

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Окунев Игорь Михайлович

**ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА И ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кашталап Василий Васильевич

Кемерово – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Хроническая сердечная недостаточность: глобальная проблема здравоохранения и возможности ее решения.....	14
1.2 Острая декомпенсация сердечной недостаточности: эпидемиология и прогноз пациентов	17
1.3 Структура коморбидности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	19
1.3.1 Хроническая болезнь почек	20
1.3.2 Хроническая обструктивная болезнь легких	22
1.3.3 Сахарный диабет 2-го типа	23
1.3.4 Анемия и дефицит железа	25
1.3.5 Избыточная масса тела и ожирение	27
1.4 Другие предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	29
1.4.1 Половая принадлежность	29
1.4.2 Возрастной фактор и социальное положение	30
1.4.3 Фракция выброса левого желудочка	32
1.5 Приверженность к назначенной терапии как прогностический фактор при сердечной недостаточности	34
1.6 Подходы к оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	47
2.1 Клиническая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и дизайн исследования.....	47
2.2 Методы исследования.....	52
2.2.1 Общеклинические методы исследования	52

2.2.2 Лабораторные методы	52
2.2.3 Инструментальные методы	54
2.2.4 Статистическая обработка данных	56
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1 Клиническая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на госпитальном этапе	57
3.2 Анализ структуры коморбидности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	66
3.3 Оценка приверженности к медикаментозной терапии сердечной недостаточности на догоспитальном этапе лечения	72
3.4 Анализ исходов госпитализации пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	76
3.5 Предикторы госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	80
3.6 Оценка отдаленного этапа у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности	83
3.7 Значимость оценки приверженности к терапии пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным различных опросников	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Успехи в лечении пациентов в острой стадии сердечно-сосудистых заболеваний привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт, имеющих пороки клапанов сердца. Кроме того, в связи с совершенствованием фармакотерапии существенно снизилась смертность от осложнений артериальной гипертонии. В совокупности это привело к увеличению количества пациентов с клиническими проявлениями и признаками хронической недостаточности кровообращения [21].

Ассоциация исследования проблем сердечной недостаточности (СН) ATLAS в 2019 г. представила оценки, касающиеся важных аспектов эпидемиологии СН:

1. В Европе распространенность СН – в диапазоне от 1,2 % в Испании и Греции до более чем 3 % в Литве и Германии, что зависит от применяемых подходов к диагностике СН.

2. Распространенность СН в Соединенных Штатах Америки (США) оценивается в 2,4 % от общей популяции, что представляет значительную цифру и оказывает несомненное влияние на показатели здравоохранения.

3. Оценки распространенности СН в Азии колеблются от 1,3 до 6,7 % от общей популяции [219].

По данным 20-летнего наблюдения исследования ЭПОХА-ХСН, в Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2 %, а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1 % [42, 200]. При этом лечение пациентов с ХСН является сложной задачей как для практического врача, так и крайне дорогостоящей опцией для всех национальных систем здравоохранения [129]. Повторные госпитализации пациентов с декомпенсацией СН являются не только неблагоприятными событиями, ухудшающими качество

жизни и прогноз пациентов с ХСН, но и крайне затратной статьёй в бюджетах, выделяемых на здравоохранение в развитых странах. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) – независимый фактор риска смерти от всех причин наряду с пожилым возрастом, мужским полом, низким систолическим артериальным давлением (АД), низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем натрия и гемоглобина, низким значением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), отсутствием приема бета-адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в медикаментозной терапии у пациентов с ССЗ и СН [184]. Поиск предикторов ОДСН является важной научно-практической задачей современной медицинской науки, поскольку их своевременные выявление и коррекция ассоциируются со значительным улучшением прогноза пациентов с ХСН, при этом снижается затратность статей бюджета на лечение пациентов с СН национальных систем здравоохранения.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение у пациентов, госпитализированных с ОДСН, предикторов неблагоприятного прогноза в течение 1 года наблюдения в рамках одноцентрового проспективного регистрового исследования для дальнейшей разработки эффективных инструментов улучшения прогноза у этих больных.

Степень разработанности темы

Результаты крупного отечественного регистрового исследования ЭПОХА-ХСН подтверждают, что значительное количество коморбидных состояний способны вызвать и/или усугубить течение ХСН в сравнении с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) без ХСН. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II функциональных классов (ФК) составляет 8,4 года после первой госпитализации, а пациентов с ХСН III–IV ФК – 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе пациентов с ХСН любого ФК. В рамках эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН выявлен низкий охват пациентов с ХСН базисной комбинированной терапией ХСН [42]. Определено

также, что пациенты с ХСН имеют высокий риск прогрессирования миокардиальной дисфункции на фоне низкой приверженности к назначенной терапии и отсутствия должного медицинского контроля пациентов на амбулаторном этапе лечения. Прогноз у этой категории пациентов при неэффективном контроле гемодинамики, без достижения целевых доз базисных лекарственных средств, в отсутствие стандартизированных реабилитационных программ крайне неблагоприятный и характеризуется частыми повторными госпитализациями (регоспитализациями). Так, показатели общей смертности среди пациентов с ХСН III–IV ФК составляют 9,91 % в год [44], а после эпизода ОДСН они увеличиваются до 25 % в течение года [5]. При этом в настоящее время отсутствует детальное описание особенностей клинической картины, диагностики, причин и предикторов ОДСН. По данным зарубежного регистра REPORT-HF, до 40 % пациентов с ХСН регоспитализируются в течение 6 месяцев от предшествующего эпизода ОДСН и характеризуются высокой смертностью после выписки из стационара в течение 1 года [177]. В другом наблюдательном исследовании определено, что критическим периодом для развития смерти после эпизода ОДСН являются первые три месяца после госпитализации пациента, в то время как для других острых неблагоприятных событий (инфаркты миокарда, инсульты) – первые 6 месяцев после выписки из стационара [6].

По данным двухлетнего наблюдения за пациентами, госпитализированными с ОДСН в кардиологические отделения Центральной клинической больницы (г. Москва), смертность пациентов за этот период составила 14,8 %, при этом значимое влияние на развитие такого неблагоприятного исхода оказывали: пожилой и старческий возраст, некомпенсированные хирургически пороки клапанов сердца, остеопороз, частота сердечных сокращений выше 70 уд/мин при поступлении, венозный застой по данным рентгенологического исследования легких, увеличенный конечный диастолический размер ЛЖ по данным эхокардиографии [12].

В ранее проведенных исследованиях были выявлены факторы, способствующие развитию ОДСН у пациентов с ССЗ и СН: несоблюдение

назначенной при ХСН диеты (52 %), несоблюдение режима приема медикаментозных препаратов (30 %), острые инфекции (29 %), тахикардия на амбулаторном этапе (25 %), острый коронарный синдром (22 %) и неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) (15 %). В другом исследовании определено, что частыми причинами развития ОДСН также являются фибрилляция предсердий (ФП) и острая ишемия миокарда – ИМ [36]. Отечественные исследователи установили, что пожилой возраст был предиктором неблагоприятного прогноза как для мужчин, так и для женщин с ОДСН [28].

Помимо изучения этиологии ОДСН и предикторов неблагоприятных исходов после госпитализаций, исследователи фокусируются на разработке эффективных организационных технологий управления рисками неблагоприятных исходов у таких пациентов. Доказана значимость кабинетов ведения пациентов с ХСН: показатель общей смертности по истечении двух лет после ОДСН в группе пациентов, которые наблюдались в кабинете ХСН, была значимо ниже (в 3,8 раза) при сравнении с пациентами без наблюдения в специализированном центре [7]. Доказано, что наблюдение и регулярный контакт с медицинским работником центра ХСН ассоциируются с более высокой долгосрочной приверженностью пациентов к самоконтролю, немедикаментозному и медикаментозному лечению ХСН, однако уровень приверженности может снижаться с увеличением возраста, в связи с более высокой частотой коморбидности и в связи с исходной высокой клинической тяжестью больного [24]. Тем не менее продолжает оставаться актуальной проблема выявления информативных предикторов развития повторных декомпенсаций СН и регоспитализаций для более эффективной персонификации программ вторичной профилактики.

Цель исследования

Определить портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, а также выявить предикторы неблагоприятных исходов на госпитальном и годовом этапах лечения.

Задачи исследования

1. Сформировать клинико-гемодинамический портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, выявить основные причины развития острой декомпенсированной сердечной недостаточности, а также оценить структуру кардиальной и некардиальной коморбидности у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

2. Изучить приверженность врачей к выполнению клинических рекомендаций по ведению пациентов с сердечной недостаточностью, а также приверженность пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности к назначенной медикаментозной терапии на различных этапах лечения.

3. Оценить госпитальные и годовые исходы пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и оценить влияние на них приверженности к медикаментозной терапии.

4. Выявить предикторы неблагоприятных исходов (смерти и регоспитализаций) у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности в течение 12 месяцев.

5. Сравнить эффективность различных опросников по оценке приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и выявить наиболее эффективные из них.

Научная новизна

Впервые в регистровом одноцентровом нерандомизированном исследовании в урбанизированном регионе Сибирского федерального округа (Кемеровская область – Кузбасс) проведена комплексная оценка пациентов с ОДСН с позиции причин развития ОДСН, их коморбидности, приверженности к назначенной терапии до и после выписки из стационара, а также описана структура госпитальных и годовых исходов.

Впервые в рамках локального регистрового исследования оценена приверженность врачей стационарного этапа ведения пациентов с ОДСН к выполнению клинических рекомендаций.

Выявлены наиболее распространенные причины развития ОДСН: тахисистолическая форма ФП на фоне установленного диагноза ишемической болезни сердца (48,57 %), декомпенсация пороков клапанов сердца (20,95 %) и гемодинамические нарушения при стабильной ИБС без сопутствующих нарушений ритма (12,69 %).

Впервые в локальном регистровом исследовании у пациентов с ОДСН выявлены предикторы госпитальной летальности, общей смертности и повторных госпитализаций в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

Впервые выполнено сравнение эффективности различных опросников приверженности к назначенной терапии у пациентов с ОДСН. Установлено, что доля пациентов, демонстрирующих максимальную приверженность, варьировалась от 4 до 50 %. Наибольшую информативность в отношении идентификации реальной приверженности к назначенной терапии продемонстрировали опросники ARMS и КОП-25.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют представления о причинах возникновения острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью. Известно, что распространенность хронической сердечной недостаточности в РФ увеличивается, что приводит к увеличению финансовых и нематериальных затрат национальных систем здравоохранения развитых стран, поскольку новые эпизоды острой декомпенсации сердечной недостаточности значительно повышают нагрузку на экономику развитых стран. Улучшение теоретических представлений об этиологии и патогенезе острой декомпенсации сердечной недостаточности будет способствовать улучшению медикаментозного контроля причин острой декомпенсации сердечной недостаточности и снизит социально-экономические потери вследствие повторных госпитализаций пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Работа основана на результатах клинической оценки, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с острой декомпенсацией

сердечной недостаточности, поступивших в отделение неотложной кардиологии. Актуализирована значимость медицинского контроля данной категории больных на амбулаторном этапе для поддержания приверженности к назначенной терапии и улучшения их прогноза.

Выявлены основные предикторы летального исхода и повторных госпитализаций у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в течение года, что позволяет практикующему врачу выделить группы пациентов, которым требуется более интенсивное медицинское обследование и регулярный мониторинг клинического состояния и компенсации коморбидной патологии.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования основана на результатах исследований отечественных и зарубежных авторов в области изучения аспектов ведения пациентов с ХСН и ОДСН. Для решения поставленных задач были использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы, выполненные на базе Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пациент, госпитализированный с ОДСН без тяжелых нарушений гемодинамики, характеризуется неконтролируемой тахикардией, тахипноэ, десатурацией и высоким давлением в легочной артерии, а также умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и высокой частотой кардиальной и некардиальной коморбидности. Основными этиологическими причинами острой декомпенсации у пациентов с ХСН являются: тахисистолическая форма ФП на фоне установленного диагноза ИБС; приобретенные пороки клапанов сердца; ИБС без сопутствующих нарушений ритма, в том числе перенесенный ранее инфаркт миокарда.

2. Пациенты с ОДСН характеризуются низкой приверженностью к медикаментозной терапии, влияющей на прогноз на догоспитальном (24,07 %) и годовом (42,13 %) этапах лечения, что ассоциируется с высокими показателями госпитальной летальности (4,44 %), годовой смертности (29,4 %) и регоспитализаций (30,1 %) в течение 12 месяцев наблюдения после индексного эпизода ОДСН.

3. Предикторами неблагоприятных исходов (госпитальная летальность, смерть от любых причин, регоспитализации в течение 12 месяцев) у пациентов с ОДСН являются: пожилой возраст, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии, а также низкий уровень приверженности к медикаментозной терапии, включая отсутствие приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в течение 12 месяцев наблюдения.

4. У пациентов с ОДСН опросники ARMS и КОП-25 предпочтительны для оценки фактической приверженности к медикаментозной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для формирования постоянно действующего регионального регистра пациентов с ОДСН. Создание такого постоянно действующего регистра (включение пациента с ОДСН с момента первого медицинского контакта с сотрудником системы здравоохранения, проведение активного мониторинга и патронажа (телефонные контакты с пациентом, очное посещение пациентом кабинета ХСН), обучение пациентов и родственников образу жизни при СН, регистрация неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и регоспитализаций) позволит на региональном и федеральном уровнях оценивать эффективность ведения пациентов с ХСН, оптимизировать подходы к их диспансерному ведению, на основе коррекции установленных в диссертационном исследовании факторов раннего и отдаленного неблагоприятного исходов ОДСН более эффективно управлять кардиоваскулярным континуумом у этих больных. Результаты диссертационного

исследования внедрены в практическую деятельность НИИ КПССЗ и Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского государственного медицинского университета при подготовке студентов в рамках специалитета «Лечебное дело», клинических ординаторов по специальностям «Кардиология» и «Сердечно-сосудистая хирургия».

Апробация материалов диссертации

Основные положения и материалы были доложены на конференциях межрегионального, всероссийского и международного уровней: форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022), Всероссийской научно-практической сессии молодых ученых «Наука – практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине и биологии, посвященной 300-летию Российской академии наук (Кемерово, 2022), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), XXXI Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии», посвященной 80-летию Красноярского государственного медицинского университета (Красноярск, 2022), 91-й межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, посвященной 80-летию со дня рождения Ю. Б. Белоусова (Курск, 2022), научно-практическом семинаре «ХСН. Проблемы и решения» (Кемерово 2023), Четвертом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), 18-м национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства

науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 1 статья в рецензируемом научном издании и 2 работы являются материала научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование написано на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований с их обсуждением по ходу изложения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа содержит 17 таблиц и 14 рисунков. Список литературы состоит из 236 библиографических источников (отечественных 47 и 189 зарубежных авторов).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в планировании исследовательской работы; подготовке обзора литературных данных по изучаемой тематике, наборе материала; курации пациентов, включенных в исследование; организации баз данных с последующим анализом и обработкой полученных результатов; написании научных статей, тезисов; подготовке и выступлении с докладами на международных, всероссийских и региональных конференциях.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хроническая сердечная недостаточность: глобальная проблема здравоохранения и возможности ее решения

Хроническая сердечная недостаточность – финальная стадия многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), значительно ухудшающая прогноз пациентов [6, 76]. С течением времени успехи в лечении таких заболеваний, как ИБС, АГ и сахарный диабет 2-го типа (СД2), обеспечили закономерный рост числа больных ХСН за счет улучшения прогноза основного заболевания и увеличения продолжительности жизни [130]. Данные отечественного 20-летнего регистрового исследования ЭПОХА-ХСН, опубликованные в 2021 г., показывают, что распространенность ХСН за последнее десятилетие выросла с 6,1 до 8,2 %. При этом медиана времени дожития пациентов с ХСН I–II ФК составила 8,4 года, а у пациентов с ХСН III–IV ФК – 3,8 года, что подчеркивает значимость базисной терапии, замедляющей прогрессирование заболевания и улучшающей прогноз больных с ХСН [42].

