ^^^p<0,001 сравнение с группой 2

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение с группой 3

◆p<0,05, ◆◆p<0,01, ◆◆◆p<0,001 сравнение с группой 4

■p<0,05, ■■p<0,01, ■■■p<0,001 сравнение с группой 5

Для определения показателей, которые имеют независимую прогностическую значимость в отношении риска суммарных неблагоприятных

событий (смертность + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса (таблица 31). Выявлено, что наличие сочетания СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г и наличие НУО имеют независимую прогностическую значимость в отношении риска суммарной конечной точки.

Таблица 31 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для определения показателей, которые имеют независимую прогностическую значимость в отношении риска суммарных неблагоприятных событий (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени

Показатели	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
ФВЛЖ	0,995 (0,868-1,022)	0,698	-	-
NT-proBNP	1,000 (0,999-1,002)	0,224	-	-
Количество В-линий	0,996 (0,972-1,020)	0,996	-	-
Плотность печени	1,012 (0,988-1,036)	0,342	-	-
САР	1,004 (1,000-1,008)	0,680	-	-
БИВА (импеданс Z)	1,002 (0,999-1,006)	0,215	-	-
Индекс TuG	1,158 (0,475-2,823)	0,748	-	-
Наличие НУО	1,710 (0,976-2,996)	<b>0,050</b>	1,612 (1,000-2,782)	<b>0,038</b>
Сочетание СКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г	2,30 (1,016-5,214)	<b>0,050</b>	2,32 (1,018-5,317)	<b>0,045</b>

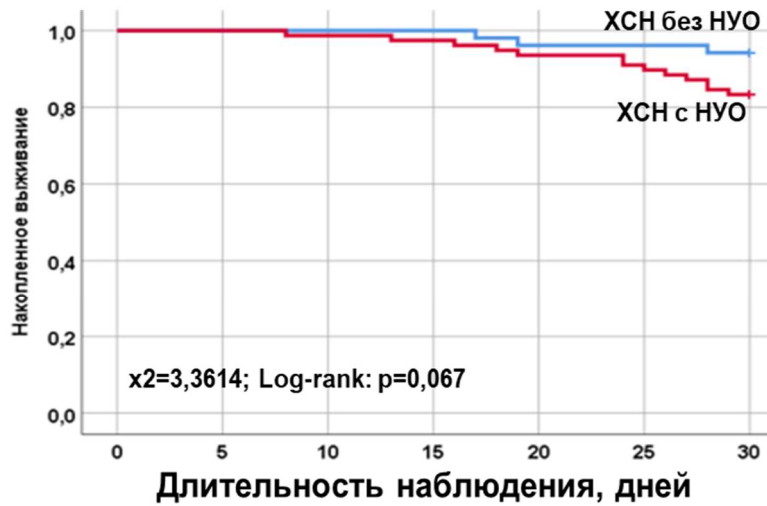
Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности наступления конечной точки (смерть + повторная госпитализация) в зависимости от наличия НУО через 30 дней представлена на рисунке 12. Не выявлено достоверных различий по выживаемости в группах в зависимости от НУО через 30 дней наблюдения.

Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности наступления конечной точки (смерть + повторная госпитализация) через 365 дней наблюдения представлены на рисунке 13. Выявлено значимое повышение риска общей смертности или повторной госпитализации при наличии у пациентов с ХСН как с НУО (рисунок 13 слева), так и с нарушением функционального состояния почек (сочетание  $СКФ_{СКД-ЕРІ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $A/Kp \geq 30$  мг/г) (рисунок 13 справа).

Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности наступления конечной точки (смерть + повторная госпитализация) через 365 дней наблюдения в группах ХСН без НУО, ХСН с предиабет, ХСН с СД 2 типа в зависимости от степени НУО представлены на рисунке 14. Не было выявлено достоверных различий в показателях наступления конечной точки между группами ХСН без НУО и ХСН с предиабетом через 365 дней наблюдения.

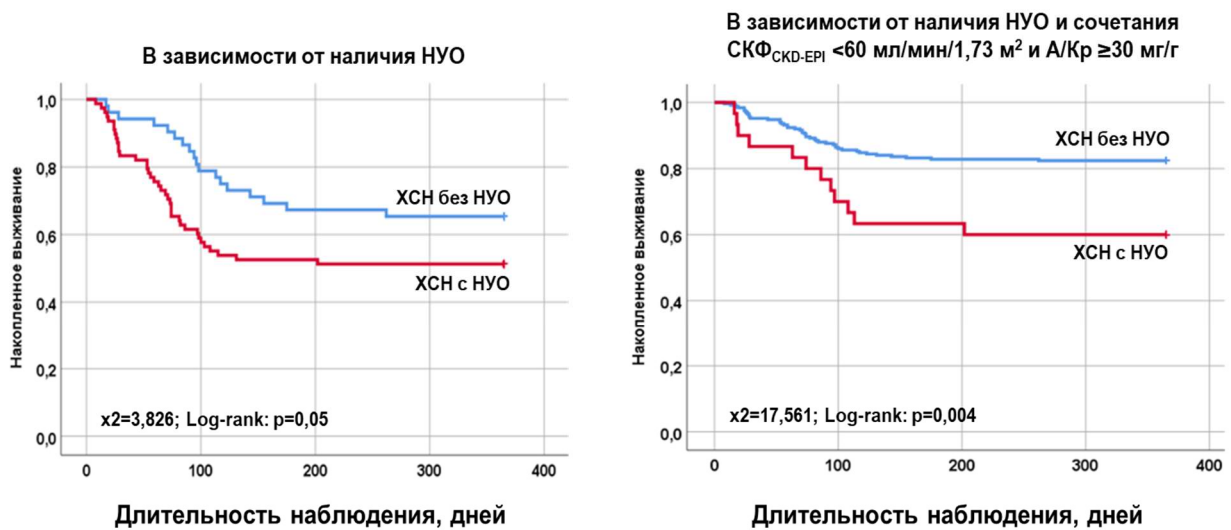
Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности наступления конечной точки (смерть + повторная госпитализация) через 365 дней наблюдения у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО и сочетания  $СКФ_{СКД-ЕРІ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $A/Kp \geq 30$  мг/г представлены на рисунке 15. Отмечено значимое увеличение риска общей смертности и повторной госпитализации у пациентов с наличием нарушения функционального состояния почек (сочетание  $СКФ_{СКД-ЕРІ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $A/Kp \geq 30$  мг/г) во всех группах – без НУО, предиабета и СД 2 типа. Причем риск наступления конечной точки у пациентов с ХСН с НУО наибольший, пациенты с ХСН без НУО с наличием нарушения функционального состояния почек имеют сопоставимый риск с пациентами с ХСН и СД 2 типа без нарушения функционального состояния почек. Пациенты с ХСН без НУО, а также пациенты с ХСН с предиабетом, которые не имеют нарушения функционального состояния почек имеют наименьший риск общей смертности и повторной госпитализации в течение 365 дней.





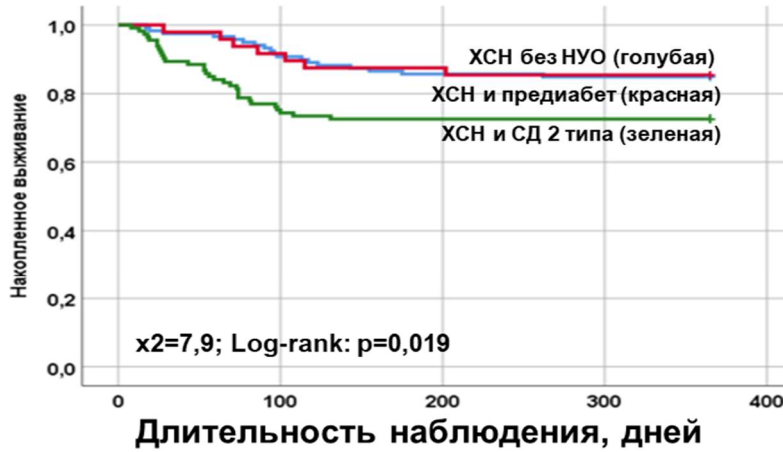
НУО – нарушения углеводного обмена

Рисунок 12 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НУО через 30 дней наблюдения



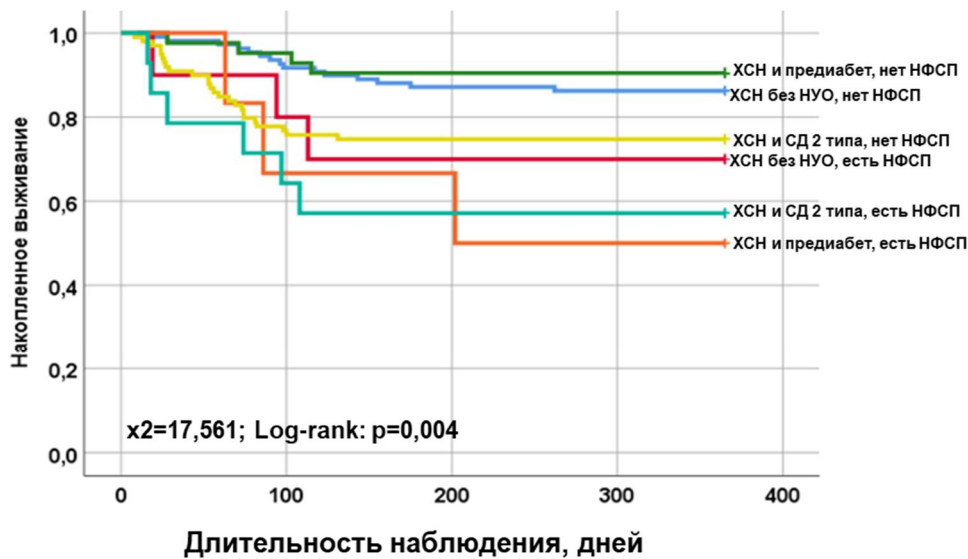
НУО – нарушения углеводного обмена  
 СКФ<sub>СКД-ЕПІ</sub> – скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕПІ  
 А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение

Рисунок 13 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НУО и сочетания СКФ<sub>СКД-ЕПІ</sub> <math><60</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г через 365 дней наблюдения



НУО – нарушения углеводного обмена

Рисунок 14 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО через 365 дней наблюдения



НУО – нарушения углеводного обмена,  
НФСР – нарушение функционального состояния почек  
(СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> <math><60</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр

Рисунок 15 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО и сочетания СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> <math><60</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр

#### 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХСН и СД являются достаточно распространенными заболеваниями. В общей популяции СН ассоциируется с более высокой распространенностью СД 2 типа по сравнению с пациентами без СН [28, 38, 139, 147, 233, 245]. В нашем исследовании частота НУО у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составила 57,5%, при этом предиабет был выявлен в 17,1% и СД 2 типа в 40,4% случаев, что согласуется с данными литературы. В регистрах госпитализированных пациентов с СН в Северной Америке и Европе распространенность СД 2 типа составляет около 40-45% [97, 188, 250, 269]. По результатам большого европейского регистра, частота встречаемости СД у амбулаторных больных со стабильной СН составляет 36% [64], при этом среди пациентов, госпитализированных по причине ОСН, СД отмечается у  $\leq 50\%$  [237]. В клинических исследованиях пациентов с ХСН распространенность СД 2 типа составила около 30%, независимо от фенотипа СН (т.е. СНнФВ и СНсФВ) [25, 33, 64, 75, 78, 88, 123, 145-147, 171, 172, 174, 186, 198, 209, 220, 266]. Вызывает интерес факт того, что у больных с СН без СД риск развития СД выше, чем у больных без СН [28, 74] и нарастает при ухудшении тяжести СН и применении петлевых диуретиков [74]. Кроме того, впервые выявленный СД 2 типа и предиабет часто встречаются у пациентов, госпитализированных с ОДХСН. В исследовании PARAGON-HF, в котором участвовали 4796 пациентов с СНсФВ, у 50% был выявлен СД 2 типа, а у 18% – предиабет, то есть НУО имели 2/3 пациентов. По данным исследования PARADIGM-FH было отмечено, что из 8274 больных с систолической СН частота встречаемости СД 2 типа в анамнезе составила 35%. До начала исследования было отмечено, что частота встречаемости пациентов с предиабетом (HbA1c 6,0-6,4%) составила 25% больных и 13% больных с впервые выявленным СД 2 типа (HbA1c >6,5%) [147].