Исследователями установлено, что пациент с ХСН характеризуется высоким уровнем коморбидности, способной вызвать и/или усугубить течение СН [42]. Так, установлено, что выраженное длительное бремя ХСН создает дополнительный риск венозной тромбоэмболии при ОДСН или при госпитализации со стабильной ХСН по иным причинам, повышая риск венозной тромбоэмболии до двух лет после госпитализации, достигая максимума в первые 30 дней [194]. Следует отметить, что ранее было проведено несколько регистровых исследований, которые позволяют сформировать портрет пациента с ХСН. При этом в разных регистрах имеются значительные различия такого портрета. Эти различия подчеркивают актуальность проведения современных локальных регистровых исследований, особенно у пациентов с острой декомпенсацией СН (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение портретов пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным различных регистров

Показатель	ADHERE [83]	ЭПОХА- ХСН [26]	OPTIMIZE- HF [84]	Регистр Павловской больницы [1, 2]	ESC-HF- Pilot [119]	JROADHF [87]	ОРАКУЛ- РФ [25]	RUS-HFR [35]
Численность, n	105388	11453	20118	1001	5110	132238	2404	524
Год	2005	2006–2017	2007	2009–2011	2013	2013	2015	2018
ФВ ЛЖ, %	-	-	-	42 ± 22	38 ± 14	46,7 ± 17,3	48 ± 13	30 ± 6
ФВ ЛЖ >40 %	37	-	-	71 % с ФВ ≥35 %	36 % с ФВ ≥45 %	37,4	60 % с ФВ >30 %	-
Возраст, лет	72 ± 14	72,9 ± 10,5	70,4 ± 14,3	69 ± 12	69 ± 13	78,0 ± 12,5	67±13	60 ±10
Женский пол, %	52	56,8	48	58	37	47,2	53	19
ИБС, %	57	63,3	54	62	51	35,5	77	67
ИМ, %	31	15,8	-	62	-	-	-	60
АГ, %	73	98,7	66	73	62	71	-	78
СД 2-го типа, %	44	16,6	39	23	35	34,2	24	22
ХОБЛ, %	31	13	-	4	15	6,4	16	21
ФП, %	31	12,3	28	16	44	17,3	48	45
ХБП, %	30	-	-	63	49	38,9	23	37
Анемия, %	-	-	-	21	42	21,2	-	18

Так, средний возраст пациентов, по данным различных регистров, колеблется от 60 ± 10 лет в российской популяции (RUS-HFR) до $78,0 \pm 12,5$ года среди населения азиатских стран (JROADHF) и, вероятно, отражает демографические особенности: в то время как в России наблюдается «омоложение» ССЗ, в Японии существенно выше средняя продолжительность жизни и дебют наступления клиники ХСН отклоняется в сторону более старшего возраста.

Лидерами по частоте среди сопутствующих нозологий (и этиологических причин ХСН) являлись АГ (от 62 до 98,7 %), ИБС (от 51 до 77 %) и ФП (от 12,3 до 48 %), перенесенный ИМ (от 15,8 до 62 %). Наиболее частыми некардиальными патологиями были: ХБП (от 23 до 49 %), анемия (от 18 до 42 %), ХОБЛ (от 4 до 31 %), СД2 (от 16,6 до 44 %). Это акцентирует внимание практикующего врача на необходимости коррекции многочисленных коморбидных и фоновых заболеваний у пациента с ХСН для оптимального улучшения прогноза и качества жизни (КЖ) таких больных. Следует отметить, что прогресс современной медицины позволил повысить выживаемость пациентов после острых кардиальных событий, как следствие возросла распространенность ХСН в популяции, что обозначает данную проблему как общемировую [11].

Влияние ХСН на КЖ оценивалось авторами ряда регистровых исследований [89, 186]. Исследователями была обнаружена прямая связь между степенью увеличения ФВ ЛЖ на фоне лечения и улучшением КЖ пациентов [187]. При этом высокая приверженность к лечению, обеспеченная активным внедрением программ дистанционного мониторинга и патронажа за пациентами с СН, ассоциировалась с более высоким КЖ и улучшением систолической функции ЛЖ [178]. Ранняя инициация оптимальной терапии у пациентов, госпитализированных по поводу СН, приводила к клиническому улучшению независимо от исходной тяжести, а также значительно оптимизировала показатели КЖ, при этом такие эффекты лечения наблюдались уже через 15 дней и сохранялись в течение 90 дней [109].

Значимым направлением современной кардиологии является развитие медицинских технологий кардиореабилитации у пациентов с ХСН

(междисциплинарное направление восстановительной медицины, которое включает в себя физические упражнения, модификацию факторов риска, психосоциальную поддержку пациентов). Кардиореабилитация показала свою эффективность в улучшении КЖ, функциональных возможностей, физической работоспособности у пациентов с ХСН, а своевременное начало программ восстановительного лечения при ХСН снижает частоту госпитализаций по причине ОДСН [80], что означает и опосредованное оптимизирующее влияние на прогноз больных.

1.2 Острая декомпенсация сердечной недостаточности: эпидемиология и прогноз пациентов

Острая декомпенсация сердечной недостаточности – клинический этап обострения ХСН, является ведущей причиной госпитализации лиц старше 65 лет и ассоциируется с высокой летальностью и высокой частотой повторных госпитализаций (регоспитализаций) [46]. По данным европейских и российских регистровых исследований, на ОДСН приходится более 75 % всех госпитализированных пациентов с СН, что подчеркивает высокую медико-социальную значимость проблемы СН и ее острой декомпенсации [22]. Данные о цифрах ежегодных госпитализаций по поводу ОДСН в США и Европе превышают 1 миллион в обоих регионах [57]. В США по причине ОДСН ежегодно госпитализируется более 1 миллиона пациентов, согласно прогнозу, на ОДСН к 2030 г. будет приходиться более 8 миллионов госпитализаций, при этом ожидаемые общие расходы системы здравоохранения США возрастут с 30,7 млрд долларов в 2012 г. до 69,8 млрд в 2030 г. [129]. Каждый эпизод ОДСН не только увеличивает риск повторной ОДСН, регоспитализации и смерти, но и значительно снижает КЖ пациента [36]. Встречаемость ОДСН увеличивается с возрастом для обоих полов: с 20 на 1 тыс. человек в возрасте от 60 до 65 лет до более 80 на 1 тыс. человек в

возрасте старше 80 лет, а по некоторым данным, колеблется от 45 до 55 % [148, 153].

В России годовая смертность при ОДСН достигает 43 %, а более трети пациентов госпитализируются повторно уже через 3 месяца после выписки [25]. Сам факт госпитализации в связи с ОДСН является независимым предиктором повторного стационарного лечения и смерти в отдаленном периоде, а каждая последующая госпитализация еще больше увеличивает риск летального исхода, после четвертой госпитализации выживаемость пациентов с СН составляет всего 10–14 % [39, 49]. Частота регоспитализаций по поводу ОДСН в течение 30 дней после выписки из стационара, по данным регистра ОРАКУЛ-РФ, составляет 31 % [200], на протяжении 90 дней – 11 %, к 180-му дню – еще 11 %, к 12 месяцам – еще 9,5 %. Госпитальная летальность при ОДСН составила в этом исследовании 9 %, к 30-му дню общая смертность составила 13 %, в течение года показатель общей смертности составил 43 % [25].

Примечательны результаты регистра ESC-HF-Pilot (n = 5 118) – проспективного многоцентрового обсервационного исследования, описывающего эпидемиологию и годовой прогноз у амбулаторных и стационарных пациентов с ХСН. По данным авторов, частота госпитализаций по поводу ОДСН в течение одного года составила 43,9 % и 31,9 % соответственно у пациентов с острой (de novo) СН и хронической длительной СН, а смертность от всех причин в течение года составила 17,4 % при острой СН и 7,2 % при ХСН [119]. Результаты другого регистра СН – Павловской больницы в свою очередь продемонстрировали показатель госпитальной летальности 5,5 %, а также высокий показатель коморбидности пациентов с ОДСН [1, 2]. В другом крупном многоцентровом регистре ADHERE (n = 105 388), проведенном в США, госпитальная летальность при ОДСН составила 4,0 % [83]. Примечательно, что отечественные регистровые исследования указывают на более высокие показатели госпитальной летальности у пациентов с ОДСН (более 5 %), тогда как североамериканские регистры указывают на уровень госпитальной летальности более 4 % как недопустимо высокий.

Таким образом, увеличение распространенности ХСН закономерно определяет увеличение новых случаев ОДСН и госпитализаций по этому поводу, что приводит к увеличению показателей сердечно-сосудистой и общей смертности в развитых странах [21]. Закономерно допустить, что рост распространенности СН является вторичным по отношению к глобальному старению населения, увеличению распространенности факторов кардиоваскулярного риска, оптимизации ранних исходов после острых коронарных и церебральных синдромов, снижению смертности вследствие улучшения лечения хронических соматических заболеваний.

1.3 Структура коморбидности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Факторы кардиоваскулярного риска (АГ, СД2, ожирение, курение, гиперхолестеринемия) широко распространены в общей популяции, они влияют на более раннее формирование ССЗ, что в свою очередь ускоряет развитие ХСН [43]. Модификация этих факторов выступает первой ступенью профилактики СН, вторая ступень представлена курацией группы пациентов с уже сформировавшимися хроническими нозологиями (ССЗ), третьей ступенью является ведение уже установленного диагноза ХСН с момента первого контакта с системой здравоохранения.

В связи с тем, что у пациента с ХСН широко встречаются различные сопутствующие заболевания, пациент с ОДСН также характеризуется высокой коморбидностью. Это затрудняет подбор оптимальной медикаментозной терапии, отрицательно влияет на приверженность к медикаментозной терапии из-за полипрагмазии и повышает расходы здравоохранения на лечение каждого больного [15, 82]. Кроме того, сопутствующие кардиальные заболевания при ОДСН часто нуждаются в неотложной терапии, например, при остром коронарном

синдроме, гипертоническом кризе и клинически значимых аритмиях, что также повышает риск смерти и расходы на оказание помощи у данной группы пациентов [164]. Европейское кардиологическое общество аккумулировало данные нескольких крупных исследований по острой СН и выделило основные заболевания (они могут являться и этиологическими причинами СН), встречающиеся у пациентов с ОДСН: АГ (70 %), ИБС (50–60 %), ФП (30–40 %), СД2 (40 %), ХБП (20–30 %), ХОБЛ (20–30 %) и анемия (15–30 %) [60].

Масштабное японское исследование JROADHF (n = 132 238) в свою очередь также выделило заболевания, послужившие этиологической причиной ХСН. Следует отметить, что в указанной этнической группе статистика несколько отличалась от данных европейских авторов. Распространенность ИБС у пациентов с ОДСН превалировала и составила 26,6 %, на втором месте была клапанная болезнь сердца – 18,5 %, нарушения ритма регистрировались у 17,3 % пациентов, АГ – у 16,5 % больных, кардиомиопатии – 12,4 % пациентов [71]. В целом можно говорить о более высоких показателях коморбидности пациентов с ОДСН в европейских странах и России, чем в азиатской популяции, в частности Японии. Таким образом, территориальные особенности пациентов с ОДСН подчеркивают актуальность и значимость проведения локальных регистровых исследований.

Далее будут описаны отдельные заболевания, входящие в группу коморбидности у пациентов с ОДСН.

1.3.1 Хроническая болезнь почек

Популяция пациентов с сочетанием ХБП и СН увеличивается за счет распространенности каждого заболевания в стареющей популяции, а также сложных взаимодействий между этими двумя нозологиями [156]. Патологическое действие кардиоренального синдрома (КРС) заключается в снижении почечного кровотока, повышении центрального венозного и

внутрибрюшного давления, что приводит к активации нейрогормональных провоспалительных механизмов [56].

По данным исследователей, взаимодействие сердца и почек тесно связано с патофизиологией КРС, развитию которого способствует взаимосвязь сердца и почек с центральной нервной системой [131]. Наличие одного состояния ускоряет проявление и прогрессирование другого заболевания, увеличивает риск госпитализации, регоспитализаций, потребности в интенсивной терапии или заместительной почечной терапии и смерти [132].

Любые стадии ХБП связаны с усилением кальцификации клапанов сердца: с 1-й по 3-ю – происходят начальные этапы отложения кальция, на ХБП 5-й стадии встречается у 88–99 % пациентов, а окончательная деструкция клапанов происходит в 10 раз чаще у больных с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [81]. Таким образом, при наличии ХБП создаются условия для нарушения внутрисердечной гемодинамики и, как следствие, прогрессирования сердечной недостаточности.

В среднем у 20–30 % пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, наблюдалось снижение функции почек. По достижении компенсации наблюдалось улучшение функции почек, однако интенсивная дегидратация также может стать самостоятельным фактором снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации [61].

Сопутствующая почечная дисфункция имеет негативное прогностическое значение. Доказано, что 4–5-я стадии ХБП связаны с повышенным риском госпитализации по любой причине, госпитализации по поводу ОДСН, повторной госпитализации и смертности у пациентов с ХСН [41].

В исследовании ОРАКУЛ-РФ ХБП увеличивала риск госпитальной летальности на 47,2 % [25]. По литературным данным, ХБП встречается в 63,9 % у пациентов пожилого и старческого возраста, а наличие высокой коморбидности (более 6 баллов в модифицированном опроснике коморбидности Чарлсона) ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией (ОР 4,7, 95 % ДИ 1,4–15,2, $p = 0,01$ против ОР 1,6, 95 % ДИ 1,08–3,35, $p = 0,02$ при оригинальном индексе коморбидности) [10]. На

поздних стадиях ХБП более $\frac{2}{3}$ причин приходится на внезапную сердечную смерть, в основном вызываемую желудочковыми аритмиями, а частота ее составляет 59 смертей на 1 тыс. пациенто-лет в популяции 5-й стадии, тогда как в общей популяции она составляет 1 смерть на 1 тыс. пациенто-лет [212].

1.3.2 Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ чаще встречается у пациентов с ХСН, чем в общей популяции, достигая 30 % [181]. Это отражает опосредованное влияние курения в патогенезе каждого заболевания, в том числе за счет провоспалительной активности и оксидативного стресса при употреблении никотина [171]. ХОБЛ оказывает самостоятельное влияние на число госпитализаций в краткосрочном периоде и частоту смерти от всех причин в отдаленном периоде наблюдения [224].

По данным исследования DAPA-HF, примерно у каждого восьмого пациента с СНнФВ была сопутствующая ХОБЛ, пациенты имели более высокий ФК, а также более высокий риск госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины (18,9 % против 13 %) [107].

В исследовании GISSI-HF ХОБЛ наблюдалась в 22 %, ассоциируясь с высоким риском госпитализации. При медиане наблюдения 3,9 года установлено, что ХОБЛ является независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,28, 95 % ДИ 1,15–1,43, $p = 0,0001$) или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР 1,19, 95 % ДИ 1,10–1,30, $p = 0,0001$). Как сердечно-сосудистая (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,05–1,36, $p = 0,007$), так и общая смертность (ОР 1,56, 95 % ДИ 1,26–1,94, $p = 0,0001$) были значительно выше у пациентов с ХОБЛ и ХСН (ОР 1,23, 95 % ДИ 1,14–1,34, $p = 0,0001$), по сердечно-сосудистым причинам (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,06–1,27, $p = 0,002$) и при СН (ОР 1,27, 95 % ДИ 1,14–1,43, $p = 0,0001$) [181]. Снижение объема форсированного выдоха за первую секунду считается у таких пациентов предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий [138].

Указанные закономерности подтверждены и в отечественном исследовании, где ХОБЛ увеличивала риск смерти при ХСН на 58 % [1, 2].

Несмотря на известные критерии диагностики ХОБЛ, указанные в рекомендациях, только у 17 % пациентов госпитального регистра и 31 % амбулаторного звена ХСН в сочетании с ХОБЛ проводится спирометрия [125, 128]. Гиподиагностика обусловлена как низкой медицинской грамотностью пациентов, так и инертностью амбулаторных врачей. В исследовании Spain-CONOCEPOC только 51,6 % из тех, у кого были какие-либо хронические респираторные симптомы, обращались к врачу. В общей сложности 68,7 % лиц, обратившихся к врачу, сообщили о проведении спирометрии, чаще всего мужчины (ОШ 1,535, 95 % ДИ 2,074–1,136, $p < 0,005$), бывшие курильщики (ОШ 1,696, 95 % ДИ 2,407–1,195, $p < 0,003$) и осмотренные ранее пульмонологом (ОШ 6,151, 95 % ДИ 8,869–4,265, $p < 0,001$) [96].

Важно сказать, что ХОБЛ являлась независимым фактором риска комбинированной конечной точки (частота смертности от всех причин и госпитализации по поводу ОДСН) у «сохранных» пациентов (непожилой возраст, сохраненная ФВ ЛЖ) (ОР 1,42, 95 % ДИ 1,14–1,77, $p = 0,003$) [217].

Проблема сопутствующей бронхообструкции состоит и в подборе оптимальной терапии. В то время как терапия БАБ и иАПФ оправдана для модификации прогноза при ХСН, существуют данные о том, что врачи с осторожностью назначают или даже отменяют данные группы препаратов, что может послужить дополнительным фактором, ухудшающим прогноз у такой группы пациентов [13, 67].

1.3.3 Сахарный диабет 2-го типа

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывают, что число взрослых, живущих с СД 2-го типа, увеличилось почти в четыре раза с 1980 г. (до 422 миллионов), увеличится до 552 миллионов к 2030 г. и 693 миллионов к

2045 г. [91, 233]. Глобальная распространенность диабета среди возрастной группы 20–79 лет составляет 8,8 %, каждый второй человек не знает о своем заболевании, что приводит к макроангиопатии и сердечно-сосудистым осложнениям [123]. В отечественном регистре NATION у 5,4 % участников был диагностирован СД2, а процент участников с ранее не диагностированным СД2 составил 54 % [9]. СД2 связан с 2–4-кратным увеличением риска возникновения СН, а пациенты с ХСН в сочетании с СД2 имеют прогноз хуже, чем у больных без СД2 [168].

Распространенность СД2 у лиц с ХСН быстро увеличивается, в том числе на фоне эпидемии ожирения [166, 210]. При этом убедительно доказано, что поддержание метаболического здоровья (рациональное питание, отказ от алкоголя) может снизить последующий риск сердечно-сосудистых заболеваний независимо от риска СД2 [175, 236]. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением описана так называемая кардиомиопатия ожирения, представляющая из себя сочетание эксцентрической гипертрофии и дилатации [79].

В числе ранее выявленных факторов риска СД2 были депрессия, начало курения, курение в течение всей жизни, потребление кофе, повышенный индекс массы тела (ИМТ) в детском и взрослом возрасте, процентное содержание жира в организме, масса висцерального жира, частота сердечных сокращений в покое. По результатам последних исследований, выявлен новый фактор риска развития ожирения и диабета – бессонница [235]. Короткая продолжительность сна ухудшает результаты лечения по снижению веса посредством изменений энергетического гомеостаза, резистентности к инсулину и функции бета-клеток [221].

С ростом распространенности СД2 в популяции увеличивается рост пациентов с ХСН, что подтверждает тесную связь между диабетом и сердечной недостаточностью [50]. Эта закономерность имеет патогенетическое обоснование. Индуцированная диабетом гипергликемия и гиперинсулинемия приводят к повреждению капилляров, миокардиальному фиброзу и гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией [112, 147, 159, 169, 196, 222]. На кардиомиоцитах также наблюдается липотоксичность с обширными жировыми отложениями или липидными каплями [112]. Кроме того, повышенный окислительный процесс и

воспаление вызывают сердечный фиброз и гипертрофию [169]. В совокупности эти данные указывают на то, что метаболическая эффективность миокарда при СД2 резко снижена, а это означает, что для выполнения той же работы диабетическому сердцу требуется гораздо больше кислорода, чем здоровому [159]. Важно отметить, что способность сердца запасать энергетические субстраты в форме гликогена и триглицеридов ограничена, поэтому усиление работы сердца зависит от его способности повышать захват и использование гликогена или жирных кислот [133].

«Диабетическая кардиомиопатия» – новый термин, предложенный для описания сердечной дисфункции при отсутствии значительного поражения коронарных артерий, АГ и клапанных пороков [100]. По литературным данным, пациенты с сердечной недостаточностью имеют в четыре раза более высокую распространенность СД2 (20 %), чем пациенты без сердечной недостаточности (4–6 %), а 40 % пациентов с СД2 когда-либо были госпитализированы по ОДСН [151, 232].

Помимо этого, пациенты с СД2 имеют на 75 % более высокий риск смерти от ССЗ или госпитализации с ОДСН по сравнению с пациентами без СД2: как предиабет (ОР 2,9, 95 % ДИ 1,1–7,9, $p = 0,041$), так и СД2 (ОР 9,7, 95 % ДИ 2,9–36,7, $p = 0,018$) независимо увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами с нормогликемией [151]. К тому же риск развития СН увеличивается в 2,5 раза для пациентов с СД2 и в 1,7 раза – для пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или инсулинрезистентностью по сравнению с больными без диабета [152, 183]. Пациенты с СД2 и ХСН старше 65 лет имеют в 10 раз более высокий риск летального исхода [152, 232].

1.3.4 Анемия и дефицит железа

Анемия встречается у 30 % стабильных амбулаторных пациентов и 50 % пациентов с ОДСН, абсолютный или функциональный дефицит железа (ДЖ) наблюдается примерно у 50 % пациентов с ХСН [38]. Оба этих сопутствующих

заболевания часто сосуществуют и независимо связаны с повышенной смертностью и риском госпитализации, сниженной способностью к физическим нагрузкам, снижением КЖ [64, 137, 216].

По данным исследования PRAISE, снижение уровня гематокрита на 1 % приводило к увеличению риска смерти пациентов с ХСН на 11 % [162]. По результатам анализа, проведенного в Канаде у обследованных 12 065 пациентов, анемия была выявлена в 17 % случаев, при этом коэффициент риска смерти ($R = n/N$, где n – число неблагоприятных последствий, а N – возможное число неблагоприятных последствий за определенный период (среднее за предыдущие аналогичные периоды) у пациентов с анемией в этом исследовании составил 1,34 [121]. Частота анемии у 2 653 пациентов, рандомизированных в исследование CHARM в Канаде и США, составила 27 % у пациентов с сохраненной и 25 % у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [88]. По данным метаанализа, проведенного в 2008 г., в который вошло всего 34 исследования, включавшие 153 180 пациентов, распространенность анемии у пациентов с ХСН составила 37,2 % [65].

ДЖ чаще встречается у женщин и лиц с более выраженными симптомами ХСН, анемией или сохранной ФВ [90]. Насыщение трансферритина <20 % и сывороточное железо ≥ 13 ммоль/л, были связаны с более высокой 5-летней смертностью (ОШ 1,27, 95 % ДИ 1,14–1,43, $p < 0,001$, и ОШ 1,37, 95 % ДИ 1,22–1,54, $p < 0,001$ соответственно) [90]. Ферритин сыворотки >100 нг/мл, как правило, был связан с более низкой смертностью (ОШ 0,91, 95 % ДИ $0,81 \pm 1,01$; $p = 0,09$) [90].

В ходе субанализа DAPA-HF ($n = 3\ 009$) выполнена оценка насыщения ферритином и трансферрином, и у 43,7 % был ДЖ. Частота первичной конечной точки (госпитализация, экстренное обращение, сердечно-сосудистая смерть) была выше у пациентов с ДЖ (16,6 на 100 человеко-лет) по сравнению с пациентами без него (10,4 на 100 человеко-лет; $p < 0,0001$) [145].

В европейских исследованиях ($n = 1\ 821$) пациенты с ХСН и ДЖ имели более высокую общую смертность в сравнении с больными ХСН без ДЖ, увеличение общей смертности прослеживалось как у больных с абсолютным (ОШ 1,26, 95 %

ДИ 1,01–1,56, $p = 0,03$), так и с функциональным ДЖ (ОШ 1,50, 95 % ДИ 1,16–1,93, $p = 0,0017$) [144].

Во Франции и в Италии у больных с ОДСН распространенность ДЖ варьируется от 72 до 83 % [216]. Важность коррекции ДЖ продемонстрирована в исследовании AFFIRM-АНФ. У пациентов с ДЖ и ФВ ЛЖ менее 50 %, у которых стабилизировалось состояние после эпизода ОДСН, лечение карбоксимальтозатом железа (КМЖ) было безопасным и снижало риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [176].

1.3.5 Избыточная масса тела и ожирение

Состав тела в настоящее время рассматривается как системный маркер тяжести при хронических заболеваниях, в том числе ХСН. Для таких пациентов характерными являются уменьшение костной и мышечной массы, перераспределение жировой массы. У пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста потеря мышечной ткани имеет существенные клинические последствия в виде развития синдрома хрупкости, высокого риска падений и переломов, ухудшения КЖ, а также инвалидности, регоспитализаций и повышенной смертности [146].

Влияние дефицита массы тела на выживаемость при ОДСН отражено в результатах регистра Павловской больницы, где индекс массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$ повышал риск смерти в 4,18 раза, и регистра ОРАКУЛ-РФ, где клинически значимое влияние оказывал ИМТ $\leq 19 \text{ кг/м}^2$ [1, 2, 25].

Внимание к составу тела при ХСН также усиливается за счет «парадокса ожирения». Хотя ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и может быть фактором риска ХСН, в литературе встречаются противоречивые данные о влиянии ожирения на выживаемость [103]. ИМТ следует рассматривать как оценку веса, а не состава тела, так что повышенный ИМТ не

обязательно эквивалентен увеличению жировой массы. Так, при некоторых экстремальных состояниях хронических заболеваний, таких как саркопеническое ожирение, комбинированное увеличение жировой массы и потеря мышечной массы, связано с неблагоприятными исходами, а при ожирении с сохраненной мышечной массой, напротив, имеет более благоприятный прогноз [198]. Поскольку ИМТ не всегда может точно отражать состав тела, было предложено использовать площадь поверхности тела в качестве лучшего показателя метаболической массы, не связанного с патологической жировой массой при ХСН. Площадь поверхности тела оценивали в долгосрочном регистре Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, в котором у пациентов с ХСН обоих полов общая и сердечно-сосудистая смертность, но не госпитализации по ОДСН, обратно коррелировали с уровнями площади поверхности тела [73].

Саркопения характеризуется постепенной потерей массы и силы скелетных мышц и, хотя обычно ассоциируется с ускоренным старением, в настоящее время может начинаться после 40 лет [29]. В настоящее время распространенность саркопении в общей популяции колеблется от 5 до 50 % в зависимости от возрастной категории [37]. Снижение двигательной активности и толерантности к физическим нагрузкам, а также сопутствующие анемия и ХБП обуславливают высокую предрасположенность к саркопении пациентов с сердечной недостаточностью. Выживаемость пациентов с ХСН и саркопенией ниже, чем в группе пациентов с ХСН без саркопении [8].

Распространенность морбидного ожирения тесно связана с распространенностью ХСН: через 20 лет жизни вероятность ХСН у пациента с морбидным ожирением составляет 70 %, а через 30 лет – 90 %. Самостоятельное клинико-прогностическое значение имеет ожирение, сопутствующее с проявляющейся гипертрофией миокарда ЛЖ. Вероятность формирования гипертрофии миокарда ЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5 %, а у лиц с ожирением – 29,9 % [69]. Распространенность ожирения различна при различных формах СН: оно присутствует у 85 % пациентов с сердечной недостаточностью с

сохранной фракцией выброса (СНсФВ), но менее чем у 50 % пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [72].

При анализе госпитальных результатов 800 пациентов с ОДСН подтверждено влияние ожирения на исходы. Пациенты с ожирением чаще нуждались в неинвазивной ИВЛ в госпитальном периоде (ОШ 3,098, 95 % ДИ 1,697–5,657, $p = 0,0002$), а после выписки имели более высокий риск повторной госпитализации в течение 30 дней (ОШ 1,775, 95 % ДИ 1,33–2,37, $p = 0,0001$) по сравнению с пациентами без ожирения [134].

1.4 Другие предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

1.4.1 Половая принадлежность

На протяжении некоторого времени доля пациенток женского пола в регистровых и клинических исследованиях была меньше, чем доля мужчин, однако в последнее время вопросы гендерных различий в клинике, патогенезе и терапии различных заболеваний изучаются активнее. Гендерные особенности оказывают влияние не только на течение различных заболеваний, но и влияют на принятие тактических решений лечащими врачами. ХСН не является исключением. Например, женщины составляют меньшинство пациентов в листе ожидания на трансплантацию сердца или другие передовые методы лечения ХСН при условии, что отдаленные результаты трансплантации сердца одинаковы как у мужчин, так и у женщин [120, 127].

Использование вспомогательных желудочковых устройств у женщин прогрессивно растет и в настоящее время достигает сопоставимого количества с мужчинами [139]. В структуре ССЗ у больных с ХСН имеются половые различия:

у мужчин чаще встречается ИБС (перенесенный ИМ), у женщин – АГ. При этом у женщин ХСН протекает преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ (доля пациенток с данным вариантом ХСН возрастает до 22 %), превышая аналогичный показатель у мужчин в два раза [3]. По данным исследования ЭПОХА-Д-ХСН, отдаленный прогноз у мужчин, госпитализированных с ОДСН, оказался хуже, чем у женщин: смерть по любой причине была зафиксирована у 65,5 % мужчин и 48,1 % женщин, а медианы дожития составили 720 и 1 168 дней соответственно [45].

Интересно, что единого мнения ученых о том, лица какого пола госпитализируются чаще, не существует. Различные авторы приходят к противоположным выводам. Проведенный масштабный анализ опубликованных исследований на период с 2002 по 2017 г. привел авторов к выводу, что в течение 12 месяцев наблюдения чаще повторно госпитализируются женщины, а при более продолжительном периоде – мужчины [189].