Основными причинами развития СН у больных СД являются АГ и ИБС. В нашем исследовании пациенты с НУО характеризовались достоверно более высокой частотой в анамнезе АГ (85,1% против 55,5%,  $p < 0,001$ ), ИБС (73,3%

против 41,2%,  $p < 0,001$ ) в отличие от пациентов без НУО. При этом частота АГ у пациентов с предиабетом и СД 2 типа составляла 70,8% и 91,2%, ИБС – 75% и 72,6%, соответственно. При СД повреждение миокарда может также возникать при отсутствии ИБС и АГ как нарушение структурно-функционального состояния миокарда без повреждения эпикардиальных коронарных артерий, АГ и тяжёлых пороков клапанов сердца, то есть диабетическая кардиомиопатия [47, 207], которая характеризуется диастолической дисфункцией [133]. При клиническом прогрессировании диастолическая дисфункция может привести к диастолической СН, которую лучше всего описать как наличие клинических признаков и симптомов СН при почти нормальной систолической функции.

Также была выдвинута гипотеза, что процессы, связанные с СД 2 типа, могут вызывать СН, непосредственно влияя на структуру и функцию сердца [156]. Основными факторами дисфункции миокарда при СД 2 типа являются резистентность к инсулину/гиперинсулинемия и НТГ, которые могут проявляться за годы или даже десятилетия до развития явного СД 2 типа [28, 88, 139, 198, 245]. Индекс  $TyG$ , измеряемый по уровню ТГ и глюкозы натощак, является удобным, надежным и валидным суррогатным маркером инсулинорезистентности [114, 213, 225]. Было доказано, что индекс  $TyG$  имеет выраженную корреляцию с гиперинсулинемией и другими факторами, определяющими резистентность к инсулину [114, 225,]. В ряде исследований показано, что индекс  $TyG$  был независимо связан с жесткостью артерий [148, 150], СД [268] и сердечно-сосудистыми исходами [40, 76, 185]. В когортном исследовании, обнаружено, что более высокий индекс  $TyG$  был достоверно связан с более высоким риском возникновения СН и нарушением структуры и функции ЛЖ [122]. В нашем исследовании пациенты с предиабетом и СД 2 типа имели достоверно более высокий индекс  $TyG$  в отличие от пациентов без НУО ( $4,71 \pm 0,3$  и  $4,75 \pm 0,31$  против  $4,56 \pm 0,24$ , соответственно).

Больные с сердечной недостаточностью и СД 2 типа характеризуются по данным литературы более низкой толерантностью к физической нагрузке в

сравнении с больными без СД 2 типа [156]. Диабетическая кардиомиопатия, которая характерна для больных СД 2 типа, приводит к изменению структуры и функции миокарда, что проявляется нарушением сократительной способности миокарда и диастолических процессов [98]. По нашим данным пациенты с НУО характеризовались достоверно более низкими результатами Т6МХ ( $222,8 \pm 104,5$  м) в отличие от пациентов без НУО ( $255,2 \pm 111,4$  м), что согласуется с данными литературы [88, 123, 147].

Большинство фенотипических характеристик группы пациентов с предиабетом занимали промежуточное положение между показателями пациентов с нормальным уровнем HbA<sub>1c</sub> и пациентов с СД 2 типа. Это согласуется с мнением о том, что предиабет представляет собой наиболее раннюю стадию дисгликемического континуума. Однако уже на этой стадии имеются метаболические нарушения, которые оказывают влияние на сердечную деятельность. Например, поглощение глюкозы миокардом снижено у пациентов с СН с предиабетом по сравнению с пациентами с СН и нормальными значениями гликемии [179].

Перегрузка объемом и застойные явления остаются распространенными причинами госпитализаций с СН. У пациентов с СД наблюдается повышенная нейрогуморальная активация и изменения в усвоении натрия, что может предрасполагать к застойным явлениям, кардиоренальному синдрому и снижению чувствительности к диуретикам. Гипергликемия на фоне СД вызывает повышенную регуляцию натрий-глюкозного котранспортера-2, что приводит к увеличению абсорбции натрия проксимальными отделами почек, увеличению объема и снижению чувствительности к диуретикам [118]. В исследованиях CHARM, DIG и I-PRESERVE у больных с СД была выявлена высокая частота застойных явлений. Также было отмечена высокая частота необходимости в механической вентиляции легких, диализа/ультрафильтрации, а также ухудшение функции почек, что может свидетельствовать об увеличении нагрузки. По данным исследования SOLVD-Prevention выявлено, что вероятность прогрессирования до симптоматической

СН у больных с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ и СД 2 типа выше, чем у больных без СД 2 типа [63].

В нашем исследовании показано, что не только у пациентов с СД 2 типа, но уже и у пациентов с предиабетом при поступлении наблюдается достоверно более высокая частота типичных клинических симптомов и признаков ХСН, таких как хрипы в легких (69% и 77,1% против 42%), ортопноэ (69% и 72,9% против 66,4), набухшие шейные вены (46% и 47,9% против 38,7%) и отеки нижних конечностей (92,9% и 85,4% против 61,3%) в отличие от пациентов без НУО, соответственно. Помимо этого, пациенты с НУО характеризовались достоверно более выраженными лабораторно-инструментальными признаками застоя. Так, у пациентов с СД 2 типа и предиабетом в отличие от пациентов без НУО наблюдались достоверно более высокие значения плотности печени ( $14,3 \pm 10,8$  кПа и  $14,3 \pm 10,2$  кПа против  $10,6 \pm 8,9$  кПа,  $p < 0,01$ ) и САР ( $256,9 \pm 55,3$  дБ/м и  $254,9 \pm 51,4$  дБ/м против  $231 \pm 72,1$  дБ/м,  $p < 0,01$ ), числа В-линий по УЗИ легких ( $36 \pm 17,9$  и  $34,9 \pm 15,4$  против  $31,4 \pm 17$ ,  $p < 0,05$ ), уровня NT-proBNP ( $2130$  пг/мл и  $1797$  пг/мл против  $1700$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), достоверно более низкие показатели импеданса по БИВА ( $379,3 \pm 73,9$  и  $383,9 \pm 75,4$  против  $405,2 \pm 77,1$ ,  $p < 0,05$ ).

Пациенты с ХСН и СД 2 типа при выписке характеризовались достоверно более высокой частотой остаточного (61%), и более низкой частотой субклинического застоя (10%), в сравнении с пациентами без НУО (39% остаточный, 27% субклинический застой) и предиабетом (40% остаточный, 25% субклинический застой), соответственно. Достоверных различий по частоте достижения эуволемии при выписке в зависимости от НУО выявлено не было.

Учитывая вышесказанное, пациентам с ХСН без НУО, а также пациентам с ХСН и предиабетом для оценки застойных явлений при выписке целесообразно использовать клиническую и лабораторно-инструментальную оценку застоя, тогда как у пациентов ХСН и СД 2 типа необходимо сделать основной акцент на клиническую оценку.

Изменения структуры и функции печени у пациентов с ХСН и нарушением углеводного обмена встречается достаточно часто. В качестве причин формирования поражения печени у больных с ХСН ишемического генеза выделяют, прежде всего нарушения гемодинамики с последующим повышением ключевых печеночных ферментов, таких как билирубин, ГГТ, ЩФ. Отмечена ассоциация тяжести холестаза с функциональным классом ХСН [254]. При этом значение билирубина считают важным прогностическим маркером в отношении повторных госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти [27]. С другой стороны, наличие венозного застоя, снижение сердечного выброса, артериальная гипоксемия приводят к развитию гипоксии и ишемическому повреждению ткани печени. Выделяют следующие клинические формы поражения печени ишемического генеза, такие как застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени [108].

У пациентов же с ХСН и нарушениями углеводного обмена к вышеуказанным характеристикам следует добавить наличие НАЖБП, частота которой в первую очередь высока в популяции больных с МС и СД 2 типа [41]. При этом фиброз представляет собой наиболее значимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания печени [31, 85, 89, 256].

НАЖБП способствует более тяжелому прогрессированию ХСН. Выявлено, что у больных с ХСН и МС частота НАЖБП составляет 77%, фиброза печени 39%, в отличие от больных с ХСН без МС 3% и 11%, соответственно [271]. Пациенты с СД 2 типа имели высокую распространенность НАЖБП, приблизительно 60% [22, 128]. В исследовании Y.E. Chop и соавт. показано, что распространенность НАЖБП по данным САР увеличивается в зависимости от статуса толерантности к глюкозе (47,0% при предиабете и 57,6% при СД 2 типа), что согласовывалось с результатами других исследований [57, 70]. При присутствии НАЖБП отмечают более выраженные изменения миокарда и сосудистой стенки. Показано, что у больных с ХСН и МС с НАЖБП в отличие от больных с ХСН без НАЖБП

выявляется более тяжелое прогрессирование ХСН, проявляющееся более высоким функциональным классом ХСН по шкале ШОКС, большей частотой отёков, худшими результатами Т6МХ. Также отмечено более выраженное ремоделирование сердца у больных с ХСН при присутствии НАЖБП [3].

Учитывая высокую распространенность стеатоза, его часто доброкачественное течение и отсутствие однозначной связи с изменениями печеночных ферментов, актуально применение неинвазивных методов для выявления и количественной оценки стеатоза.