1.4.2 Возрастной фактор и социальное положение

Увеличение возраста пациентов является независимым предиктором неблагоприятных исходов при хронической патологии. Ввиду возрастных особенностей диагностика ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста может быть затруднена. Это связано с когнитивным дефицитом, полиморбидностью, тревожно-депрессивными расстройствами. Поэтому, первоначальной задачей клинициста будет непосредственно постановка диагноза.

По результатам ЭПОХА-О-ХСН, эффективность в этом отношении показала шкала ШОКС: не требует применения инструментальных методов, ответы на все вопросы можно получить при сборе анамнеза и обычном физикальном исследовании, может применяться для комплексной оценки состояния больных с ХСН, а ее показатели хорошо коррелируют с функциональным классом заболевания и отражают тяжесть ХСН [47]. У трети или половины, по данным

разных авторов, пожилых больных с клиническими признаками ОДСН систолическая функция остаётся сохранной, а примерно у 15 % пожилых пациентов значения ФВ вообще превышают 70 %. Таким образом, среди пациентов пожилого и старческого возраста доля пациентов с сохранной ФВ ЛЖ достаточно высока при всех ФК заболевания. Для пациентов в возрасте старше 75 лет в большом проценте случаев выявляются как низкая, так и высокая ФВ, данное явление получило название «поляризации ФВ ЛЖ» [116]. С учетом возраста и наличия коморбидности, у пожилых пациентов исходно возможно повышение натрийуретического пептида (НУП), что делает его определение не информативным [74].

По данным различных популяционных исследований определены социально-демографические факторы, оказывающие влияние на течение ХСН и прогноз при указанном заболевании. Возраст пациентов с ХСН является установленным фактором, снижающим приверженность: пациенты старческого возраста (75–89 лет) менее привержены к терапии, что связано с забывчивостью [17]. Возраст ≥ 80 лет был значимо связан с худшими исходами, как и остаточный застой при выписке, являясь независимым предиктором неблагоприятного прогноза [68].

У женщин прогноз несколько лучше, что может быть связано с более высокой приверженностью (регулярно принимали препараты 47,3 % женщин и 25 % мужчин, включенных в исследование) [17, 203]. При этом женщины с более низким образованием были менее привержены (61 %) к лечению, чем женщины с более высоким образованием (74 %). У мужчин же наблюдалась обратная картина: лица с более низким уровнем образования были более приверженными, чем лица с высшим образованием [75]. Заболеваемость ХСН непропорционально высока среди социально-экономически неблагополучных групп, а исходы в этой группе хуже [53]. Показатели госпитализации и смертности по любой причине в первый год были значительно выше в наиболее неблагополучной социально-экономической группе, чем в наиболее обеспеченной группе [53]. Отсутствие работы было также связано с низким уровнем доступности медицинской помощи [165].

Наличие социальной поддержки и супруга (супруги) ассоциировалось с более высокой приверженностью к лечению, а различные аспекты стресса, в том числе хронический стресс, также были отмечены как препятствия для соблюдения режима лечения [206]. Решение проблемы низкой приверженности – создание и развитие сети кабинетов или центров СН, ведение более агрессивной тактики в плане качества и объема медикаментозного лечения, что в итоге приводит к более низким показателям смертности и повторных госпитализаций по причине ОДСН [35]. Значимое влияние на показатели приверженности может оказать система льготного лекарственного обеспечения, подразумевающая в настоящее время возможность бесплатного для пациента назначения более 30 наименований медикаментозных препаратов у пациентов после острых сосудистых событий и плановых кардиохирургических вмешательств в течение последующих двух лет. С этой позиции представляется важным, что именно в России сделан значимый шаг по устранению социальных ограничений как возможной причины низкой приверженности у пациентов с СН.

1.4.3 Фракция выброса левого желудочка

Согласно современным европейским и американским рекомендациям, сердечная недостаточность может классифицироваться по ФВ ЛЖ: СН с низкой ФВ ЛЖ (СН_нФВ, ФВ ≤ 40 %), СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, СН_{ус}ФВ – от 41 до 49 %, СН с сохраненной ФВ ЛЖ, СН_сФВ – ФВ ЛЖ от 50 % и выше [47, 51]. В настоящее время отмечена тенденция увеличения распространенности СН_сФВ в сравнении с распространенностью СН_нФВ [129]. Степень снижения ФВ ЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, в то время как риск несердечно-сосудистых неблагоприятных исходов в целом выше в популяции с СН_сФВ [135, 136].

По данным исследования ASIAN-HF ($n = 6\ 480$), общая годовая смертность от всех причин для всей популяции пациентов с ХСН составила 9,6 %, с тенденцией к более высоким уровням смертности у пациентов с СНнФВ, чем при СНсФВ (10,6 % и 5,4 % соответственно, $p < 0,001$) [191].

Американской кардиологической ассоциацией выявлено, что среди госпитализированных по причине ОДСН почти половина характеризуется наличием СНнФВ [48]. В исследовании CHARM [135] риск смерти от всех причин составил 15,8 % у пациентов с СНусФВ в течение 3 лет наблюдения, что является заметно более низким показателем по сравнению с оценками из регистровых исследований (7–34 % через 1 год) [54, 85, 115, 161, 199]. В исследовании OPTIMIZE-HF риск госпитальной летальности был ниже у пациентов с СНсФВ, но в течение 60–90 дней наблюдения после выписки пациенты с сохранной систолической функцией имели аналогичный риск смертности (9,5 % против 9,8 %, $p = 0,459$) и частоту повторных госпитализаций (29,2 % против 29,9 %; $p = 0,591$) по сравнению с больными с систолической дисфункцией ЛЖ, что подтверждает плохой прогноз в отношении всех пациентов, разделенных по группам согласно ФВ [84, 180]. Таким образом, наличие симптомной СН вне зависимости от значения ФВ ЛЖ ассоциируется у пациентов с высоким риском смерти и регоспитализаций. Значимый инструмент улучшения прогноза при этом – назначение медикаментозных препаратов, улучшающих выживаемость. В настоящее время для пациентов с СНнФВ имеются четыре класса лекарственных препаратов, улучшающих прогноз: блокаторы РААС, включая сакубитрил/валсартан, БАБ, АМКР и глифлозины. Доказательность в отношении СНусФВ и СНсФВ высокого уровня (IA) имеется лишь в отношении глифлозинов. Остальные группы препаратов можно рассматривать в качестве медикаментозной опции, направленной на снижение риска регоспитализаций и для коррекции коморбидности.

1.5 Приверженность к назначенной терапии как прогностический фактор при сердечной недостаточности

Целью ведения пациента с ХСН является улучшение физического состояния и КЖ пациента, предотвращение регоспитализации и снижение риска смерти [220]. Одним из факторов, способствующих повышению риска регоспитализации, является недостаточная приверженность пациентов к рекомендуемой терапии и самостоятельным мероприятиям по модификации образа жизни [174]. Более приверженные к терапии пациенты с ХСН имеют лучшее КЖ, прогноз и выживаемость, чем пациенты с низким уровнем приверженности [202]. Пациент считается приверженным к назначенной терапии (характеризуется высоким уровнем приверженности), если он принимает 80–120 % единиц таблетированного медикаментозного препарата от общего количества в 100 % единиц таблеток, назначенного ему. Такой критерий традиционно предлагается для определения в рандомизированных клинических исследованиях, где можно подсчитать общее количество таблеток конкретного (исследуемого) медикаментозного препарата, назначенного пациенту в единице времени (месяц, 3–6 месяцев и т. д.). В реальной клинической практике определить уровень приверженности пациента к назначенной терапии гораздо сложнее. Чаще всего она оценивается с помощью определенных стандартизированных анкет или с помощью активного опроса пациента (и фиксируется с его слов, например, при телефонном контакте).

По данным РЕгистра КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) [4], приверженным к медикаментозной терапии является лишь каждый третий пациент с ХСН, в то время как, по данным других авторов, доля лиц с неудовлетворительной приверженностью среди госпитализированных с ОДСН достигает 60 % [34]. Несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и медикаментозному лечению при ХСН может привести к декомпенсации течения СН, снижению КЖ, регоспитализации, смерти и увеличивает стоимость лечения каждого пациента с СН и развившейся декомпенсацией [24, 101].

Несоблюдение предписаний врача также увеличивает медикаментозную нагрузку на пациентов с декомпенсацией и перегружает расходами систему здравоохранения [197]. Предикторами низкой приверженности пациентов с СН к назначенной терапии могут быть пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний (коморбидность), низкая информированность о значимости постоянного приема лекарственных препаратов, а также о возможных побочных эффектах медикаментов [170].

Следует отметить, что золотого стандарта для объективной оценки уровня приверженности к лечению в реальной клинической практике до сих пор не существует: ни один из предлагаемых на сегодняшний день способов не является абсолютно надежным. Именно вследствие того, что низкий уровень приверженности пациентов с ХСН к назначенному лечению является глобальной проблемой, способы точной оценки приверженности активно изучаются.

В период с декабря 2016 по февраль 2018 г. С. С. Буновой и Н. И. Жернаковой было проведено исследование по оценке приверженности у больных, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, оказывающем неотложную помощь по таким нозологиям как АГ, ФП и ХСН. По результатам исследования у больных с ХСН ($n = 178$) приверженность к лекарственной терапии, оцениваемая с помощью опросника КОП-25, соответствовала низкому уровню у 26,4 % пациентов, среднему уровню – у 42,1 % больных и высокому уровню – у 31,5 % пациентов [34]. В другом исследовании у пациентов с ХСН были получены сопоставимые результаты: высокому уровню приверженности по КОП-25 соответствовало 28 % опрошенных [20].

Пилотные данные российского наблюдательного исследования COMPLIANCE показали, что приверженность больных с ХСН к назначенной терапии в целом была удовлетворительной [23]. При ее оценке выявлено, что общая приверженность больных по шкале НОДФ-1 оказалась существенно ниже, чем приверженность к конкретным препаратам. Хуже всего была приверженность к приему ингибиторов РААС (71 %) и АМКР (77 %), более высокая – к приему БАБ (86 %).

Результаты проспективного многоцентрового обсервационного исследования The Adherence to guideline-directed medical and device Therapy in outpatients with HFrEF (ATA), целью которого являлось изучение приверженности к терапии в амбулаторных условиях у больных с ХСН, свидетельствуют, что доля пациентов, получавших целевые дозы медикаментозного лечения, составила 24,6 % для ингибиторов РААС, 9,9 % для БАБ и 10,5 % для АМКР [62]. В описанном проекте не использовался конкретный опросник, а регистрировали факт приема препарата. Также было отмечено, что около 40 % пациентов после выписки из стационара пропускают назначаемую в течение 14 дней явку к врачу, что затрудняет процесс формирования и закрепления приверженности [62].

Важно отметить, что в большинстве случаев приверженность оценивается в условиях проведения клинических исследований и рутинная оценка ее в повседневной практике не проводится, в том числе и потому, что не включена в критерии качества оказания медицинской помощи при ХСН и при оформлении медицинской документации [19, 190]. При этом анкетирование пациентов с ХСН в отношении приверженности к назначенному лечению может осуществляться средним медицинским персоналом в амбулаторных центрах ХСН и центрах высокого риска, а также посредством электронных опросов, в том числе с применением цифровой автоматизации (система автодозвона, голосовой помощник, чат-бот). Своевременное выявление пациентов с низкой приверженностью позволит индивидуализировать подход к их ведению, разработать персонифицированные профилактические, образовательные и мотивационные мероприятия и таким образом улучшить отдаленный результат лечения.

Основные перспективные методы улучшения приверженности у пациентов с ХСН можно разделить на четыре группы:

1. Повышение информированности пациентов о смысле и цели принимаемой терапии:

а) обучение пациентов (школы по «заболеваниям», информирование больных лечащим врачом; специальная литература для пациентов);

б) вовлечение пациента в процесс лечения и контроля его эффективности, безопасности (дневник давления и пульса, гликемии);

в) внедрение принципов ответственного контролируемого самолечения;

г) поощрение и поддержка со стороны семьи, друзей (повышает вовлеченность пациента и уровень самоконтроля);

д) формирование и закрепление представлений пациента о значимости немедикаментозного лечения (модификация образа жизни: отказ от вредных привычек, рациональное питание, регулярная физическая нагрузка, нормализация сна).

2. Оптимизация режима приема лекарственных препаратов.

3. Улучшение доступности медицинской помощи и сокращение ее ожидания за счет развертывания сети амбулаторных кабинетов ХСН.

4. Формирование доверительных отношений врач – пациент, обеспечивающих высокую степень партнерства в достижении общих целей [30].

Особое внимание стоит уделить амбулаторным кабинетам для пациентов с ХСН. Основной задачей сотрудников кабинета является в том числе и телефонный опрос больных, находящихся на диспансерном учете. Развитие сети кабинетов ХСН позволит избежать повторных госпитализаций и снизит нагрузку на стационарное звено. Значимая роль в этой модели оказания медицинской помощи отводится самим больным с ХСН, которые обучаются управлению своим заболеванием в формате школ, групповых занятий по физической реабилитации, переходя от патерналистической модели общения с врачом к партнерской.

Следует отметить, что до настоящего времени не регламентирован опросник для оценки приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с ХСН. Среди нескольких возможных методов диагностики и контроля того, как пациенты соблюдают врачебные рекомендации по приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни, нет ни одного, лишенного недостатков, и с высокой точностью дающего ответы на данные вопросы [120].

Еще одна нерешенная проблема – это низкая приверженность врачей к назначению прогноз-модифицирующей терапии. Так, в одном из исследований

приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций также была недостаточной – у больных с АГ и постинфарктным кардиосклерозом чаще ($p < 0,05$) назначалась монотерапия ингибиторами РААС (73,7 %), БАБ (56,7 %), а комбинация ингибиторов РААС и БАБ – только в 44,6 % случаев, что не соответствует современным подходам к лечению пациентов с ХСН [4].

1.6 Подходы к оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности

Фармакологическое лечение СН направлено на долгосрочное лечение патологии, улучшение выживаемости, снижение смертности, улучшение клинического состояния, функциональных возможностей и предотвращение госпитализаций по причине декомпенсации [164]. У пациентов с СНнФВ предполагаемая совокупная польза является наибольшей для так называемой квадротерапии, состоящей из комбинации ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), БАБ, АМКР и глифлозинов (ингибиторов SGLT-2) [55, 118].

Комплекс сакубитрил/валсартан является первым из класса АРНИ, он ингибирует неприлизин и замедляет деградацию натрийуретических пептидов (НУП), брадикинина, адреномедуллина и других пептидов [52]. Основными исследованиями, продемонстрировавшими эффективность этого класса при ХСН, были PARADIGM-HF, PIONEER-HF, PROVE-HF и EVALUATE-HF.

В исследовании PARADIGM-HF установлено преимущество АРНИ над эналаприлом в виде снижения частоты неблагоприятных событий и смертности, улучшения тяжести симптомов и функциональной работы сердца, снижения сывороточного уровня биомаркера NT-pro BNP и улучшения КЖ через 24 недели лечения [218]. Результаты PIONEER-HF показали снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 20 %, снижение уровня смертности от любой причины на 16 % [66]. В исследованиях PROVE-HF и EVALUATE-HF сакубитрил/валсартан

продемонстрировал обратное ремоделирование сердца и снижение NT-pro BNP [104].

Следующим компонентом прогноз-модифицирующей терапии при ХСН являются иSGLT-2. В исследованиях DELIVER и EMPEROR глифлозины снижали риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СНнФВ или СНсФВ [113, 114, 167, 204]. Лечение дапаглифлозином улучшает сердечно-сосудистые исходы, приводя к большему улучшению симптомов у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения и имеет дополнительное преимущество, вызывая умеренную потерю веса и замедляя скорость снижения клубочковой фильтрации по сравнению с плацебо [93]. Эмпаглифлозин показал клиническую эффективность при ХСН независимо от ФВ или наличия/отсутствия диабета в исследованиях EMPEROR-REDUCED и EMPEROR-PRESERVED соответственно [78].

Доказанные преимущества иSGLT-2 в отношении сердечно-сосудистых исходов и функции почек должны повышать приверженность клиницистов, поскольку эта группа стала базовой терапией для всех пациентов с сердечной недостаточностью [92].

АМКР, такие как спиронолактон и эплеренон, снижают смертность при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [111]. Их широкое применение ограничено ввиду предполагаемого риска гиперкалиемии и гормональных побочных эффектов спиронолактона. Новые нестероидные АМКР проявляют сильное противовоспалительное и антифибротическое действие, помимо классического действия ингибирования на водно-электролитный гомеостаз, имея дополнительное преимущество у пациентов с сердечно-почечной недостаточностью (например, финеренон) [111]. Применение АМКР может приводить к гиперкалиемии и последующей отмене приема, однако добавление эмпаглифлозина ассоциировано с меньшей частотой отмены АМКР по этому противопоказанию [142, 158, 211]. Учитывая описанный профиль «польза – безопасность» стероидных АМКР, активно ведется разработка новых селективных нестероидных АМКР с целью повышения эффективности и снижения нежелательных побочных эффектов, в

частности гиперкалиемии [150]. С точки зрения безопасности, новые нестероидные АМКР (эплеренон и финеренон) меньше вызывают гиперкалиемию, чем обычные стероидные АМКР, у пациентов с ХБП на фоне лечения блокаторами РААС [223]. Это представляет собой большой шаг вперед для их будущего использования, особенно у пациентов с сопутствующей терапией РААС и/или прогрессирующей ХБП и с сердечной недостаточностью [149].

В рандомизированном исследовании фазы III FIDELIO-DKD финеренон значительно снижал частоту первичных и комбинированных конечных точек по сравнению с плацебо, что позволяет предположить, что финеренон может предотвращать прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с ХБП и СД2 [70]. В исследовании FIGARO-DKD будет дополнительно рассмотрен вопрос о том, может ли финеренон снизить риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этой популяции пациентов. В совокупности эти исследования должны установить роль финеренона в кардиоренальной терапии [122].

БАБ являются лекарственными препаратами, которые оказывают значительное влияние на долгосрочный прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [55]. Соответственно, они рекомендуются в качестве терапии первой линии при дисфункции ЛЖ, и их необходимо титровать до максимально переносимой дозы для полноты эффекта [59]. Коморбидные состояния при ХСН по-прежнему вызывают опасения в назначении и титрации БАБ у пациентов из-за потенциального негативного влияния этих препаратов на симптомы, качество жизни и прогрессирование коморбидного состояния [226]. Селективные БАБ, в частности бисопролол и небиволол, предпочтительны у пациентов с СНнФВ с нарушенной диффузионной способностью легких на исходном уровне или при частом воздействии гипоксии (высота, авиаперелеты), а также при наличии клинических и/или рентгенологических признаков скопления жидкости в легких [86]. Установлено, что при СНнФВ с множественными сопутствующими заболеваниями более высокие дозы БАБ были связаны с более низкими

показателями смертности от всех причин, прогрессирования СН и внезапной смерти [105].

Определено, что у пациентов с ХСН выявлено проградцентное снижение риска смерти или повторной госпитализации при назначении монотерапии, двойной терапии и тройной терапии по сравнению с отсутствием оптимальной медикаментозной терапии после индексной госпитализации, что отражает пользу и выраженный эффект каждого компонента «квадротерапии» в отдельности [190]. Однако только в составе «квадротерапии» эффекты всех ее компонентов реализуются максимально полно.

По данным регистра СНАМР-НФ, догоспитально только 73 % пациентов с СНнФВ получали иАПФ/БРА/АРНИ, 66 % БАБ и 33 % АМКР [157]. При этом инициация или титрование дозы БАБ, иАПФ/БРА/АРНИ и АМКР происходит только у 10 % пациентов с СНнФВ в течение 1 года после госпитализации [229]. Это ведет к тому, что значимая доля пациентов ХСН не получает целевые дозы препаратов на догоспитальном этапе: БАБ назначаются у 18,7 %, иАПФ/БРА – у 10,8 %, АРНИ – у 2,0 % [157].

В последние годы появились исследования концепции «движения влево», которая доказывает необходимость максимально раннего внедрения рекомендованной медикаментозной терапии в качестве потенциальной стратегии для улучшения результатов, однако требуется установление точного момента времени для инициации медикаментозной терапии и выявления пациентов с высоким риском регоспитализации [227]. Инициация «квадротерапии» в стационаре, куда пациент поступил по поводу ОДСН, если она не была реализована ранее, представляется максимально эффективной технологией повышения приверженности пациентов на амбулаторном этапе.

Глобальными задачами госпитального этапа у пациентов с ОДСН являются установление и устранение причин декомпенсации, оценка степени компенсации коморбидных заболеваний и коррекция ранее принимаемой терапии, то есть реализация концепции «квадротерапии» [51]. Следует отметить, что при ОДСН с СНнФВ подбор медикаментозной терапии и достижение оптимальных доз

препаратов лимитирует функция почек, поэтому коррекция терапии проводится после получения стабильного темпа диуреза и оценки фильтрационной способности почек [140, 157]. Еще одним аспектом, затрудняющим назначение рекомендованной медикаментозной терапии при тяжелой ХСН, является гипотония. Сочетанный прием препаратов, оказывающих гипотензивный эффект, таких как ингибиторы РААС, АРНИ, диуретики и БАБ, может приводить к избыточному снижению давления. Титрация доз, начиная с малых, позволяет подобрать терапию. Определено при этом, что до 42 % пациентов не получают рекомендованную медикаментозную терапию в течение 30 дней после ОДСН, а 45 % не получают «квадротерапию» в течение 1 года после госпитализации [190]. Более того, у большинства пациентов с СНнФВ терапия не изменилась в течение года, несмотря на то что пациенты были выписаны из стационара после ОДСН на субоптимальных дозах [229]. Таким образом имеет место врачебная инертность на амбулаторном этапе. В исследовании PARADIGM-HF переносимость АРНИ и иАПФ была сопоставима в группах с низким САД, а применение АРНИ снижало риск развития гипотонии при лечении данной группы пациентов [215].

Старт назначения глифлозинов в стационаре у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, приводит к значительному клиническому улучшению в течение 90 дней после начала лечения: уровень смертности от сердечно-сосудистых причин составил 10,6 в группе сотаглифлозина и 12,5 в группе плацебо (ОШ 0,84; 95 % ДИ 0,58–1,22); уровень смертности от любой причины составил 13,5 в группе сотаглифлозина и 16,3 в группе плацебо (ОШ 0,82, 95 % ДИ 0,59–1,14) [208, 225]. Назначение канаглифлозина или эмпаглифлозина при ОДСН способствовало снижению веса, увеличению темпа диуреза и эффективности диуретиков без влияния на уровень креатинина, калия или артериального давления. Исследователи указывают, что необходимо дальнейшее использование иSGLT-2 в качестве петлевого диуретического адьюванта на стационарном этапе лечения ОДСН [207]. Через 30 дней после ОДСН у пациентов в группе плацебо рСКФ была ниже по сравнению с пациентами в группе

эмпаглифлозина, в которой также наблюдались более низкие уровни мочевой кислоты [108].

Известно, что пациенты после эпизода ОДСН относятся к группе особенно высокого риска регоспитализации. При назначении дапаглифлозина стационарно по поводу ОДСН отмечено снижение относительного и абсолютного риска таких исходов [228]. Показано, что продолжение перорального приема «квадротерапии» во время госпитализации по поводу ОДСН снижает риск смерти после выписки и повторной госпитализации по сравнению с прекращением приема оптимальной терапии [124]. Согласно исследованию ARIC, прекращение любой пероральной рекомендованной терапии у пациентов, госпитализированных с ОДСН, было связано с более высоким риском смертности [124].

Одной из современных концепций лечения ОДСН является устранение «застоя» в органах за счет форсирования диуреза. Большинство пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, характеризуются симптоматикой, обусловленной перегрузкой объемом жидкости, накопленной в результате патологических процессов при ХСН или из-за воздействия причин ОДСН. Достижение эуволемии является ключевой задачей, а пациенты с остаточным застоем заслуживают тщательного наблюдения после выписки, поскольку риск повторной госпитализации и смерти у таких лиц значительно выше при нарастании застойных явлений [58]. После выписки прием иАПФ/БРА, АМКР и БАБ способствует уменьшению рецидивирующего застоя, приводящего к ОДСН при СНнФВ. Однако большинство пациентов с недавней ОДСН нуждаются в продолжении приема диуретиков после выписки, чтобы предотвратить повторную задержку жидкости и регоспитализацию [77]. Резистентность к диуретикам является распространенной проблемой при лечении пациентов с ОДСН. Увеличение дозы петлевых диуретиков часто требуется сразу после выписки даже у пациентов, получающих все другие рекомендуемые в настоящее время методы лечения, что говорит о необходимости продолжения курации таких пациентов после эпизода ОДСН [66].

Установлено, что диуретический ответ на 1-й день госпитализации был значительно выше при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (3442 ± 1922 мл мочи против 2400 ± 993 мл мочи, $p = 0,013$); на 4-й день такой ответ был также лучше в группе применения эмпаглифлозина по сравнению с комбинацией фуросемида и плацебо ($0,35 \pm 0,44$ кг/40 мг против $-0,12 \pm 1,52$ кг/40 мг, $p = 0,37$) [188]. Изменение веса через 4 дня лечения составило $-2,83 \pm 3,15$ кг в группе эмпаглифлозина против $-2,30 \pm 3,26$ кг в группе плацебо ($p = 0,48$) [188]. При этом сочетание эмпаглифлозина и фуросемида позволяло снизить риск ОДСН или смерти от всех причин через 60 дней после выписки из стационара (10 % против 33 %, $p = 0,014$).

Суточная эквивалентная доза фуросемида и кумулятивная доза петлевых диуретиков, по данным исследования EMPAG-HF, были ниже, а диуретическая эффективность, выраженная в миллилитрах продукции мочи на миллиграмм эквивалента фуросемида, была выше в группе применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо [108].

Перспективным направлением лечения ОДСН является применение вазодилататоров. Метаанализ, проведенный Luo с соавторами, показал, что комбинация диуретической терапии с толваптаном была эффективнее для купирования кратковременной одышки, отека, снижения массы тела и увеличения диуреза, чем монотерапия традиционными диуретиками (ОШ 1,12, 95 % ДИ 1,05–1,18, ОШ 1,08, 95 % ДИ 1,02–1,15, ОШ -0,82, 95 % ДИ -0,94–0,71, ОШ 0,49, 95 % ДИ 0,39–9,60 соответственно) [154]. Этот результат был аналогичен данным метаанализа, проведенного Ma с соавторами, который показал, что толваптан в качестве адьювантной терапии может значительно снизить массу тела и значительно повысить уровень натрия в моче у пациентов с ОДСН [110]. Исследование AQUA-АНФ показало, что прием толваптана в качестве монотерапии (30 мг перорально, ежедневно) обеспечивает сопоставимые темпы диуреза с внутривенным введением фуросемида [231].

Сох с соавторами провели исследование, которое показало, что толваптан имеет сходные результаты в отношении потери веса с другими диуретиками, в

сочетании с повышением диуреза без выраженного снижения уровня натрия и хлорида в сыворотке по сравнению с другими [102]. Частота почечной дисфункции при применении толваптана была значительно ниже (2,5 % против 15,4 %), особенно у пациентов с СНсФВ, а при оценке ухудшения функции почек толваптан также оказался независимым фактором, улучшающим почечную функцию (ОШ 0,14 [0,02–0,98]) [192]. Аналогичные результаты, полученные Kin и соавторами, показали, что дополнительная терапия толваптаном была независимым фактором предотвращения почечной дисфункции (8,5 % против 24 %) [193]. Толваптан также может повышать уровень натрия, претендуя на позицию препарата выбора при ОДСН с гипонатриемией [234]. L.Wang и его коллеги установили, что толваптан предотвращал ОДСН, снижал смертность, частоту регоспитализаций и желудочно-кишечных кровотечений [201, 230]. Толваптан используется однократно в сутки с гибким титрованием и имеет ряд параметров для контроля (гипонатриемия, диурез, выраженность жажды). Таким образом, использование аквадетиков может улучшить результаты терапии пациентов с ОДСН [213].

В целом нет данных, свидетельствующих о том, что внутривенные вазодилататоры улучшают исходы у пациентов, госпитализированных с ОДСН; как таковое использование внутривенных вазодилататоров ограничивается купированием одышки у госпитализированных пациентов с ОДСН.

Известно, что при ОДСН и гипотонии внутривенная инотропная поддержка катехоламинами (дофамин, добутамин, норадреналин) или левосименданом может повысить сердечный выброс и улучшить гемодинамику у пациентов, однако существует недостаточно проспективных данных и недостаточно рандомизированных исследований, чтобы обосновать их влияние на исходы раннего или отдаленного этапа наблюдения при ОДСН, а не только на улучшение клинической симптоматики.

Важность ранней инициации терапии для коррекции ДЖ выражается не только в снижении риска последующих регоспитализаций по причине ОДСН, но также в улучшении течения ХСН [94, 98]. В американских (2В) и европейских рекомендациях (2А) рекомендовано применение карбоксимальтозата железа

(КМЖ) для пациентов с СНнФВ [52, 117]. Лечение КМЖ по сравнению с плацебо приводило к снижению риска регоспитализаций по поводу ССЗ или смертности от ССЗ на 41 %, снижению риска регоспитализаций по поводу ОДСН или смертности от ССЗ на 47 %, снижению риска рецидивов на 40 % сердечно-сосудистых госпитализаций или смертности от всех причин [143].

Раннее обсуждение и инициация хирургической помощи при ОДСН (искусственный ЛЖ, экстракорпоральная мембранная оксигенация, внутриаортальная баллонная контрпульсация), а также применение почечно-заместительной терапии при неэффективности медикаментозной терапии следует рассматривать в аспекте ведения ХСН междисциплинарной командой с привлечением кардиологов, реаниматологов и кардиохирургов. Такой подход может ассоциироваться со снижением 30-дневной смертности от всех причин (ОШ 0,61, 95 % ДИ $0,41 \pm 0,93$) и снижением внутрибольничной летальности (61,0 % против 47,9 %, $p = 0,041$) [205].

Таким образом, проблема ХСН и ОДСН является актуальной в научном плане с позиции выявления причин развития декомпенсации и предикторов неблагоприятного течения заболевания. В практическом плане остается нерешенным вопрос о необходимости оценки приверженности пациентов к оптимальной медикаментозной терапии на всех этапах лечения и повышения комплаентности больных за счет использования современных цифровых и организационных технологий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и дизайн исследования

В настоящей работе изложены результаты комплексного клинико-инструментального обследования 365 пациентов. Исследование состояло из двух этапов: госпитального регистра с участием 315 пациентов и подисследования для выявления эффективного инструмента для оценки приверженности к ранее назначенной терапии с участием 50 пациентов, госпитализированных с ОДСН.