Наиболее распространенными индексами для диагностики стеатоза являются индекс жировой болезни печени (FLI) и индекс стеатоза печени (HSI). Высокие значения индекса FLI служат независимым предиктором развития СД [35], и ассоциируются с высоким риском смерти как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени [53]. При этом у больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа наблюдаются достоверно более высокие значения индекса FLI по сравнению с пациентами с изолированной ХСН. В нашем исследовании расчет индекса HSI, который в настоящее время рассматривается как простой неинвазивный метод скрининга НАЖБП и предиктора ее прогрессирования, продемонстрировал статистически значимое увеличение этого показателя в группах пациентов с СД 2 типа ( $44,5 \pm 6,9$ ,  $p < 0,001$ ) и предиабетом ( $41,7 \pm 6,7$ ,  $p < 0,01$ ) в сравнении с пациентами без НУО ( $38,3 \pm 5,5$ ).

Для выявления и количественной оценки стеатоза был разработан новый параметр, основанный на ультразвуковых свойствах радиочастотных сигналов обратного распространения, получаемых фибросканом – контролируемый параметр ослабления (CAP). В нашей работе выявлена достоверно более высокая частота стеатоза по значению CAP (69% против 42%,  $p < 0,001$ ), фиброза (80% против 64%,  $p < 0,001$ ) и их сочетания (59% против 30%,  $p < 0,001$ ), а также СПС (87% против 61%,  $p < 0,001$ ) у пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО, соответственно. У пациентов с ХСН и НУО в отличие от пациентов с ХСН без НУО преобладал смешанный



вариант (60% против 37%,  $p < 0,001$ , соответственно). При этом частота гепатоцеллюлярного и холестатического вариантов была сопоставима.

СПС – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, отражающий совокупность печеночной дисфункции вследствие развития застойной СН как одной из ее мишеней. В то же время ряд авторов рассматривают СПС в более широком аспекте как синдром, сочетающий одновременное наличие дисфункции или недостаточности сердца и печени.

В многоцентровом исследовании с участием 4228 пациентов более 40% пациентов, госпитализированных с ОСН, имели отклонения в значениях печеночных ферментов. После проведения многофакторного анализа только повышение уровня общего билирубина было независимо связано с ухудшением клинических исходов как через 30, так и через 180 дней и может представлять важную прогностическую переменную [212].

В ретроспективном исследовании с участием 1032 пациентов с ХСН кавказского происхождения продемонстрирована высокая частота дисфункции печени, которая характеризовалась преимущественным повышением ферментов холестаза (общий билирубин, ГГТ и ЩФ). Частота повышения уровня ферментов холестаза составила 19,2%, частота повышения уровня трансаминаз – 8,3%. [196]. В нашем исследовании частота встречаемости холестатического варианта СПС составила 20% у пациентов с ХСН и НУО и 17% у пациентов с ХСН без НУО, гепатоцеллюлярного – 7% и 7%, соответственно.

Пациенты с ХСН и СПС независимо от степени НУО характеризовались достоверно более высокими значениями ИМТ и ОТ, гликемии, ОХС, печеночных ферментов, плотности печени и САР. Пациенты с предиабетом и СД 2 типа и СПС, помимо вышеупомянутого, имели достоверно более высокие показатели индекса HSI, частоту ИБС и АГ в анамнезе, более низкие значения ЛПВП, а также недостоверно более низкие результаты Т6МХ, что подтверждает наличие более выраженных метаболических нарушений у данных пациентов.

М.Е. Стаценко и соавт. продемонстрировали, что у больных с ХСН ишемического генеза и СД 2 типа отмечаются более выраженные структурно-функциональные поражения печени, характеризующиеся достоверно более высокой частотой встречаемости гиперферментемии ГГТ, АСТ и АЛТ; более высоким показателем стеатоза и фиброза печени в отличие от больных с ХСН без СД типа 2 [16].

В нашей работе группа пациентов с ХСН с НУО и сочетанием стеатоза/фиброза характеризовалась наиболее тяжелыми клиническими и лабораторно-инструментальными проявлениями застоя, более низкими значениями ФВЛЖ, более выраженными функциональными нарушениями почек и печени, а также гликемического и липидного профиля в сравнении со всеми остальными группами.

Выявлены значимые достоверные положительные корреляционные взаимосвязи САР с печеночными ферментами (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), и отрицательные с результатами Т6МХ во всех группах пациентов независимо от статуса углеводного обмена. При этом у пациентов с НУО (предиабет и СД 2 типа) наблюдаются положительные корреляции САР с HbA1c и плотностью печени. В литературе описана также сильная связь между САР и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR [57]. В нашей работе тоже выявлена взаимосвязь между САР и индексом TuG независимо от наличия НУО.

В работе М.Е. Стаценко и соавт. отмечено, что формирование стеатоза и фиброза печени у больных с ХСН и НАЖБП по данным оценки индексов стеатоза FLI и фиброза NFS достоверно коррелирует с повышением уровня ЛПНП и ТГ, снижением ЛПВП крови, а также высоким метаболическим индексом [15]. В нашей работе также были выявлены взаимосвязи между САР и всеми параметрами липидного обмена независимо от наличия НУО у пациентов с ХСН.

Следовательно, нарушения углеводного и липидного обмена у больных с ХСН и НАЖБП, коррелируют со структурными изменениями печени, которые можно выявить при ультразвуковом исследовании. При этом

повышение концентрации ТГ представляет собой не только маркер развития стеатоза печени, но и прогностическим фактором формирования дальнейших структурных изменений в виде нарушений архитектоники, гепатомегалии, неоднородной эхогенности и начальных признаков фиброза печени. Подобные данные были в исследовании К.С. Yang и соавт. [264], в котором было отмечено взаимоотношение между структурным состоянием печени по данным ультрасонографического исследования и нарушениями углеводного и жирового обменов независимо от статуса по ожирению и ИР. По результатам исследования S. Ballestri и соавт. [37] нарушения жирового обмена в виде гипертриглицеридемии, уменьшение ЛПВП, увеличение концентрации глюкозы крови также имеют корреляцию с расчётным ультрасонографическим индексом стеатоза.

Помимо этого, отмечены положительные корреляционные взаимосвязи плотности печени с результатами ШОКС, уровнем NT-proBNP, креатинином, и отрицательные с СКФ, ФВЛЖ и результатами Т6МХ независимо от статуса углеводного обмена. Основными факторами, определяющими прогрессирование заболевания печени, являются воспаление и особенно, фиброз. Фиброз у пациентов со НАЖБП ассоциирован не только с риском заболеваемости и смертности от патологии печени, но и с сердечно-сосудистым риском.

Учитывая наличие положительных ассоциаций между САР и печеночными ферментами во всех группах пациентов с ХСН независимо от статуса углеводного обмена с одной стороны, и положительные ассоциации САР с HbA1c и плотностью печени у пациентов с НУО с другой стороны, определение уровня печеночных ферментов, а также проведение фибросканирования печени с определением САР у пациентов с НУО позволит выделить наиболее тяжелую группу пациентов с сочетанием стеатоза/фиброза и выраженными явлениями застоя.

В настоящее время ССЗ, СД 2 типа и ХБП рассматриваются в рамках единой концепции КРС, или континуума. ХБП, СД 2 типа и СН имеют

взаимосвязанные пути и разделяют несколько метаболических и сигнальных каскадов; наличие любого из этих трех состояний ухудшает два других. Связь между тремя данными состояниями носит непрерывный характер с общими факторами риска и механизмами прогрессирования. Существует множество различных механизмов, которые способствуют развитию СН у пациентов с заболеваниями почек. Многофакторные воспалительные, нейрогормональные, метаболические, пищевые и гемодинамические изменения, которые происходят при заболеваниях почек, также влияют на сердечно-сосудистую систему. Сердце и почки взаимодействуют сложным двунаправленным образом, влияя друг на друга таким образом, что снижение рСКФ ускоряет прогрессирование СН точно так же, как СН способствует снижению рСКФ [218]. Неясно, является ли один орган основной причиной дисфункции в другом органе, или же и сердце, и почки поражены подобными параллельными биологическими нарушениями. Пожилой возраст является одним из самых сильных факторов риска как заболеваний почек, так и СН. Мужчины также более склонны к развитию ХБП и СН. Модифицируемые факторы риска включают АГ, курение, ожирение и контроль гликемии при СД [39, 101, 175].

В программе Medicare установлено, что 30% пациентов с ХБП имели СН, в группе пациентов без ХБП – только 6% [214]. В исследовании ARIC, в котором приняли участие почти 15 000 человек среднего возраста, показано, что риск возникновения СН в три раза выше у лиц с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с лицами с рСКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [142]. Распространенность и частота встречаемости СН также увеличивается с увеличением тяжести ХБП. По данным исследования R.N. Foley, СН в 12-36 раз чаще встречается у пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с общей популяцией, а среди пациентов, находящихся на диализе, частота СН составляет 7% в год [100].

Диабетическая нефропатия развивается примерно у 40% людей с СД и остается ведущей причиной терминальной стадии заболевания почек во всем

мире [124, 215]. Гипергликемия вызывает гиперфильтрацию, предиктор прогрессирующего заболевания почек, и в дальнейшем морфологические изменения в почках, которые, в конечном итоге приводят к повреждению подоцитов и потере фильтрующей поверхности [96] и характеризуется более быстрым снижением функции почек, чем нефропатия, вызванная другими причинами [261].

Частота встречаемости нарушения функционального состояния почек (НФСП) высока у больных с ХСН и составляет 45-63,6%. НФСП представляет собой независимым неблагоприятным предиктором повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [7, 9, 24, 205]. Определение СКФ представляет собой ключевым повседневным методом оценки нарушения функции почек у больных с ХСН. Уменьшение СКФ всегда связано с плохим прогнозом у больных с ХСН. Сердечно-сосудистый риск резко увеличивается при СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. МАУ является ранним маркером повреждения почек и может присутствовать с уменьшением СКФ или быть изолированно. В ряде исследований пытались изучить взаимосвязь между рСКФ и альбуминурией для прогноза пациентов с СД. Было обнаружено сильное синергетическое взаимодействие между рСКФ и альбуминурией, в дополнение к независимой ассоциации этих параметров со смертностью и прогрессированием терминальной стадии почечной недостаточности [29]. В исследовании ADVANCE [180] выявлено, что высокая альбуминурия и низкая СКФ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Однако два основных клинических признака, определяющих диабетическую нефропатию, то есть снижение СКФ и альбуминурия, были выявлены только у 7,1 и 29,3% пациентов, соответственно [242]. Еще более важно, что у 62% больных со СКФ  $<60$  мл/мин не было сопутствующей альбуминурии [180]. Показано, что уменьшение рСКФ  $<60$  мл/мин было выявлено у 38% и 62% больных с микро- и макроальбуминурической диабетической нефропатией, соответственно [217]. По данным Medicare, уменьшение расчётной по СКФ<sub>MDRD</sub>  $<60$

мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечалось у 60,4% больных, которые были на стационарном лечении с диагнозом ХСН [170]. Частота встречаемости СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> среди больных, поступающих в стационары с ОДХСН, составляет 70% [95, 168, 169].

В рандомизированных многоцентровых исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь микро- и макроальбуминурии с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Прогностическое значение не зависело от уровней сывороточного креатинина, СКФ или коморбидных состояний, ухудшающих фильтрационную способность почек. По результатам исследования с оценкой степени гликемического контроля при СД 2 типа выявлено, что у больных, находящихся на гемодиализе с уровнем HbA<sub>1c</sub> >8% риск внезапной смерти был в два раза выше, чем у больных с уровнем HbA<sub>1c</sub> <6%. Кроме того, каждое повышение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% увеличивало риск сердечно-сосудистых событий и смертности на 8% за счет тенденции к повышению риска нарушений мозгового кровообращения и увеличению смертности от СН [83].

Частота НФСП в группе ХСН без НУО составила 41%, в группе ХСН с НУО – 68% – из них в группе ХСН с предиабетом 77% и ХСН с СД 2 типа 64%. При этом обращало на себя внимание, что частота сочетания СКФ<sub>СКD-EPI</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г у пациентов с ХСН и НУО была в 2 раза выше, чем в группе ХСН без НУО (p<0,001). Так в группе ХСН и предиабета частота сочетания составила 31% (p<0,05), в группе ХСН и СД 2 типа 33% (p<0,001), в группе ХСН без НУО – 15%.

Пациенты с НФСП независимо от наличия НУО характеризовались достоверно более низкими результатами Т6МХ и более высокими баллами по ШОКС, и клиническими параметрами застоя, такими как одышка и отеки нижних конечностей.

Пациенты с ХСН и НУО (предиабет и СД 2 типа) и НФСП помимо вышеуказанного имели более низкая ФВЛЖ, и более выраженные проявления застоя, как клинические (выше частота ортопноэ), так и лабораторно-

инструментальные (более высокие значения В-линий, и более низкие показателей БИВА (активное и реактивное сопротивление, и импеданс Z)).

В исследовании E.M. Voorsma и соавт. [46], показано, что у пациентов с впервые возникшей или прогрессирующей СН альбуминурия ассоциируется с клиническими признаками, циркулирующими биомаркерами и эхокардиографическими маркерами застойных явлений. В этом исследовании было показано, что у пациентов, которые имели исходно альбуминурию, наблюдалось больше признаков и симптомов системного застоя, по сравнению с пациентами без альбуминурии; а также была выявлена наиболее сильная связь показателя альбуминурии и NT-proBNP; причем она не зависела от СКФ и сохранялась во всех функциональных классах по NYHA. В этом же исследовании, другие маркеры застоя, например, периферические отеки также были ассоциированы с высокими показателями альбуминурии. В этом исследовании, полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СН степень альбуминурии в большей степени связана с тяжестью застойных явлений.

Во всех популяционных исследованиях наличие СД 2 типа было ассоциировано с увеличением смертности от всех причин у пациентов с СН. Аналогичным образом, все исследования влияния СД 2 типа на смертность у амбулаторных пациентов с СН выявили более высокий риск смертности, ассоциированный с СД 2 типа. Результаты клинических исследований несколько противоречивы в отношении риска смертности от всех причин и ССЗ, связанных с СД 2 типа у пациентов с СН, но в большинстве клинических исследований сообщалось о повышенном риске смерти у пациентов с сопутствующими СД 2 типа и СН

Было показано, что увеличение уровня HbA1c на 1% было связано с повышением ОР на 1,1 для сердечно-сосудистой смертности [107]. В другом исследовании была показана U-образная взаимосвязь HbA1c и смертности от всех причин [63].

По данным международного регистра REACH [55], в который было включено 45227 больных с установленным атеросклерозом или факторами риска его развития, СД в течение 4 лет наблюдения повышал риск госпитализации по причине СН на 33% (9,4 против 5,9% у больных без СД,  $p < 0,001$ ). Присутствие СН у больных с СД на момент включения в регистр имело независимую связь с повышением риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,45,  $p < 0,001$ ) и госпитализации по причине СН (ОР 4,72,  $p < 0,001$ ). Подобное увеличение риска отмечалось как у больных с установленным атеросклерозом, так и у пациентов с факторами риска его развития [55].

По данным Европейского регистра амбулаторных больных с СН, у 3440 (36,5%) был СД, имеющий независимое от других факторов увеличение общей смертности в течение года (ОР 1,28,  $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,28,  $p = 0,017$ ) и госпитализации по причине СН (ОР 1,37,  $p < 0,001$ ) [64].

Показатели сердечно-сосудистой смертности, с учётом смертности вследствие прогрессирования СН, примерно на 50-90% выше среди больных с СН и СД независимо от фенотипа СН [145, 158, 172, 267]. По результатам некоторых исследований выявлено, что присутствие предиабета и недиагностированного СД у больных с СН связано с более повышенным риском смерти и неблагоприятных клинических исходов [146, 172, 249]. Также у больных с прогрессированием СНсФВ впервые выявленный предиабет был независимо связан с более повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности при долгосрочном наблюдении [187]. По данным исследования PARADIGM-HF больные с предиабетом имели высокий риск смерти [147]. У больных с недиагностированным СД 2 типа также отмечался более повышенный риск смертности по сравнению с больными без СД 2 типа, но с более низким риском по сравнению с больными с ранее известным СД типа. По результатам исследования SHARM предиабет и недиагностированный СД 2 типа были ассоциированы с более повышенными показателями госпитализации по причине СН, ССЗ и смертности от всех причин, в отличие



от больных без СД 2 типа [146]. При ОСН присутствие СД связано с повышением риска внутрибольничной смертности [237] однолетней общей смертности [60] и повторной госпитализации по поводу СН в течение первого года наблюдения [237].

В нашем исследовании была изучена частота неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) у 280 пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО в течение года наблюдения. Выявлено 56 событий, из них – 26 случаев смерти, 30 – повторных госпитализаций. Частота неблагоприятных событий в группах ХСН без НУО составила 15%, ХСН и предиабет – 15%, у пациентов ХСН и СД 12 типа – 27%.

Пациенты с событиями характеризовались достоверно более низкими значениями СКФ и более высокими показателями мочевой кислоты независимо от степени НУО. В группе пациентов с ХСН без НУО и событиями значение глюкозы было также достоверно выше. У пациентов с ХСН и СД 2 типа наблюдались более высокие значения ОТ и ИМТ, ШОКС, количество В-линий при УЗИ легких, более низкие результаты Т6МХ, показателей БИВА – активного и реактивного сопротивления и импеданса  $Z$ , то есть у них наблюдались более выраженные проявления МС и застойных явлений.

Для определения показателей, которые имеют независимую прогностическую значимость в отношении риска суммарных неблагоприятных событий (смерть + повторная госпитализация) у пациентов с ХСН в зависимости от степени НУО, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Выявлено, что наличие сочетания СКФ<sub>СКД-EP1</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр  $\geq 30$  мг/г и наличие НУО имеют независимую прогностическую значимость в отношении риска суммарной конечной точки. Это согласуется с исследованием К. Nochioka и соавт. [181], в котором выявлено что у пациентов с СН наличие НУО, таких как НТГ является неблагоприятным прогностическим фактором только в том случае, если сочетается с наличием альбуминурии у пациента. Но в этом исследовании не было отмечено никакой связи между имеющимся НТГ и

долгосрочным прогнозом у пациентов с СН. В этом же исследовании впервые выявленная альбуминурия была ассоциирована с худшим прогнозом у пациентов с СН, не только при наличии ранних НУО, но и у пациентов с нормальным углеводным обменом. Кроме того, в их исследовании после корректировки сопутствующих факторов наблюдалось увеличение риска неблагоприятных событий у пациентов с СН и НТГ при наличии альбуминурии на 125% в сравнении с пациентами с нормальным углеводным обменом. В нашем исследовании при построении кривых Каплана-Мейера кумулятивной вероятности наступления конечной точки (смерть + повторная госпитализация) через 365 дней наблюдения у пациентов с ХСН в зависимости от НФСП ( $\text{СКФ}_{\text{СКD-EPI}} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  и  $\text{А/Кр} \geq 30 \text{ мг/г}$ ) отмечено значимое увеличение риска общей смертности и повторной госпитализации во всех группах – СД 2 типа, предиабета и без НУО. Причем риск у пациентов с ХСН с НУО наибольший, пациенты с ХСН без НУО с наличием НФСП имеют сопоставимый риск с пациентами с ХСН и СД 2 типа без НФСП. Пациенты с ХСН без НУО, а также пациенты с ХСН с предиабетом, которые без НФСП имеют наименьший риск общей смертности и повторной госпитализации в течение 365 дней.

В нашей работе не выявлено достоверных различий по риску наступления конечной точки в группах ХСН в зависимости от НУО через 30 дней наблюдения. Не было выявлено достоверных различий в показателях конечной точки между группами ХСН без НУО и ХСН с предиабетом через 365 дней наблюдения. Это согласуется с результатами, полученными в исследовании PARAGON-HF, в котором участвовали 4796 пациентов с СНсФВ: риск общей и сердечно-сосудистой смертности был достоверно выше у пациентов с СД 2 типа, но не отличался между пациентами с предиабетом и нормальным уровнем HbA1c. Возможно, связь между повышенным уровнем глюкозы и смертностью обусловлена не только степенью, но и продолжительностью гипергликемии. А также в исследовании PARAGON-HF наблюдалась более высокая частота как первых, так и повторных госпитализаций с СН у

пациентов с предиабетом (по сравнению с пациентами с нормальным уровнем HbA1c), однако риск госпитализации при предиабете был не так велик, как у пациентов с СД 2 типа (по сравнению с пациентами с нормальным уровнем HbA1c). Риск ухудшения функции почек в данном исследовании был повышен только у пациентов с СД 2 типа, и не увеличивался в группе предиабета. В исследовании GISSI-HF предиабет не был независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с СН [65].

Таким образом, определение гликемического профиля (глюкоза, HbA1c), А/Кр и расчет СКФ у пациентов, госпитализированных с ХСН, имеет прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Частота НУО у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, составляет 57,5%, при этом предиабет встречается в 17,1%, СД 2 типа – в 40,4% случаев. Выявлена достоверно более высокая частота остаточного (61%), и более низкая частота субклинического застоя (10%) у пациентов с ОДХСН и СД 2 типа, в сравнении с пациентами с ОДХСН без НУО (39% остаточный, 27% субклинический застой) и предиабетом (40% остаточный, 25% субклинический застой), соответственно. Не выявлено достоверных различий по частоте достижения эуволемии при выписке в зависимости от НУО.