Включение участников исследования, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша» (КККД) с диагнозом ОДСН, выполнялось с 01.01.2020 по 01.01.2021 сплошным методом (регистр). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КемГМУ», протокол № 255 от 11.11.2020. До начала включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения:

- все пациенты с верифицированным диагнозом ОДСН (выраженное обострение симптомов ХСН: одышка, отеки, выраженность артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), поступившие в отделение неотложной кардиологии № 2 КККД с 01.01.2020 по 01.01.2021;
- согласие на участие в исследовании;
- способность заполнить комплект опросников по приверженности к назначенной терапии (для пациентов в подисследовании).

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;

– наличие при поступлении в стационар тяжелых нарушений гемодинамики (кардиогенный шок), потребности в искусственной вентиляции легких и кардиотонической поддержки.

Конечными точками исследования были:

- смерть от любых или сердечно-сосудистых причин (ИМ, ОНМК, СПОН на фоне ХСН);
- повторная госпитализация по поводу ОДСН в течение года (регоспитализация).

Обследование пациентов на этапе включения в регистр включало: сбор анамнеза и жалоб, осмотр, запись электрокардиографии (ЭКГ), забор биохимического и общего анализа крови, коагулограмма, выполнение эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Дизайн регистровой части исследования представлен на рисунке 1.

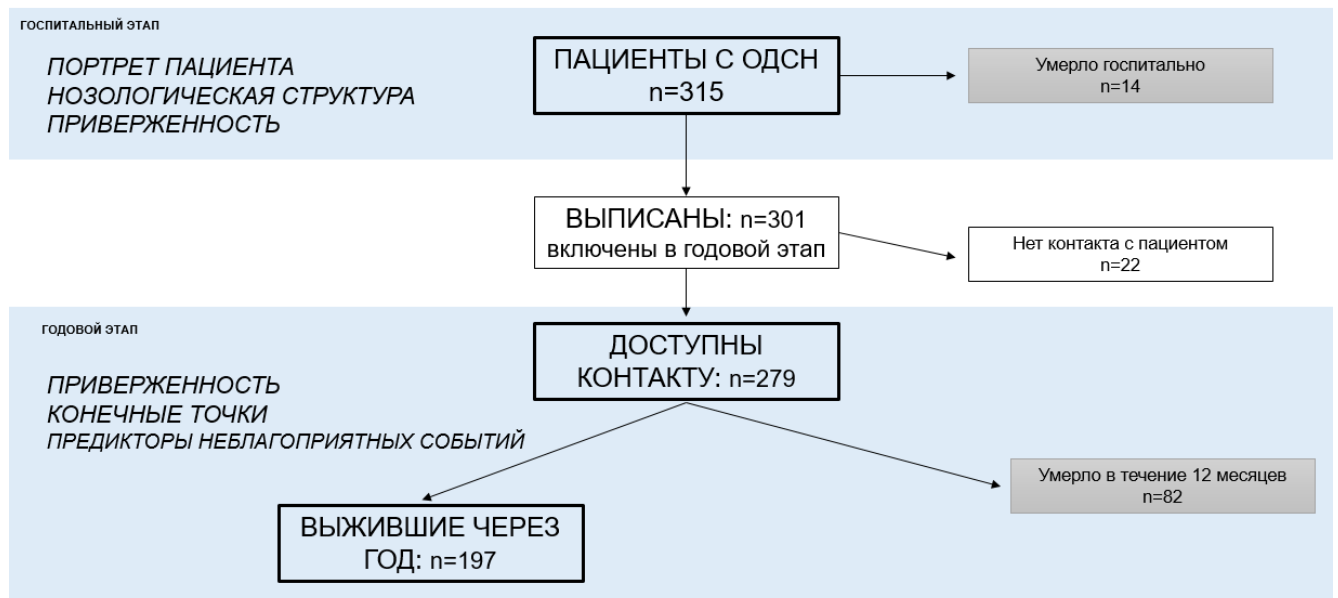


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Через 12 месяцев осуществлялся телефонный контакт с пациентами для оценки приверженности к назначенной ранее терапии, сбора информации о конечных точках. При отсутствии контакта по телефону сведения о витальном

статусе получены из медицинской информационной системы КККД им акад. Л. С. Барбараша. С 22 пациентами повторный контакт был потерян во всех формах.

Средний возраст пациентов регистровой части исследования составил $68,28 \pm 12,19$ года, доля пациентов мужского пола – 51,11 % ($n = 161$). АГ выявлена у 88,36 % ($n = 281$), хроническую ИБС в качестве основного заболевания имели 71,11 % ($n = 224$) пациентов, ранее перенесли ИМ 33,01 % ($n = 105$) пациентов, ФП была зарегистрирована у 74,29 % ($n = 234$) больных; кардиомиопатии – у 5,7 % ($n = 18$) пациентов, а различные пороки сердца – у 27,3 % ($n = 86$) больных. Госпитальная летальность при ОДСН составила 4,44 % ($n = 14$), с 7,3 % пациентов не удалось наладить повторного контакта по телефону (22 из 301), общая годовая летальность составила 29,4 % ($n = 82$).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таким образом, можно говорить о высоком уровне кардиальной и некардиальной коморбидности у пациентов с ОДСН. Так, частота анемии достигает 36 %.

В рамках подисследования по сравнению различных опросников для оценки приверженности к терапии на амбулаторном (догоспитальном) этапе у пациентов с ОДСН было выключено с помощью подписания отдельного информированного согласия 50 больных. После клинической стабилизации состояния пациентам был предложен комплект опросников. Дизайн подисследования представлен на рисунке 2.

Также был проведен анализ фактической приверженности в наиболее распространенной группе (ИБС в сочетании с ФП ($n = 31$)), которая после обработки данных составила 22,6 %.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в подисследовании представлена в таблице 3.

Таблица 2 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, n = 315

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	161 (51,11)
АГ, n (%)	281 (88,36)
ИБС, n (%)	224 (71,11)
ПИКС, n (%)	105 (33,01)
ФП, n (%)	234 (74,29)
ОНМК, n (%)	42 (13,2)
ДКМП, n (%)	18 (5,7)
СД2, n (%)	88 (27,67)
ХОБЛ, n (%)	37 (11,74)
ЯБЖ/ЯБДПК, n (%)	46 (14,46)
ТЭЛА, n (%)	7 (2,2)
Клапанная дисфункция, n (%)	86 (27,3)
Анемия, n (%)	116 (36,47)
Онкологическое заболевание, n (%)	29 (9,11)
Заболевание печени, n (%)	93 (29,24)
Избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	210 (69,76)
ИМТ, кг/м ² , (при выписке) Me [Q25; Q75]	33,69 [15,98; 106]
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² , (при поступлении) Me [Q25; Q75]	64,5 [9; 143]
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , (при поступлении) n (%)	130 (41,26)
ХБП, n (%)	165 (52,38)
Анемия, n (%)	116 (36,47)
ФВ (по Симпсону), Me [Q25; Q75]; 36,19 % (n = 114)	37,97 [9; 71]
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	21 (5,98)
Курение, n (%)	30 (9,42)
Перенесенная новая коронавирусная инфекция, n (%)	14 (4,44)
Вакцинация от НКВИ, n (%)	1 (0,31)

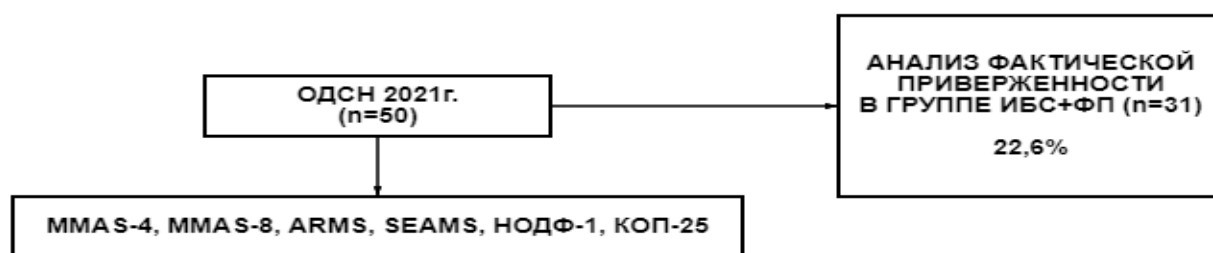


Рисунок 2 – Дизайн подисследования по оценке приверженности пациентов лечению

Таблица 3 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в подисследовании с оценкой приверженности, n = 50

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	17 (34)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	70,9 [40; 93]
АГ, n (%)	45 (90)
ИБС, n (%)	35 (70)
ПИКС, n (%)	12 (25)
ФП, n (%)	42 (84)
ОНМК, n (%)	9 (18)
ДКМП, n (%)	2 (4)
СД2, n (%)	18 (36)
ХОБЛ, n (%)	5 (10)
ЯБЖ/ЯБДПК, n (%)	3 (6)
ТЭЛА, n (%)	1 (2)
Клапанная дисфункция, n (%)	7 (14)
Анемия, n (%)	17 (34)
Онкологическое заболевание, n (%)	2 (4)
Заболевание печени, n (%)	6 (12)
Избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	33 (66)
ИМТ, кг/м ² , (при выписке) Ме [Q25; Q75]	30,83 [18,69; 105]
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² (при поступлении), Ме [Q25; Q75]	54,97 [15,58; 168,28]
ФВ (по Симпсону), Ме [Q25; Q75]	30,2 [18; 50]
ФВ (по Тейхольцу), Ме [Q25; Q75]	46,54 [16; 65]
Курение, n (%)	4 (8)

Средний возраст пациентов в подисследовании составил 70,9 года, были преимущественно (66,6 %) женщины. АГ имели 90 %, ПИКС 25 %, распространенность ФП составила 84 %, СД 2-го типа – 36 %. В целом пациенты с ОДСН из подисследования также характеризовались высокой частотой кардиальной и некардиальной коморбидности.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы исследования включали: сбор жалоб и анамнеза, подсчет ИМТ = масса тела / рост (кг/м²), измерение АД, частоты дыхательных движений (ЧДД), пульса (Ps), сатурации O₂ крови (SpO₂).

2.2.2 Лабораторные методы

Общий анализ крови. На аппарате «NIIHONKONDEN MEK 7222K» (Япония), выполнялся подсчет количества лейкоцитов, эритроцитов, а также тромбоцитов. При подсчете использовался метод импедансного определения электрического сопротивления. При помощи метода оптической абсорбции определялся уровень гемоглобина.

Биохимический анализ крови. Для определения биохимических показателей крови применялся стандартный метод при помощи реактивов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на «Konelab I 30» (Финляндия). Концентрация креатинина определялась методом колориметрии по Jaffe. Нормальные показатели креатинина сыворотки / плазмы для здоровых людей

должны находиться в пределах следующего диапазона: женский пол – 53–97 мкмоль/л; мужской пол – 61–115 мкмоль/л.

Расчет скорости клубочковой фильтрации. При оценке функционального состояния почек использовалась формула СКФ MDRD (мл/мин/1,73м²) (2007 г.), в норме СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²: СКФ = $186 \times (SCr, \text{мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$. Для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы – на 1,210. Расчет СКФ проводился при помощи онлайн-калькулятора (<https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>).

Тропонин. Тропонины оценивались для исключения ИМ как причины ОДСН. Измерение уровня в плазме крови тропонина I проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) по ELISA на планшетном ридере «Униплан» фирмы «ПИКОН» (Россия). Для определения тропонина I использовалась тест-система фирмы «Biomerica», США (референсные значения для тропонина I – до 0,120 нг/мл).

Натрийуретические пептиды. Определение НУП (NT-proBNP) выполнялось при помощи тест-системы фирмы «Biomedica» (Австрия), анализ проводился путем твердофазного ИФА по ELISA на планшетном ридере «Униплан» (фирма «ПИКОН», Россия). Референсные значения для NT-proBNP – до 49,155 пг/мл.

Коагулограмма. Анализ показателей коагулограммы (РФМК, МНО, АЧТВ, ПТИ) выполнялся на автоматическом коагулометре CA-660 Sysmex (Япония). Определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Время свертывания плазмы крови определялось в условиях стандартизированной контактной (эллаговой кислотой) и фосфолипидами (кефалином) активации процесса коагуляции в присутствии ионов кальция, для чего использовались следующие реагенты: АПТВ-Эл-реагент, кальция хлорид (Технология стандарт). Норма АЧТВ при расчете по данной методике составляет 22–32 с. Определение протромбинового времени (ПТИ) проводилось при помощи реагента Thromborel S (человеческий тромбопластин, содержащий кальций) по методу Квика. Норма ПТИ по данному методу >60 %. При помощи этого же реагента проводилось

определение международного нормализованного отношения (МНО), норма которого у здорового человека близка к 1. Для активации процесса 56 коагуляции плазму инкубируют с оптимальным количеством тромбoplastина и кальция, затем измеряют формирование сгустка фибрина. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме крови определялись ручным методом. Принцип метода определения РФМК в плазме крови основывается на том, что после добавления в нее раствора фенантролина, отмечается появление в плазме (содержащей РФМК) зерен (паракоагулянта) фибрина. Для этого использовались реактивы: ортофенантролина гидрохлорид, контроль-минус (лиофилизированная плазма крови человека, не содержащая РФМК), контроль-плюс (лиофилизированная плазма крови человека, которая содержит РФМК).

2.2.3 Инструментальные методы

Электрокардиография. Выполнялась в первые минуты поступления пациентов в клинику на этапе приемного отделения и, в последующем, в динамике в период стационарного лечения на аппарате «Megacart-400» (фирма «Siemens») в 16 отведениях (6 стандартных отведений, 6 грудных, 1 отведение по Слопаку и 3 – по Небу) для исключения ИМ.

Эхокардиография. Проводилась на аппарате «GE VIVID T8» (General Electric, США) цветным доплеровским сканированием и двухмерным методом. Оценивались функциональные, геометрические, структурные характеристики камер и параметры систолической функции ЛЖ. Все исследования выполнялись по стандартной методике из парастернального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечениях с помощью аннулярного датчика (3SC-RS) частотой 3,5 МГц. ЭХО-КГ выполнялась в госпитальный период при поступлении.

Опросники для оценки приверженности. В качестве оценки приверженности использовался комплект, включающий в себя MMAS-4, MMAS-8, ARMS, SEAMS, НОДФ-1, КОП-25. Более подробное описание представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика опросников, использованных в подисследовании

Опросник	Автор, год	Количество	Критерии лучшей приверженности	Выборка, на которой валидизирован опросник
MMAS-4 [160]	D. E. Morisky, L. W. Green, 1986 г.	4	4 балла	АГ, ИБС
MMAS-8 [179]	D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward, 2008 г.	8	8 баллов	АГ, ИБС, СД2, психические заболевания, подагрический артрит остеопороз
ARMS [97]	S. Kripalani, J. Risser, M. E. Gatti, T. A. Jacobson, 2009 г.	14	19 и менее баллов	ИБС, АГ
SEAMS [195]	J. Risser, T. A. Jacobson, S. Kripalani, 2007 г.	12	27–39 баллов	СД2, ИБС, остеопороз, дислипидемия). Позволяет определить барьеры приверженности, особенно связанные с самим пациентом
НОДФ-1 [32]	Национальное общество доказательной фармакотерапии, 2019 г.	4	4 балла	Неклапанная ФП
КОП-25 [18]	Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко, В. В. Жеребилов, 2008 г.	25	75 % и более	Валидизирован для пациентов с АГ, позднее модифицирован до универсального

2.2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью программы Statistica 10 фирмы «TIBCO Software Inc.» (США), которое размещено на официальном сайте производителя (<http://statsoft.ru>), а также программы Jamovi.