2. У пациентов с ОДХСН и НУО в отличие от пациентов с ОДХСН без НУО выявлена высокая частота стеатоза по значению САР (69% против 42%,  $p < 0,001$ ), фиброза (80% против 64%,  $p < 0,001$ ) и их сочетания (59% против 30%,  $p < 0,001$ ), а также СПС (87% против 61%,  $p < 0,001$ ). У пациентов с ОДХСН и НУО в отличие от пациентов с ОДХСН без НУО преобладал смешанный вариант СПС (60% против 37%,  $p < 0,001$ , соответственно). Частота изолированного гепатоцеллюлярного варианта СПС была одинакова в группах с НУО и без НУО. Группа пациентов с ОДХСН с НУО и сочетанием стеатоза/фиброза характеризуется наиболее тяжелыми клиническими и лабораторно-инструментальными проявлениями застоя, более низкими значениями ФВЛЖ, более выраженными НФСП и печени, а также более выраженными нарушениями липидного обмена по сравнению со всеми остальными группами.

3. Частота НФСП в группе ОДХСН без НУО составила 41%, в группе ОДХСН с НУО – 68% (в группе ОДХСН с предиабетом 77%, ОДХСН с СД 2 типа 64%). При этом частота сочетания  $СКФ_{СКД-EP1} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр  $\geq 30$  мг/г у пациентов с ОДХСН и НУО была в 2 раза выше, чем в группе ОДХСН без НУО ( $p < 0,001$ ). В группе ОДХСН с предиабетом частота сочетания составила 31% ( $p < 0,05$ ), в группе ОДХСН с СД 2 типа – 33% ( $p < 0,001$ ), в группе ОДХСН без НУО – 15%.

4. Частота неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации по поводу СН) в группах ОДХСН без НУО составила 15%, ОДХСН с предиабетом – 15%, ОДХСН с СД 2 типа – 27%. Не выявлено достоверных различий по риску наступления конечной точки в группах ОДХСН в зависимости от степени НУО через 30 дней наблюдения. Наличие НУО и сочетания СКФ<sub>СКD-EPI</sub> <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и А/Кр ≥30 мг/г имеют независимую прогностическую ценность в отношении риска суммарных неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у пациентов с ОДХСН.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОДХСН и НУО для оценки застойных явлений при выписке необходимо рекомендовать клиническую и лабораторно-инструментальную оценку застоя. Однако у пациентов с ОДХСН и предиабетом предпочтительно сделать акцент на лабораторно-инструментальной оценке застоя, а пациентам с ОДХСН и СД 2 типа на клинической и лабораторно-инструментальной оценке застоя.

2. У пациентов с ОДХСН и НУО определение уровня печеночных ферментов, а также проведение фибросканирования печени и определение САР позволит выделить наиболее тяжелую группу пациентов с сочетанием стеатоза/фиброза и выраженными явлениями застоя.

3. Определение гликемического профиля (глюкоза, HbA1c), А/Кр и расчет СКФ у пациентов, госпитализированных с ОДХСН, имеет прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ADA – Американская ассоциация диабета
- BNP – мозговой натрийуретический пептид
- CAP – контролируемый параметр ослабления
- CCS – шкала клинической оценки застоя
- ESC – Европейское общества кардиологов
- FLI – индекс жировой болезни печени
- HbA1c – гликированный гемоглобин
- HFA – Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности
- HSI – индекс стеатоза печени
- IDF – Международная диабетическая федерация
- IQR – межквартильный размах
- M – среднее арифметическое значение
- Me – медиана
- NFS – расчетный индекс фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени
- NT-proBNP – N-концевой про-натрийуретический пептид В-типа
- NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
- R – активное сопротивление
- SD – стандартное отклонение среднего значения
- TGF $\beta$  – фактор роста бета
- TyG индекс – индекс инсулинорезистентности триглицериды/глюкоза
- Xc – реактивное сопротивление
- Z – электрический импеданс
- A/Kp – альбумин-креатининовое соотношение
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМКР – антагонистами минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина

АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АТФ – аденозинтрифосфат  
БА – бронхиальная астма  
БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы  
БИВА – биоимпедансный векторный анализ  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
ВАК – Высшая аттестационная комиссия  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  
ГКБ – Городская клиническая больница  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
дБ/м – децибел на метр  
ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы  
ДИ – доверительный интервал  
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
кГц – килогерц  
кПа – килопаскаль  
КРС – кардио-рено-метаболический синдром  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности



ЛПОНП – липопротеидов очень низкой плотности  
МАЗБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени  
МАУ – микроальбуминурия  
МС – метаболический синдром  
Н/К – нижние конечности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НГН – нарушение гликемии натощак  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
НУО – нарушение(я) углеводного обмена  
НФСП – нарушение функционального состояния почек  
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности  
ОКС – острый коронарный синдром  
Ом – единица измерения электрического сопротивления и электрического импеданса  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – относительный риск  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
РУДН – Российский университет дружбы народов  
РФ – Российская Федерация  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СД 1 типа – сахарный диабет первого типа  
СД 2 типа – сахарный диабет второго типа  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

- СКФ<sub>СКD-EPI</sub> – скорость клубочковой фильтрации по формуле сотрудничества в области эпидемиологии хронической болезни почек
- СКФ<sub>MDRD</sub> – скорость клубочковой фильтрации по формуле модификации диеты при почечной патологии
- СН – сердечная недостаточность
- СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
- СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
- СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
- СПС – сердечно-печеночный(е) синдром(ы)
- ССЗ – сердечно-сосудистое(ые) заболевание(я)
- США – Соединённые Штаты Америки
- Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
- ТГ – триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФГАОУ ВО – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
- ФК – функциональный класс
- ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШОКС – шкала оценки клинического состояния
- ЩФ – Щелочная фосфатаза
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Галимова, С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). / С. Ф. Галимова // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. – 2012. – № 22 (3). – С. 38-48.
2. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, и др. // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1S). – С. 1-121.
3. Драпкина, О. М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Терапевтический Архив. – 2016. – № 88 (2). – С. 64-70.
4. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2014. – № 24 (4). – С. 32-38.
5. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. / В. Т. Ивашкин – М.: М-Вести. – 2005. – 205 с.
6. Ивашкин, В. Т. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. – 2010. – № 20 (1). – С. 4-13.
7. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, М. А. Ефремовцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (2). – С. 138-146.
8. Маммаев, С. Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите. / С. Н. Маммаев, Н. В. Багомедова, П. О. Богомоллов, и др. // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. – 2007. – № 17 (4). – С. 30-5.
9. Медведева, Е. А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. / Е.

А. Медведева, Н. В. Шиляева, Э. Н. Исхаков, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 136-141.

10. Моисеев, В. С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 112 (8). – С. 7-37.

11. Николаев, Д. В., Биоимпедансный анализ состава тела. / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, и др. – М.: Наука. – 2009. – 392 с.

12. Петунина, Н. А. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. / Н. А. Петунина, И. В. Трухин, Л. В. Трухина, и др. // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (1). – С. 79-87.

13. Резник, Е. В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. / Е. В. Резник // Lamber. – 2011. – 188 с.

14. Резник, Е. В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, В. М. Гущина // Нефрология и диализ. – 2010. – № 12 (1). – С. 13-24.

15. Стаценко, М. Е. Особенности морфологии печени при неалкогольной ее болезни в зависимости от степени нарушений углеводного и липидного обмена у больных ИБС и сердечной недостаточностью. / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 138 (2). – С. 38-44.

16. Стаценко, М. Е. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (5). – С. 103-109.

17. Сторожаков, Г. И. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. / Г. И. Сторожаков, О. А. Эттингер // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 1. – С. 28-32.

18. Стронгин, Л. Г. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. / Л. Г. Стронгин, И. Г. Починка, Д. Я. Алейник, и др. // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 14-18.
19. Шестакова, М. В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. / М. В. Шестакова, И. Е. Чазова, Е. А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2016. – № 19 (1). – С. 24-29.
20. Adams, K. F. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). / K. F. Adams, G. C. Fonarow, C.L. Emerman, et al. // Am Heart J. – 2005. – Vol. 149 (2). – P. 209-16.
21. Adams, L. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. / L. A. Adams, J. A. Talwalkar // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40 (3 Suppl. 1). – P. 34-38.
22. Adams, L. A. Nonalcoholic fatty liver disease. / L. A. Adams, K. D. Lindor // Ann Epidemiol. – 2007. – Vol. 17. – P. 863-869.
23. Aguilar, D. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. / D. Aguilar, A. Deswal, K. Ramasubbu, et al. // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 373-377.
24. Ahmed, A. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. / A. Ahmed, M. W. Rich, P. W. Sanders, et al. // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 393-8.
25. Ahmed, A. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary Digitalis Investigation Group trial. / A. Ahmed, M. W. Rich, J. L. Fleg, et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 397-403.

26. Alicic, R. Z. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. / R. Z. Alicic, M. T. Rooney, K. R. Tuttle // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 12 (12). – P. 2032-2045.
27. Allen, L. A. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. / L. A. Allen, G. M. Felker, S. Pocock, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 170-177.
28. Amato, L. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. / L. Amato, G. Paolisso, F. Cacciatore, et al. // *The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Diabetes Metab.* – 1997. – Vol. 23. – P. 213-218.
29. Amin, A. P. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). / A. P. Amin, A. T. Whaley-Connell, S. Li, et al. // *Am J Kidney Dis*. – 2013. – Vol. 61 (4). – P. S12-23.
30. Andersson, C. Long-term impact of diabetes in patients hospitalized with ischemic and non-ischemic heart failure. / C. Andersson, P. Weeke, R. Pecini, et al. // *Scand Cardiovasc J*. – 2010. – Vol. 44. – P. 37-44.
31. Angulo, P. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. / P. Angulo, D. E. Kleiner, S. Dam-Larsen, et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 389-97.e10.
32. Anstee, Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. / Q. M. Anstee, G. Targher, C. P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 10. – P. 330-344.
33. Arnold, S. V. Management of patients with diabetes and heart failure with reduced ejection fraction: an international comparison. / S. V. Arnold, J. Yap, C. S. P. Lam, et al. // *Diabetes Obes Metab*. – 2019. – Vol. 21. – P. 261-266.

34. Avery, C. L. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. / C. L. Avery, L. R. Loehr, C. Baggett, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1640-1646.
35. Balkau, B. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. / B. Balkau, C. Lange, S. Vol, et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 56.
36. Ballestri, S. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (7). – P. 1724-45.
37. Ballestri, S. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli, et al. // *Liver International.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1242-1252.
38. Banks, A. Z. Response to exercise training and outcomes in patients with heart failure and diabetes mellitus: insights from the HF-ACTION trial. / A. Z. Banks, R. J. Mentz, A. Stebbins, et al. // *J Card Fail.* – 2016. – Vol. 22. – P. 485-491.
39. Bansal, N. Different components of blood pressure are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease versus heart failure in advanced chronic kidney disease. / N. Bansal, C. E. McCulloch, F. Lin, et al. // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90. – P. 1348-1356.
40. Barzegar, N. The impact of triglycerideglucose index on incident cardiovascular events during 16 years of follow-up: Tehran lipid and glucose study. / N. Barzegar, M. Tohidi, M. Hasheminia, et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 155.
41. Bedogni, G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masuttiet, et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42 (1). – P. 44-52.

42. Bellentani, S. Liver and heart: A new link? – ALT Predicts Heart Disease. / S. Bellentani, G. Bedogni, C. Tiribelli // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49. – P. 300-302.
43. Bibbins-Domingo, K. Predictors of heart failure among women with coronary disease. / K. Bibbins-Domingo, F. Lin, E. Vittinghoff, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1424-1430.
44. Blomstrand, P. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. / P. Blomstrand, M. Engvall, K. Festin, et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – P. 1000-1007.
45. Bobbio, M. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. / M. Bobbio, S. Ferrua, C. Opasich, et al. // *J Card Fail*. – 2003. – Vol. 9. – P. 192-20.
46. Boorsma, E. M. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure. / E. M. Boorsma, J. M. ter Maaten, K. Damman, et al. // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44 (5). – P. 368-380.
47. Boudina, S. Diabetic cardiomyopathy revisited. / S. Boudina, E. D. Abel // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213-3123.
48. Boyer, J. K. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. / J. K. Boyer, S. Thanigaraj, K. B. Schechtman, et al. // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 93. – P. 870-875.
49. Brophy, J. M. multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. / J. M. Brophy, G. R. Dagenais, F. McSherry, et al. // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 116. – P. 300-304.
50. Bruch, C. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure-impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. / C. Bruch, M. Rothenburge, M. Gotzman, et al. // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol. 118 (3). – P. 375-380.



51. Brunt, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. / E. M. Brunt // *Semin Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24. – P. 3-20.
52. Butler, M. J. Aldosterone induces albuminuria via matrix metalloproteinase-dependent damage of the endothelial glycocalyx. / M. J. Butler, R. Ramnath, H. Kadoya, et al. // *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 95. – P. 94-107.
53. Calori, G. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. / G. Calori, G. Lattuada, F. Ragogna, et al. // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 145-152.
54. Carrasco-Sanchez, F. J. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: findings from the RICA registry. / F. J. Carrasco-Sanchez, R. Gomez-Huelgas, F. Formiga, et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 104. – P. 410-419.
55. Cavender, M. A. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. / M. A. Cavender, P. G. Steg, S. C. Jr Smith, et al. // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 923-931.
56. Chalasani, N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, et al. // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – P. 328-357.
57. Chon, Y. E. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Measured by Controlled Attenuation Parameter. / Y. E. Chon, K. J. Kim, K. S. Jung, et al. // *Yonsei Med J.* – 2016. – Vol. 57 (4). – P. 885-892.
58. Cleland, J. G. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. / J. G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus, et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2338-2345.
59. Coué, M. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes. / M. Coué, P. M. Badin, I. K. Vila, et al. // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64. – P. 4033-4045.

60. Crespo-Leiro, M. G. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. / M. G. Crespo-Leiro, S. D. Anker, A. P. Maggioni, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 613-625.

61. Croft, J. B. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. / J. B. Croft, W. H. Giles, R. A. Pollard, et al. // *Arch Intern Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 505-510.

62. Cubbon, R. M. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. / R. M. Cubbon, B. Adams, A. Rajwani, et al. // *Diabetes Vasc Dis Res.* – 2013. – Vol. 10. – P. 330-336.

63. Das, S. R. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. / S. R. Das, M. H. Drazner, C. W. Yancy, et al. // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 883-888.

64. Dauriz, M. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. / M. Dauriz, G. Targher, C. Laroche, et al. // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 671-678.

65. Dauriz, M. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. / M. Dauriz, G. Targher, P. L. Temporelli, et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. e005156.

66. Dauriz, M. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. / M. Dauriz, A. Mantovani, S. Bonapace, et al. // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 1597-1605.

67. Davies, M. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population

based study. / M. Davies, F. Hobbs, R. Davis, et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 439-444.

68. de Boer, R. A. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients  $\geq 70$  years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). / R. A. de Boer, W. Doehner, I. C. van der Horst, et al. // *Am J Cardiol*. – 2010. – Vol. 106. – P. 78-86.e1.

69. De Groote, P. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. P. De Groote, N. Lamblin, F. Mouquet, et al. // *Eur Heart J*. – 2004. – Vol. 25. – P. 656-662.

70. de Lédighen, V. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. / V. de Lédighen, J. Vergniol, M. Capdepon, et al. // *J Hepatol*. – 2014. – Vol. 60. – P. 1026-1031.

71. de Silva, R. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. / R. de Silva, N. P. Nikitin, K. K. Witte, et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27 (5). – P. 569-581.

72. Dedov, I. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). / I. Dedov, M. Shestakova, G. Galstyan, et al. // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2016. – Vol. 115. – P. 90-95.

73. Deedwania, P. C. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. / P. C. Deedwania, T. D. Giles, M. Klibaner, et al. // *Am Heart J*. – 2005. – Vol. 149. – P. 159-167.

74. Demant, M. N. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. / M. N. Demant, G. H. Gislason, L. Køber, et al. // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 1595-1600.

75. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. / Digitalis Investigation Group // *N Engl J Med*. – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.

76. Ding, X. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. / X. Ding, X. Wang, J. Wu, et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – P. 76.

77. Dobre, D. Albuminuria in heart failure: what do we really know? / D. Dobre, S. Nimade, D. de Zeeuw // *Curr Opin Cardiol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 148-154.

78. Doehner, W. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. / W. Doehner, M. Frenneaux, S. D. Anker // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1388-1400.

79. Dogan, S. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / S. Dogan, M. Celikbilek, Y. K. Yilmaz, et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 298-304.

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

81. Doty, J. M. Effect of increased renal venous pressure on renal function. / J. M. Doty, B. H. Saggi, H. J. Sugerman, et al. // *J Trauma.* – 1999. – Vol. 47. – P. 1000-1003.

82. Doty, J. M. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. / J. M. Doty, B. H. Saggi, C. R. Blocher, et al. // *J Trauma.* – 2000. – Vol. 48. – P. 874-877.

83. Drechsler, C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. / C. Drechsler, V. Krane, E. Ritz, et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 2421-2428.

84. Dries, D. L. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. / D. L. Dries, N. K. Sweitzer, M. H. Drazner, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 421-428.

85. Dulai, P. S., Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. / P. S. Dulai, S. Singh, J. Patel, et al. // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65. – P. 1557-1565.

86. EASL-EASD-EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *EASL-EASD-EASO // Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1121-1140.

87. EASL-EASD-EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. / *EASL-EASD-EASO // J Hepatol*. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.

88. Egstrup, M. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. / M. Egstrup, C. N. Kistorp, M. Schou, et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 14. – P. 349-357.

89. Ekstedt, M. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. / M. Ekstedt, H. Hagström, P. Nasr, et al. // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61. – P. 1547-1554.

90. Ekstedt, M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. / M. Ekstedt, L. E. Franzén, U. L. Mathiesen, et al. // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 865-873.

91. Ekstedt, M. Survival and causes of death in patients with elevated liver enzymes associated with non-alcoholic fatty liver disease. / M. Ekstedt, L. E. Franzen, U. L. Mathiesen, et al. // *J. Hepatol*. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 2). – P. 40-41.

92. Elder, D. H. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. / D. H. Elder, J. S. Singh, D. Levin, et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – Vol. 18. – P. 94-102.

93. Eshaghian, S. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. / S. Eshaghian, T. B. Horwich, G. C. Fonarow // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 151. – P. 91.

94. Eslam, M. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George, et al. // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – P. 1999-2014.e1.

95. Ezekowitz, J. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. / J. Ezekowitz, F. A. McAlister, K. H. Humphries, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44 (8). – P. 1587-1592.
96. Fakhruddin, S. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury. / S. Fakhruddin, W. Alanazi, K. E. Jackson // *Journal of Diabetes Research.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8379327.
97. Falcao-Pires, I. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. / I. Falcao-Pires, N. Hamdani, A. Borbely, et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1151-1159.
98. Fang, Z. Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. / Z. Y. Fang, J. B. Prins, T. H. Marwick // *Endocr Rev.* – 2004. – Vol. 25 (4). – P. 543-567.
99. Fernandez-Berges, D. Clinical characteristics and mortality of heart failure. INCAex study. / D. Fernandez-Berges, L. Consuegra-Sanchez, F. J. Felix-Redondo, et al. // *Rev Clin Esp (Barc).* – 2013. – Vol. 213. – P. 16-24.
100. Foley, R. N. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. / R. N. Foley // *Semin Dial.* – 2003. – Vol. 16. – P. 111-117.
101. Foley, R. N. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States renal data system Wave 2 study. / R. N. Foley, C. A. Herzog, A. J. Collins // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1462-1467.
102. Fonarow, G. C. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. / G. C. Fonarow, K. F. Adams, W.T. Abraham, et al. // *Jama.* – 2005. – Vol. 293 (5). – P. 572-578.
103. Friis-Liby, I. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. / I. Friis-Liby, F. Aldenborg, P. Jerlstad, et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 864-869.

104. From, A. M. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. / A. M. From, C. L. Leibson, F. Bursi, et al. // *Am J Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 591-599.

105. From, A. M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. / A. M. From, C. G. Scott, H. H. Chen // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 300-305.

106. Gao, H. Angiotensin II promotes podocyte injury by activating Arf6-Erk1/2-Nox4 signaling pathway. / H. Gao, Q. Hu, H. Xie, et al. // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – P. e0229747.

107. Gerstein, H. C. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. / H. C. Gerstein, K. Swedberg, J. Carlsson, et al. // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1699-1704.

108. Giallourakis, C. C. The liver in heart failure. / C. C. Giallourakis, P. M. Rosenberg, L. S. Friedman // *Clin Liver Dis.* – 2002. Vol. 6 (4). – P. 947-967.

109. Ginès, P. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. / P. Ginès, I. Graupera, F. Lammert, et al. // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 1. – P. 256-260.

110. Girerd, N. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. / N. Girerd, M. Seronde, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 3 (1). – P. 273-85.

111. Goode, K. M. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. / K. M. Goode, J. John, A. S. Rigby, et al. // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 917-923.

112. Greenberg, B. H. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure

(OPTIMIZE-HF). / B. H. Greenberg, W. T. Abraham, N. M. Albert, et al. // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 277.e1–8.

113. Gu, K. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. / K. Gu, C. C. Cowie, M. I. Harris // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1138-1145.

114. Guerrero-Romero, F. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. / F. Guerrero-Romero, L. E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 3347-3351.

115. Gustafsson, I. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. / I. Gustafsson, B. Brendorp, M. Seibaek, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 771-777.

116. Hampton, J. R. PRIME II (Second Prospective Randomized Study of Ibupamine on Mortality and Efficacy): another disappointment in heart failure therapy. / J. R. Hampton // *Eur Heart J.* – 1997. – Vol. 18 (10). – P. 1519-1520.