Относительные величины представлены в виде процентного соотношения, количественные – в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и интерквартильного размаха $Me [Q25; Q75]$. В ходе исследования проводился сравнительный анализ: сравнение двух групп по количественному признаку выполнялось при помощи U-критерия Манна – Уитни; сравнение групп по 59 качественному показателю проводилось с расчетом χ^2 Пирсона. Во всех видах статистического анализа уровень статистической значимости принимался менее 0,05. ROC-кривые (ROC – Receive Operative Curve) использовались для расчета порогового значения для показателей, сочетание оптимальных значений специфичности и чувствительности выбиралось для представленных значимых показателей. Модель считалась хорошего / среднего качества при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой (AUC) $> 0,6-0,7$. Прогностическая модель строилась при помощи бинарной логистической регрессии, поиск оптимального порога отсечения, оценка модели выполнялись при помощи ROC-анализа по принципам, описанным выше (для количественного показателя). Для оценки роли каждого фактора в развитии неблагоприятных событий проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на госпитальном этапе

На основании информации о клинико-анамнестических факторах у пациентов, госпитализированных с ОДСН, был сформирован клинико-гемодинамический портрет пациента, госпитализированного с ОДСН и не нуждающегося в ИВЛ и инотропной поддержке (таблица 5).

Пациент с ОДСН – это с равной вероятностью мужчина или женщина пожилого возраста с неконтролируемой при поступлении в стационар тахикардией, тахипноэ, десатурацией и высокими цифрами систолического давления в легочной артерии, а также умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, высокими значениями натрийуретического пептида.

В рамках обследования при поступлении оценка НУП (NT-proBNP) проводилась только у 22,85 % (n = 72) пациентов. Это связано с объективными причинами, в том числе финансового характера, и субъективными причинами: врачи не считают нужным оценивать НУП у пациентов с несомненной клиникой декомпенсации СН. Важный показатель ЭХО-КГ по Симпсону был выполнен только в 36,19 % (n = 114) случаев, в то время как этот метод является предпочтительным особенно при наличии в анамнезе ПИКС [99]. Важный показатель для оценки наличия СН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ – диастолическая дисфункция с определением степени была оценена лишь у 5,98 % больных с ОДСН (n = 21).

Следует подчеркнуть, что выполнение обязательного диагностического стандарта при поступлении пациента с ОДСН (выявление значений НУП,

определение ФВ ЛЖ по Симпсону, тяжести диастолической дисфункции) осуществлялось в стационаре с частотой от 6 до 36 %, что является крайне низким показателем. В силу этого нельзя говорить о высокой приверженности практикующих врачей стационара к выполнению клинических рекомендаций.

Таблица 5 – Клинико-гемодинамический портрет пациента, госпитализированного с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Показатель	Значение
Женский пол, n (%)	154 (48,89)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	68,28 [33; 98]
ИМТ на момент поступления, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	31,51 [17,3; 69,2]
ЧСС, сокращений/мин, Me [Q25; Q75]	95,98 [50; 160]
ЧДД/мин, Me [Q25; Q75]	18,39 [12; 30]
SpO ₂ , %, Me [Q25; Q75]	93,2 [70; 100]
Гемоглобин, г/л, Me [Q25; Q75]	129,14 [48; 189]
НУП (NT-proBNP), пг/мл, Me [Q25; Q75]	6 565,24
Оценка НУП проведена у 22,85 % пациентов (n = 72)	[220; 35000]
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	102,89 [51; 474]
САД, мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	135,28 [80; 225]
ДАД, мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	83,71 [30; 138]
ФВ ЛЖ (по Тейхольцу), Me [Q25; Q75]	46,13 [6; 76]
ФВ ЛЖ (по Симпсону), Me [Q25; Q75]	37,97 [9; 71]
Оценка проведена у 36,19 % пациентов (n = 114)	
КДО, мл, Me [Q25; Q75]	187,72 [35; 760]
КСО, мл, Me [Q25; Q75]	107,23 [13; 437]
КДР, см, Me [Q25; Q75]	6 [3; 9,8]
КСР, см, Me [Q25; Q75]	4,6 [1,83; 8,9]
ДЛАсист., мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	48,65 [14; 118]

Выраженный неконтролируемый тахикардальный синдром при поступлении, вероятно, является значимой причиной, приводящей к декомпенсации ХСН и формированию застоя. Отсутствие медикаментозного контроля ЧСС на амбулаторном этапе может быть значимым фактором, приводящим к развитию ОДСН.

Проведен анализ структуры по ФВ, в результате которого было установлено, что СНсФВ составляет большинство, а СНусФВ меньшую часть (рисунок 3).

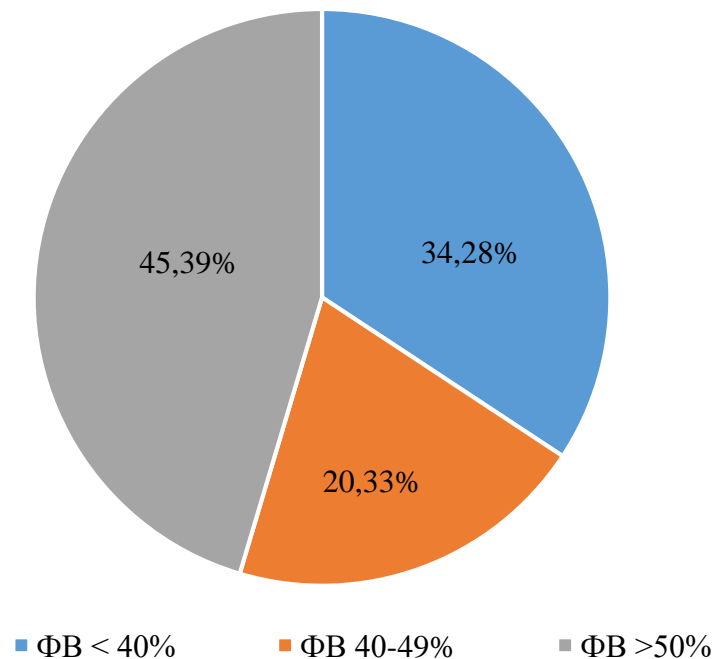


Рисунок 3 – Разделение пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

Таким образом, по данным настоящего регистра подтверждаются результаты других регистровых исследований (ЭПОХА-ХСН) о преобладании в структуре госпитализаций пациентов с ОДСН больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Пациентов с низкой ФВ ЛЖ в нашем регистре оказалось 34 %, а больных с умеренно сниженной ФВ ЛЖ – 20 %.

Далее нами проведен анализ основной клинической причины для развития ОДСН, приведшей к индексной госпитализации. Установлено, что наиболее частыми причинами для развития ОДСН у пациентов в настоящем исследовании

были: тахисистолическая форма ФП на фоне установленного диагноза ИБС (48,57 % всех случаев ОДСН, n = 153), декомпенсированные приобретенные пороки клапанов сердца (20,95 % всех случаев ОДСН, n = 66) и формы ИБС без сопутствующих нарушений ритма (12,69 % всех поступивших с ОДСН, n = 40). Наглядно результаты представлены на рисунке 4.

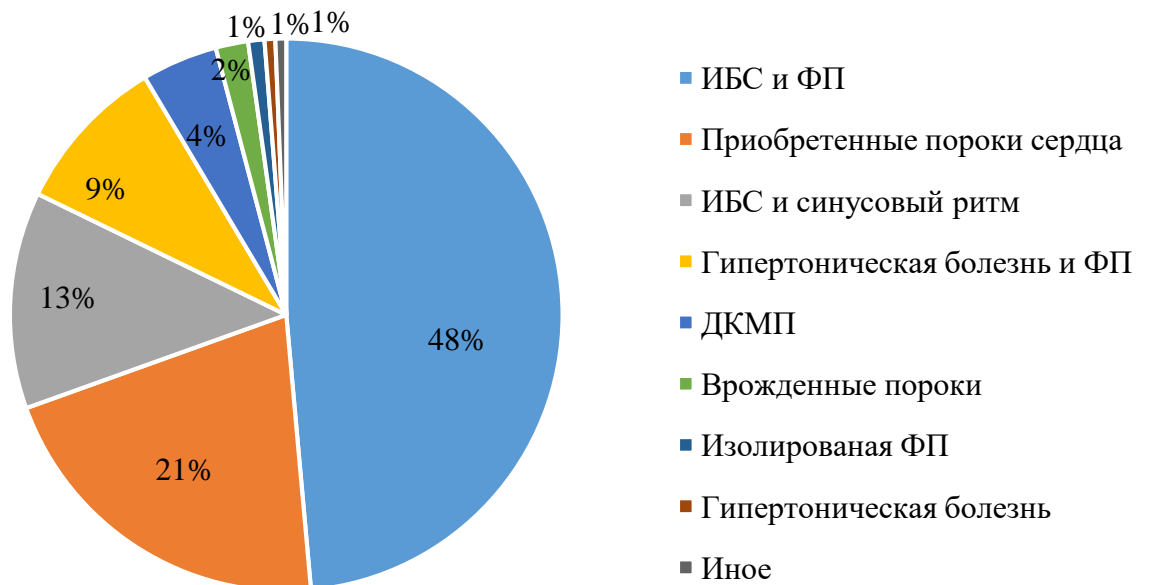


Рисунок 4 – Заболевания, послужившие причиной для развития острой декомпенсации сердечной недостаточности

Европейское кардиологическое общество при анализе ряда масштабных регистров по ОДСН выделило основные нозологии, встречающиеся у пациентов с ОДСН: АГ (70 %), ИБС (50–60 %), ФП (30–40 %), СД 2-го типа (40 %), ХБП (20–30 %), ХОБЛ (20–30 %) и анемию (15–30 %) [60], что соответствует данным настоящего исследования. В исследовании японских ученых основными причинами декомпенсации у госпитализированных пациентов с ОДСН были ИБС – у 26,6 % пациентов, клапанная – у 18,5 %, аритмогенная – у 17,3 %, гипертоническая – у 16,5 % и кардиомиопатическая – у 12,4 % больных. В качестве сопутствующих заболеваний чаще всего описаны АГ у 71,2 %, пороки клапанов сердца – у 35,3 % (недостаточность МК – у 46,4 %, стеноз АК – у 25,3 % и др. – у

28,3 %), СД 2-го типа – у 34,2 %, дислипидемию – у 30,1 %, ХБП – у 38,9 %, анемия – у 21,2 %, ОНМК – у 13,7 % и ХОБЛ – у 6,4 % пациентов [87].

В нашем исследовании у 224 пациентов в качестве основного заболевания зарегистрирована ИБС. При этом у 147 (46,66 %) больных этот диагноз был подтвержден результатами коронарографии (КАГ), выполненной ранее или в период госпитализации. Экстренная КАГ при поступлении проведена всем 22 пациентам с клиникой острого коронарного синдрома в сочетании с ОДСН. У двух пациентов в результате дообследования установлен диагноз ИМ. ОНМК в анамнезе у 13,2 % (n = 42) пациентов, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 7 пациентов (2,2 %).

В качестве наиболее часто встречающихся сопутствующих и фоновых заболеваний в нашем регистре ОДСН зарегистрированы сахарный диабет 2-го типа у 27,67 % (n = 88) пациентов, язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки – у 14,46 % (n = 46) больных, ХОБЛ – у 11,74 % (n = 37) пациентов. Онкологические заболевания были зарегистрированы у 9,11 % (n = 29) больных. Активными курильщиками на момент поступления были 9,43 % (n = 30) от всех поступивших пациентов с ОДСН.

Выявлено, что тахикардальная форма ФП была наиболее часто встречающейся непосредственной причиной ОДСН. В нашем исследовании ФП регистрировалась у 74,29 % (n = 234) пациентов. Структура ФП представлена в процентах на рисунке 5.

У 9 (3,84 %) пациентов с ФП синусовый ритм восстановился спонтанно в течение госпитализации. Медикаментозная кардиоверсия была проведена у 3 пациентов, в то время как успешная электроимпульсная терапия (ЭИТ) только у 1 больного. С единичными пациентами обсуждался вопрос о проведении абляции по поводу ФП, однако в течение последующих 12 месяцев эти процедуры не были выполнены ни у кого.

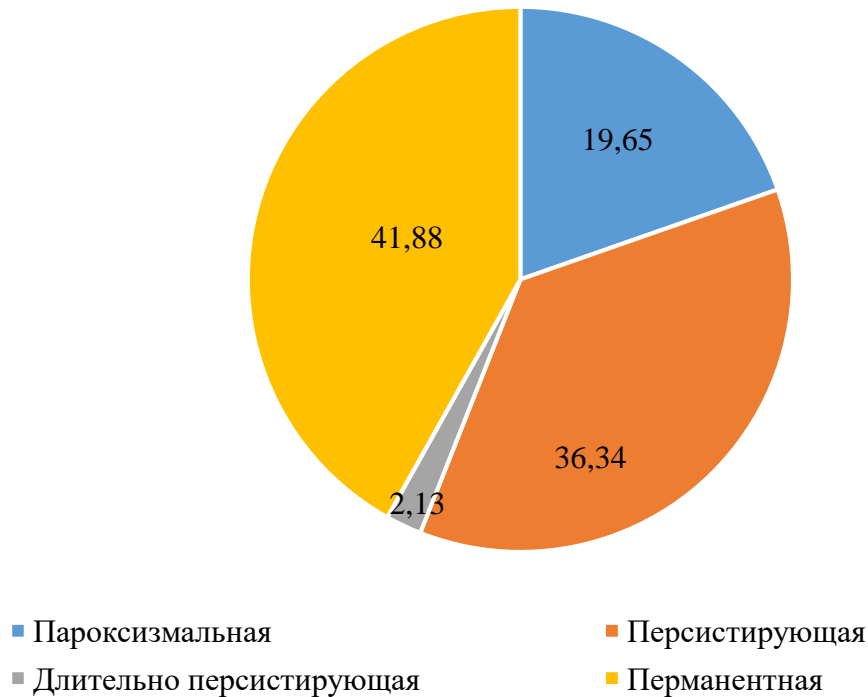


Рисунок 5 – Структура фибрилляции предсердий

Медикаментозная кардиоверсия проводилась в рамках терапевтического окна при отсутствии необходимости проведения чреспищеводной ЭХО-КГ и анализа гормонов щитовидной железы (ЩЖ). ЭИТ проводилась пациентам с гемодинамически значимой или резистентной к пульсурежающей терапии формой ФП, которая в свою очередь ухудшала процесс компенсации СН.