117. Harris, R. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. / R. Harris, D. J. Harman, T. R. Card, et al. // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 288-297.

118. Heerspink, H. J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. / H. J. Heerspink, B. A. Perkins, D. H. Fitchett, et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134. – P. 752-772.

119. Heywood, J. T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. / J.T. Heywood // *Heart Fail Rev.* – 2004. – Vol. 9 (3). – P. 195-201.

120. Hillege, H. L. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. / H. L. Hillege, A. R. Girbes, P. J. De Kam, et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 11. – P. 203-210.



121. Hillege, H. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. / H. Hillege, W. Van Gilst, D. de Zeeuw, et al. // *Heart Fail Monit.* – 2002. – Vol. 2 (3). – P. 78-84.
122. Huang, R. Triglyceride–glucose index in the development of heart failure and left ventricular dysfunction: analysis of the ARIC study. / R. Huang, Y. Lin, X. Ye, et al. // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2022. – Vol. 29 (11). – P. 1531-1541.
123. Ingle, L. Diabetes lowers six-minute walk test performance in heart failure. / L. Ingle, P. Reddy, A. L. Clark, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1909-1910.
124. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th edition ed. Brussels, Belgium. / International Diabetes Federation. – 2017.
125. Iruzubieta, P. Diagnosis and characterization of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Liver research and clinical management.* / P. Iruzubieta, M. González, J. Cabezas, et al. // London, UK: InTech. – 2018. – DOI: 10.5772/intechopen.72668.
126. Jackson, C. E. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. / C. E. Jackson, S. D. Solomon, H. C. Gerstein, et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 543-550.
127. Januzzi, J. L. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. / J. L. Januzzi, R. van Kimmenade, J. Lainchbury, et al. // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 330-337.
128. Jimba, S. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. / S. Jimba, T. Nakagami, M. Takahashi, et al. // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22. – P. 1141-1145.
129. Jones, C. A. Prediction of individual probabilities of livebirth and multiple birth events following in vitro fertilization (IVF): a new outcomes counselling tool for IVF providers and patients using HFEA metrics. / C. A. Jones, A. L. Christensen, H. Salihu, et al. // *J Exp Clin Assist Reprod.* – 2011. – Vol. 8. – P. 3.

130. Kamalesh, M. Decreased survival in diabetic patients with heart failure due to systolic dysfunction. / M. Kamalesh, U. Subramanian, S. Sawada, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8. – P. 404-408.

131. Kamalesh, M. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. / M. Kamalesh, T. J. Cleophas // *J Card Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 305-309.

132. Kannel, W. B. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. / W. B. Kannel, D.L. McGee // *Diabetes Care.* – 1979. – Vol. 2. – P. 120-126.

133. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *Am J Cardiol.* – 1974. – Vol. 34. – P. 29-34.

134. Kanwar, P. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. / P. Kanwar, J. E. Nelson, K. Yates, et al. // *BMJ Open Gastro.* – 2016. – Vol. 3. – P. 1-9.

135. Kapoor, J. R. Diabetes, quality of care, and in-hospital outcomes in patients hospitalized with heart failure. / J. R. Kapoor, G. C. Fonarow, X. Zhao, et al. // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 162. 480-6.e3.

136. Karlas, T. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. / T. Karlas, D. Petroff, M. Sasso, et al. // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66 (5). – P. 1022-1030.

137. Katz, D. H. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. / D. H. Katz, J. A. Burns, F. G. Aguilar, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2. – P. 586-596.

138. Kim, D. Association between noninvasive fibro-sis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. / D. Kim, W. R. Kim, H. J. Kim, et al. // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57 (Issue 4). – P. 1357-1365.

139. Kistorp, C. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. / C. Kistorp, S. Galatius, F. Gustafsson, et al. // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 281-287.

140. Komici, K. Predisposing factors to heart failure in diabetic nephropathy: a look at the sympathetic nervous system hyperactivity. / K. Komici, G. D. Femminella, C. de Lucia, et al. // *Aging Clinical and Experimental Research.* – 2019. – Vol. 31 (3). – P. 321-330.

141. Konstam, M. A. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. / M. A. Konstam, M. Gheorghide, J. C. Jr Burnett, et al. // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1319-1331.

142. Kottgen, A. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. / A. Kottgen, S. D. Russell, L. R. Loehr, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1307-1315.

143. Kovacova, Z. Adipose tissue natriuretic peptide receptor expression is related to insulin sensitivity in obesity and diabetes. / Z. Kovacova, W. G. Tharp, D. Liu, et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2016. – Vol. 24. – P. 820-828.

144. Koyama, S. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. / S. Koyama, Y. Sato, Y. Tanada, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 227-232.

145. Kristensen, S. L. 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). / S. L. Kristensen, U. M. Mogensen, P. S. Jhund, et al. // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 724-735.

146. Kristensen, S. L. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. / S. L. Kristensen, P. S. Jhund, M. M. Lee, et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31. – P. 545-549.

147. Kristensen, S. L. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison

of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial. / S. L. Kristensen, D. Preiss, P. S. Jhund, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – P. e002560.

148. Lee, S. B. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. / S. B. Lee, C. W. Ahn, B. K. Lee, et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17. – P. 41.

149. Lee, W. L. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. / W. L. Lee, A. M. Cheung, D. Cape, et al. // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 962-968.

150. Li, M. Positive association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in hypertensive patients: the China H-type hypertension registry study. / M. Li, A. Zhan, X. Huang, et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 139.

151. Lim, A. Diabetic nephropathy – complications and treatment. / A. Lim // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* – 2014. – Vol. 7. – P. 361-381.

152. Liu, J. E. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. / J. E. Liu, V. Palmieri, M. J. Roman, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1943-1949.

153. Lonardo, A. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. / A. Lonardo, S. Ballestri, G. Marchesini, et al. // *Digestive and Liver Disease.* – 2015. – Vol. 47 (3). – P. 181-190.

154. Lukaski, H. C. Classification of Hydration in Clinical Conditions: Indirect and Direct Approaches Using Bioimpedance. / H. C. Lukaski, N. V. Diaz, A. Talluri, et al. // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 809.

155. Lundbaek, K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. / K. Lundbaek // *Lancet.* – 1954. – Vol. 266. – P. 377-379.

156. MacDonald, M. R. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, N. M. Hawkins, et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1224-1240.

157. MacDonald, M. R. Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland. / M. R. MacDonald, P. S. Jhund, M. C. Petrie, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 234-241.

158. MacDonald, M. R. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, F. Varyani, et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1377-1385.

159. Machado, M. V. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. / M. V. Machado, H. Cortez-Pinto // A critical appraisal. *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1007-1019.

160. Madsen, B. K. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. / B. K. Madsen, N. Keller, E. Christiansen, et al. // *J Card Fail.* – 1995. – Vol. 1 (3). – P. 207-216.

161. Mai, L. Association between prediabetes and adverse outcomes in heart failure. / L. Mai, W. Wen, M. Qiu, et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2021. – Vol. 23. – P. 2476-2483.

162. Marchesini, G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi, et al. // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1844-1850.

163. Martens, R. J. H. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. / R. J. H. Martens, A. J. H. M. Houben, J. P. Kooman, et al. // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1178-1187.

164. Massie, B. M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray, et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2456-2467.

165. Masson, S. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. / S. Masson, R. Latini, V. Milani, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 65-72.

166. Matsue, Y. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. / Y. Matsue, M. Suzuki, R. Nakamura, et al. // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75. – P. 2833-2839.

167. Matsushita, K. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. / K. Matsushita, S. Blecker, A. Pazin-Filho, et al. // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59 (8). – P. 2020-2026.

168. McAlister, F. A. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. / F. A. McAlister, J. Ezekowitz, M. Tonelli, et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109 (8). – P. 1004-1009.

169. McClellan, W. M. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. / W. M. McClellan, W. D. Flanders, R. D. Langston, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13 (7). – P. 1928-36.

170. McClellan, W. M. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. / W. M. McClellan, R. D. Langston, R. Presley // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (7). – P. 1912-1919.

171. McKelvie, R. S. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. / R. S. McKelvie, S. Yusuf, D. Pericak, et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1056-1064.

172. McMurray, J. J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai, et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993-1004.

173. McMurray, J. J. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment. / J. J. McMurray // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68 (4). – P. 1419-1426.

174. McMurray, J. J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. / J. J. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg, et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767-771.

175. Merlin, C. T. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. / C. T. Merlin // *Current Cardiology Reviews.* – 2016. – Vol. 12. – P. 249-255.

176. Mogelvang, R. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. / R. Mogelvang, P. Sogaard, S. A. Pedersen, et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2679-2685.

177. Mosterd, A. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. / A. Mosterd, B. Cost, A. W. Hoes, et al. // *Eur Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1318-1327.

178. Nichols, G. A. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. / G. A. Nichols, T. A. Hillier, J. R. Erbey, et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24 (9). – P. 1614-1619.

179. Nielsen, R. Heart failure patients with prediabetes and newly diagnosed diabetes display abnormalities in myocardial metabolism. / R. Nielsen, A. Jorsal, P. Iversen, et al. // *J Nucl Cardiol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 169-176.

180. Ninomiya, T. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. / T. Ninomiya, V. Perkovic, B. E. de Galan, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1813-1821.

181. Nochioka, K. Impaired glucose tolerance and albuminuria in patients with chronic heart failure: a subanalysis of the SUPPORT trial. / K. Nochioka, Y. Sakata, M. Miura, et al. // *ESC Heart Failure.* – 2019. – Vol. 6. – P. 1252-1261.

182. O'Connor, C. M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate

Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). / C. M. O'Connor, W. T. Abraham, N. M. Albert, et al. // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 662-673.

183. Packer, M. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. / M. Packer, C. O'Connor, J. J. V. McMurray, et al. // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1956-1964.

184. Parissis, J. T. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. / J. T. Parissis, P. Rafouli-Stergiou, A. Mebazaa, et al. // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 157. – P. 108-113.

185. Park, K. Elevated TyG index predicts progression of coronary artery calcification. / K. Park, C. W. Ahn, S. B. Lee, et al. // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42. – P. 1569-1573.

186. Paternostro, G. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. / G. Paternostro, D. Pagano, T. Gneccchi-Ruscione, et al. // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 42. – P. 246-253.

187. Pavlovic, A. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. / A. Pavlovic, M. Polovina, A. Ristic, et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 72-82.

188. Pazin-Filho, A. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / A. Pazin-Filho, A. Kottgen, A. G. Bertoni, et al. // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 2197-2204.

189. Pellicori, P. Fluid management in patients with chronic heart failure. / P. Pellicori, K. Kaur, A. Clark, et al. // *Cardiac failure review.* – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 90-95.

190. Pessayre, D. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. *Hepatology 2000. Falk symposium 117.* / D. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // *Kluwer Academic publishers.* – 2000. – P. 57-76.



191. Petta, S. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. / S. Petta, V. W.-S. Wong, C. Cammà, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 46. – P. 617-27.

192. Petta, S. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / S. Petta, E. Vanni, E. Bugianesi, et al. // *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1566-1573.

193. Pfeffer, M. A. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. / M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger, et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.

194. Pitt, B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann, et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1383-1392.

195. Pivovarova, O. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? / O. Pivovarova, Ö. Gögebakan, N. Klötting, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. E731-9.

196. Poelzl, G. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. / G. Poelzl, M. Ess, C. Mussner-Seeber, et al. // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 42 (2). – P. 153-163.

197. Ponikowski, P. 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. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129-2200.

198. Poornima, I. G. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // *Circ Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 596-605.

199. Poulsen, M. K. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. / M. K. Poulsen, J. E. Henriksen, J. Dahl, et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – P. 24-31.
200. Preiss, D. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). / D. Preiss, D. J. van Veldhuisen, N. Sattar, et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – Vol. 14. – P. 909-915.
201. Preiss, D. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. / D. Preiss, S. Zetterstrand, J. J. McMurray, et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 915-920.
202. Rajpal, S. Association of albuminuria with major adverse outcomes in adults with congenital heart disease: results from the Boston adult congenital heart biobank. / S. Rajpal, L. Alshwabkeh, N. Almaddah, et al. // *JAMA Cardiol*. – 2018. – Vol. 3. – P. 30.
203. Rijzewijk, L. J. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. / L. J. Rijzewijk, R. W. van der Meer, J. W. Smit, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1793-1799.
204. Rinella, M. E. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. / M. E. Rinella, R. Loomba, S. H. Caldwell, et al. // *Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 219-227.
205. Roger, V. L. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. e18e209.
206. Ambrosy, A. P. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. / A. P. Ambrosy, P. S. Pang, S. Khan, et al. // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 835-843.

207. Rubler, S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. / S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuceoglu, et al. // *Am J Cardiol.* – 1972. – Vol. 30. – P. 595-602.
208. Ruschitzka, F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. / F. Ruschitzka, W. T. Abraham, J. P. Singh, et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1395-1405.
209. Rutter, M. K. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. / M. K. Rutter, H. Parise, E. J. Benjamin, et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 448-454.
210. Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). / L. Ryden, P. J. Grant, S. D. Anker, et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3035-3087.
211. Sakaguchi, T. Relationship of central venous pressure to body fluid volume status and its prognostic implication in patients with acute decompensated heart failure. / T. Sakaguchi, A. Hirata, K. Kashiwase, et al. // *J Card Fail.* – 2020. – Vol. 26. – P. 15-23.
212. Samsky, M. D. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF: LFTs in AHF. / M. D. Samsky, A. Dunning, A. D. DeVore, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – 18 (4). – P. 424-432.
213. Sánchez-García, A. Diagnostic accuracy of the triglyceride and glucose index for insulin resistance: a systematic review. / A. Sánchez-García, R. Rodríguez-Gutiérrez, L. Mancillas-Adame, et al. // *Int J Endocrinol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 4678526.
214. Saran, R. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. / R. Saran, B. Robinson, K. C. Abbott, et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 69 (3 Suppl 1). – P. A7-A8.

215. Saran, R. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. / R. Saran, B. Robinson, K. C. Abbott, et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2020. – Vol. 75 (1 Suppl 1). – P. A6-A7.

216. Sarma, S. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. / S. Sarma, R. J. Mentz, M. J. Kwasny, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 194-202.

217. Sasso, F. C. Cardiovascular risk factors and disease management in type 2 diabetic nephropathy. / F. C. Sasso, L. De Nicola, O. Carbonara, et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 498-503.

218. Schefold, J. C. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. / J. C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss, et al. // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 610-623.

219. Schuppan, D. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. / D. Schuppan, R. Surabattula, X. Y. Wang // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 68. – P. 238-250.

220. Seferovic, P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. / P. M. Seferovic, W. J. Paulus // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1718-1727, 1727a-1727c.

221. Seferovic, P. M. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / P. M. Seferovic, M. C. Petrie, G. S. Filippatos, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20 (5). – P. 853-872.

222. Shengbo, Y. The prevalence and prognostic value of liver function abnormalities in patients with chronic systolic heart failure. / Y. Shengbo // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. A215.

223. Shi, K.-Q. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. / K.-Q. Shi, J.-Z. Tang, X.-L. Zhu, et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2014. – Vol. 29 (6). – P. 1149-1158.

224. Shindler, D. M. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. / D. M. Shindler, J. B. Kostis, S. Yusuf, et al. // *Am J Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1017-1020.

225. Simental-Mendía, L. E. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. / L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2008. – Vol. 6. – P. 299-304.

226. Sirli, R. Controlled Attenuation Parameter for Quantification of Steatosis: Which Cut-Offs to Use? / R. Sirli, I. Sporea. // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume.* – 2021. – DOI: 10.1155/2021/6662760.

227. Smith, G. L. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. / G. L. Smith, J. H. Lichtman, M. B. Bracken, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (10). – P. 1987-1996.

228. Sorimachi, H. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. / H. Sorimachi, M. Obokata, N. Takahashi, et al. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 1595-605.

229. Sperry, B. W. Peripheral venous pressure measurements in patients with acute decompensated heart failure (PVP-HF). / B. W. Sperry, J. Campbell, M. Yanavitski, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10. – P. e004130.

230. Stahrenberg, R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende, et al. // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – P. 1331-1340.

231. Starling, R. C. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. / R. C. Starling, A. F. Hernandez, P. W. Armstrong, et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 32-43.

232. Stratton, I. M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. / I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil, et al. // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.

233. Suskin, N. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. / N. Suskin, R. S. McKelvie, R. J. Burns, et al. // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1368-1375.

234. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm, et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875-885.

235. Tahan, V. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. / V. Tahan, B. Canbakan, H. Balci, et al. // *Hepato-Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 55. – P. 1433-1438.

236. Tamariz, L. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure. / L. Tamariz, B. Hassan, A. Palacio, et al. // *Clin Cardiol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 327-331.

237. Targher, G. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. / G. Targher, M. Dauriz, C. Laroche, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 54-65.

238. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341-1350.

239. Teerlink, J. R. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. / J. R. Teerlink, A. A. Voors, P. Ponikowski, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 800-809.

240. Tenenbaum, A. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. / A. Tenenbaum, M. Motro, E. Z. Fisman, et al. // *Am J Med.* – 2003. – Vol. 114. – P. 271-275.

241. Ter Maaten, J. M. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation: HFpEF and renal dysfunction. / J. M. Ter Maaten, K. Damman, M. C. Verhaar, et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2016. – Vol. 18 (6). – T. 588-598.

242. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. / The ADVANCE Collaborative Group // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560-2572.

243. The SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. / The SOLVD Investigattors // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 327 (10). – P. 685-691.

244. Thorp, A. A. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. / A. A. Thorp, M. P. Schlaich // *J Diabetes Res.* – 2015. Vol. 2015. – P. 341583.

245. Thrainsdottir, I. S. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. / I. S. Thrainsdottir, T. Aspelund, G. Thorgeirsson, et al. // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 612-616.

246. Tilg, H. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. / H. Tilg, A. Mae Diehl // *N Eng J Med.* – 2000. – Vol. 343 (20). – P. 1467-1476.

247. Trauner, M. Fatty liver and lipotoxicity. / M. Trauner, M. Arrese, M. Wagner // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. – Vol. 1801 (3). – P. 299-310.

248. Traussnigg, S. Challenges and management of liver cirrhosis: practical issues in the therapy of patients with cirrhosis due to NAFLD and NASH. / S. Traussnigg, C. Kienbacher, E. Halilbasic, et al. // *Dig Dis.* – 2015. – Vol. 33. – P. 598-607.

249. Triposkiadis, F. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, J. Parissis, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 744-758.

250. van Heerebeek, L. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. / L. van Heerebeek, N. Hamdani, M. L. Handoko, et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 43-51.

251. van Melle, J. P. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. / J.

P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge, et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2084-2089.

252. van Riet, E. E. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. / E. E. van Riet, A. W. Hoes, K. P. Wagenaar, et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – Vol. 18 (3). – P. 242-252.

253. Varela-Roman, A. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. / A. Varela-Roman, L. Grigorian Shamagian, E. Barge Caballero, et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2005. – Vol. 7. – P. 859-864.

254. Vasconcelos, L. Clinical Evaluation and Hepatic Laboratory Assessment in Individuals with Congestive Heart Failure. / L. Vasconcelos, E. Almeida, L. Bachur // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2007. – Vol. 88 (5). – P. 524-529.

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

256. Vergniol, J. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. / J. Vergniol, J. Foucher, E. Terrebonne, et al. // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 1970-1979, 1979.e1–3.

257. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – Vol. 34. – P. 274-285.

258. Vidal-Puig, A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors. / A. Vidal-Puig // Joint EASL AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria. Program and Abstracts. – 2009. – P. 17.



259. Wang, Y. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. / Y. Wang, Q. Fan, T. Wang, et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8 (10). – P. 17654-17663.

260. Wegria, R. The pathogenesis of proteinuria in the acutely congested kidney. / R. Wegria, N. E. Capeci, M. R. Blumenthal, et al. // *J Clin Invest*. – 1955. – Vol. 34. – P. 737-743.

261. Wong, T. Y. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. / T. Y. Wong, P. C. Choi, C. C. Szeto, et al. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 900-905.

262. Yamaguchi, K. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with non-alcoholic steatohepatitis. / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall, et al. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 1366-1374.

263. Yancy, C. W. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. / C. W. Yancy, M. Lopatin, L. W. Stevenson, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47. – P. 76-84.

264. Yang, K. C. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. / K. C. Yang, H. F. Hung, C. W. Lu, et al. // *Sci. Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 27034.

265. Younossi, Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, et al. // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 73-84.

266. Yusuf, S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. / S. Yusuf, B. Pitt, C. E. Davis, et al. // *N Engl J Med*. – 1991. – Vol. 325. – P. 293-302.

267. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg, et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 777-781.

268. Zhang, M. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: the rural Chinese cohort study. / M. Zhang, B. Wang, Y. Liu, et al. // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16. – P. 30.

269. Zhang, M. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. / M. Zhang, A. L. Kho, N. Anilkumar, et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1235-124.

270. Zhang, X. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – a vicious circle. / X. Zhang, D. Sun, J. W. Song, et al. // *Matrix Biol*. – 2018. – Vol. 71-72. – P. 421-431.

271. Zyatenkova, E. V. Characteristics of vessels wall, myocardium and epicardial fat in patients with heart failure with preserved ejection fraction with and without metabolic syndrome. / E. V. Zyatenkova, O. M. Drapkina, V. Ivashkin // *Endosc Ultrasound*. – 2014. – Vol. 3 (1). – P. S1-2.