Пациенты с ОДСН и пароксизмальной формой >48 часов не рассматриваются для кардиоверсии в качестве первого этапа лечения, так как ведущим тарифом является лечение СН, а не нарушение ритма. К сожалению, в стандарт оказания медицинской помощи при ОДСН не включен анализ функции ЩЖ у всех пациентов, а также ультразвуковая визуализация внутрисердечных тромбов – основных противопоказаний к проведению кардиоверсии. Недостаточная приверженность к приему антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с ФП и распространенность гормональной дисфункции ЩЖ повышают риск выявления противопоказаний для проведения кардиоверсии, что при дообследовании увеличит расходы на пациента в период госпитализации и не гарантирует достижения синусового ритма.

Гипертонический криз в качестве причины ОДСН выявлен у 5 пациентов.

Различные декомпенсированные пороки сердца встречались у 27,3 % (n = 86) больных.

Подробнее структура пороков сердца у пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура пороков сердца у пациентов в исследовании, n (%)

Показатель	Значение
Стеноз АК	25 (29,09)
Сочетанный порок МК	17 (19,78)
Сочетанный порок АК и МК	11 (12,79)
Недостаточность МК	9 (10,46)
Сочетанный порок АК	9 (10,46)
Недостаточность АК	6 (6,97)
ВПС	6 (6,97) Неполная форма АВК – 1. Дефект межпредсердной перегородки – 2. Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка – 2. Единый желудочек сердца – 1.
Недостаточность ТК	2 (2,32)
Стеноз МК	1 (1,16)

При этом наиболее часто встречались: стеноз АК, сочетанный порок МК, сочетанный порок АК и МК. Недостаточность МК и сочетанный порок АК встречались одинаково часто, как и недостаточность АК и ВПС. Изолированный стеноз МК и недостаточность ТК встречались реже всего.

Для оптимального описания клинического портрета пациентов с ОДСН был проведен анализ в трех условно выделенных группах больных, а данные представлены в таблице 7.

Разделение на группы выполнено на основании основного диагноза, приведшего к ОДСН (см. рисунок 4).

Таблица 7 – Характеристика пациентов в условно выделенных группах

Показатель	Группа I. ИБС и синусовый ритм, n = 40	Группа II. Клапанные пороки сердца, n = 66	Группа III. ФП на фоне ИБС, n = 153	p
Мужской пол, n (%)	28 (70)	24 (36,36)	79 (51,63)	p ₁₋₂ = 0,0008 p ₁₋₃ = 0,0374 p ₂₋₃ = 0,0378
Возраст, лет, M ± SD	68,47 ± 10,7	65,65 ± 13,64	71,97 ± 10,15	p ₁₋₂ = 0,2612 p ₁₋₃ = 0,0563 p ₂₋₃ = 0,0020
АГ, n (%)	37 (92,5)	58(87,87)	150(98,03)	p ₁₋₂ = 0,4488 p ₁₋₃ = 0,0731 p ₂₋₃ = 0,0016
ПИКС, n (%)	26 (65)	6 (9,09)	70(45,75)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,0302 p ₂₋₃ = 0,0000
СД2, n (%)	16 (40)	15 (22,72)	49 (32,02)	p ₁₋₂ = 0,05 p ₁₋₃ = 0,34 p ₂₋₃ = 0,1649
ИМТ, кг/м ² (при выписке), M ± SD	31,01 ± 12,65	28,99 ± 11,51	30,30 ± 7,20	p ₁₋₂ = 0,4008 p ₁₋₃ = 0,6425 p ₂₋₃ = 0,3087
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² (при поступлении) M ± SD	64,68 ± 27,41	62,18 ± 23,91	63,80 ± 18,87	p ₁₋₂ = 0,6227 p ₁₋₃ = 0,8128 p ₂₋₃ = 0,5923

Продолжение таблицы 7

Показатель	Группа I. ИБС и синусовый ритм, n = 40	Группа II. Клапанные пороки сердца, n = 66	Группа III. ФП на фоне ИБС, n = 153	p
ХБП, n (%)	1–13 (32,5) 2–11 (27,5) 3–9 (22,5) 4–37 (10) 5–3 (7,5)	1–17 (25,75) 2–19 (28,78) 3–13 (19,69) 4–8 (12,12) 5–9 (13,63)	1–38 (25) 2–48 (31,57) 3–42 (27,28) 4–23 (15,13) 5–1 (0,65)	$p_{1-2} = 0,3343$ $p_{1-3} = 0,0067$ $p_{2-3} = 0,0000$
Анемия, n (%)	17 (42)	32 (48,48)	48 (31,37)	$p_{1-2} = 0,6650$ $p_{1-3} = 0,4271$ $p_{2-3} = 0,0158$
ФВ, M ± SD	43,22 ± 15,7	52,15 ± 15,57	44,79 ± 14,47	$p_{1-2} = 0,0052$ $p_{1-3} = 0,5491$
Курение, n (%)	4 (10)	3 (4,54)	14 (9,15)	$p_{1-2} = 0,2855$ $p_{1-3} = 0,0011$

Выявлено, что группу пациентов с ФП в сочетании с ИБС в равной степени составляют лица мужского и женского пола. Средний возраст пациентов в группах варьировался от 65,65 до 71,97 года, достигая наибольших значений у лиц с ИБС в сочетании с ФП. АГ является самой распространенной нозологией с частотой встречаемости от 87 до 98 %. ПИКС в анамнезе закономерно чаще выявлялся в группах пациентов с ИБС и максимально распространен в группе пациентов с ИБС на фоне синусового ритма, которая также является лидером по частоте встречаемости СД2 (40 %).

СКФ по MDRD при поступлении варьировалась от 62,18 до 64,68 мл/мин/1,73м². ХБП 3–5-й стадий распространена во всех группах, а наиболее тяжелые формы чаще встречались в группе клапанных пороков, в которой так же чаще была распространена анемия. Критерием анемии в данном исследовании считалось снижение гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин.

Пациенты в группе клапанных пороков в сравнении с группами пациентов с ИБС, имеют более высокие значения ФВ ЛЖ, что закономерно. Пациенты группы с ИБС чаще курили, чем пациенты группы клапанных пороков.

3.2 Анализ структуры коморбидности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Как было показано ранее, пациент с ОДСН характеризуется выраженной кардиальной и некардиальной коморбидностью. АГ занимает лидирующую позицию по распространенности среди коморбидных нозологий и встречается в 88,36 % как основная причина СН. 74,29 % больных страдают ФП различных форм, 71,11 % – имеют ИБС, треть (33,01 %) перенесли ранее ИМ. Часто встречающейся коморбидной патологией выступает некардиальная патология – анемия различных степеней тяжести – у 36,46 % больных. Распространенность СД2 типа достигает в нашем регистре 27,67 %, заболевание печени различного генеза встречается в 29,24 % случаев. К наименее часто встречающимся в данном исследовании нозологиям можно отнести: ЯБЖ/ЯБДПК (14,46 %), ОНМК (13,2 %), ХОБЛ (11,74 %), онкологическое заболевание (9,11 %), ТЭЛА (2,2 %).

Далее проведен более подробный анализ структуры коморбидности у пациентов с ОДСН для оценки ее возможного влияния на исход заболевания.

Избыточная масса тела. Оценка ИМТ выполнялась после купирования отечного синдрома. Избыточная масса тела встречалась у 69,76 % пациентов в стадии ОДСН, а среднее значение ИМТ при выписке составляло $33,69 \pm 18,27$ кг/м².

Высокая масса тела является традиционным фактором риска как атеросклеротических заболеваний, так и ФП, на фоне которых и развивается ХСН с дальнейшей декомпенсацией. Доказана связь между ХСН и ожирением, характеризующаяся повышенным риском заболевания у мужчин и женщин на 5 % и 7 % соответственно при постоянном увеличении ИМТ на 1 кг/м² [198].

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением описана так называемая кардиомиопатия ожирения, представляющая из себя сочетание эксцентрической гипертрофии и дилатации [79].

Описано самостоятельное влияние висцеральной жировой ткани на миокард с развитием ХСН. С учетом факторов риска, пола, возраста и других особенностей, влияющих на результат сердечной недостаточности, избыток перикардиального жира увеличивает риск сердечной недостаточности на 50 % у мужчин [172]. Эта ассоциация оставалась статистически значимой даже после учета антропометрических показателей ожирения, абдоминальных жировых отложений или биомаркеров воспаления и НУП в плазме, не зависела от этнической принадлежности. Высокое содержание перикардиального жира преимущественно повышало риск сердечной недостаточности при сохраненной, а не сниженной ФВ ЛЖ [172].

Сахарный диабет 2-го типа. СД2 выявлен в 27,67 % случаев и является одной из значимых причин для развития ХСН. При этом пациенты с СД2 характеризуются более высоким ИМТ, чем пациенты без СД2. Средний вес и ИМТ при выписке у пациентов с СД2 составлял 88 кг и 31,9 кг/м² соответственно, а у пациентов без СД2 – 75,5 кг и 27 кг/м² ($p = 0,000$). Пациенты с СД2 имеют статистически значимо более продолжительный анамнез гипертонической болезни, чем у пациентов без СД2: 15 и 10 лет соответственно ($p = 0,047$). У пациентов с СД более высокие уровни креатинина и мочевины. Пациенты с СД2 чаще имеют подтвержденный коронарный атеросклероз, ИБС и заболевание печени различного генеза. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета 2-го типа представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Пациенты с СД 2-го типа, n = 88	Пациенты без СД 2-го типа, n = 227	p
Возраст, Ме [Q25; Q75]	71 [65; 77,5]	68 [58; 78]	0,049
Масса тела при выписке, Ме [Q25; Q75]	88 [77,4; 101]	75,5 [66; 90,5]	0,000
ИМТ при выписке, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,9 [28,1; 36,5]	27 [23,5; 31,9]	0,000
АГ, n (%)	86 (97,7)	195 (85,9)	0,0024
Стаж АГ, Ме [Q25; Q75]	15 [9; 25]	10 [5; 20]	0,047
Коронарный атеросклероз, n (%)	52 (59,1)	95 (41,9)	0,0073
ИБС, n (%)	72(81,8)	152(67)	0,0090
Креатинин при поступлении, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	97 [79; 123,5]	90 [76; 109]	0,036
Креатинин при выписке, мкмоль/л Ме [Q25; Q75]	104 [86,5; 124]	99 [86; 118]	0,017
Мочевина, ммоль/л	9,1 [6,4; 11,4]	7,6 [5,9; 10,9]	0,030

При сравнении групп установлено, что пациенты с СД2 более пожилые, имеют большую массу тела, чаще имеют сопутствующую АГ с большим стажем в анамнезе, коронарный атеросклероз и установленный диагноз ИБС. В нашем регистре в группе пациентов с ОДСН в сочетании с СД2 морфология коронарного русла оценивалась лишь в 59 % от всех пациентов и только у 72,2 % – с установленным диагнозом ИБС. Среди лиц с ОДСН без СД2 КАГ ранее выполнялась у 41,8 % в общей подгруппе и в 62,5 % от всех лиц с установленной ИБС.

Ретроспективное испанское исследование (RICA) выделяет СД2 как часто встречающуюся нозологию среди поступивших по поводу декомпенсации (46 %), что подтверждает гипотезу диабетической кардиомиопатии на патогенез [106]. В исследовании ОДСН в Саудовской Аравии СД2 встречался у 73,6 % больных, тогда как АГ – у 80,5 % пациентов и ИБС – у 42,8 % [95].

«Диабетическая кардиомиопатия» – относительно новый термин, предложенный для описания сердечной дисфункции при отсутствии выраженного поражения коронарных артерий, АГ и порока клапанов сердца [100]. По литературным данным, пациенты с СН имеют в четыре раза более высокую распространенность СД2 (20 %), чем пациенты без СН (4–6 %), а 40 % пациентов с СД2 когда-либо были госпитализированы по поводу ОДСН [151, 232].

Анемия. В нашем регистре более чем у трети пациентов с ОДСН (36,47 %, n = 116) при поступлении имелись признаки хронической анемии разной степени тяжести (таблица 9). Распределение по степеням тяжести проведено согласно классификации анемии по уровню гемоглобина, определено, что у большинства пациентов с ОДСН анемия была легкой и умеренной степени.

Таблица 9 – Структура тяжести хронической анемии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, n (%)

Степень хронической анемии	Мужской пол, n = 45	Женский пол, n = 71	p
Первая	34 (75,56)	56 (78,88)	0,6760
Вторая	10 (22,22)	14 (19,72)	0,7521
Третья	1 (2,22)	1 (1,4)	0,7405

Распространенность анемии у пациентов с СН, по данным исследования CHARМ, была от 25–27 % [72, 88]. По данным метаанализа 34 исследований, включавших 153 180 пациентов, распространенность анемии у пациентов с СН составляла 37,2 % [65].

В нашем исследовании получены похожие данные, подтверждая широкую распространенность этого состояния среди данной группы пациентов. При этом известно, что как анемия, так и самостоятельный ДЖ могут значимо влиять на КЖ пациентов с ХСН и их прогноз, что требует активного выявления и коррекции этих состояний [51, 52].

Почечная функция и хроническая болезнь почек. В нашем исследовании уровень креатинина оценивался при поступлении и выписке и составил 92 мкмоль/л [77; 114] и 100 мкмоль/л [86; 120] соответственно. Средняя СКФ по MDRD составила $54,97 \pm 23,58$ [15,58; 168,28]. Средний уровень мочевины составил 8 ммоль/л [6; 13]. В нашем регистре 41 % пациентов с ОДСН характеризовался наличием ХБП (СКФ <60).

Комплексный анализ баз данных Европейского кардиологического общества установил, что распространенность ХБП среди ОДСН составляет от 20 до 30 % [60].

По данным исследователей из Саудовской Аравии частота встречаемости ХБП среди госпитализированных с ОДСН составляет 22,1 % [95]. Частота встречаемости ХБП увеличивается с возрастом, может достигать 63,9 % у лиц пожилого и старческого возраста [10]. Известно, что 4-я и 5-я стадии ХБП связаны с повышенным риском ОДСН и смерти, значимо ассоциируются с риском развития атеросклеротических осложнений, ФП и ухудшают прогноз пациентов с уже имеющейся ХСН [41, 126]. Выявление тяжести ХБП, также необходимо для корректного назначения дозы оральных антикоагулянтов при ФП. Таким образом, выявление и динамическая оценка степени ХБП является важным аспектом ведения пациентов с ОДСН, можно отметить более высокую распространенность ХБП при ОДСН в нашем регистре.

Хроническая обструктивная болезнь легких. В настоящем исследовании установленная ранее ХОБЛ встречалась в 11,74 % ($n = 37$), средний стаж заболевания составлял 6 лет [3; 10].

ХОБЛ в исследовании GISSI-HF наблюдалась в 22 % и была ассоциирована с высоким риском ОДСН, а также стала независимым предиктором смертности от

всех причин (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,15–1,43, $p = 0,0001$) или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 1,19, 95 % ДИ 1,10–1,30, $p = 0,0001$) [181].

Похожие данные получены в отечественном исследовании RUS-HFR, где ХОБЛ встречалась у 21 % пациентов с ОДСН [35], а также в ряде европейских регистров, где ХОБЛ у пациентов с ОДСН от 20–30 % [60].

Максимальную частоту встречаемости описывает исследование ADHERE, в котором ХОБЛ встречалась у 31 % [83].

Вероятнее всего, в популяции пациентов с ОДСН нашего регистра наблюдается гиподиагностика ХОБЛ, что может отражаться и на эффективности медикаментозной терапии.

Таким образом, по данным собственного регистрового исследования, клинический портрет кардиальной и некардиальной коморбидности пациента с ОДСН – это наиболее часто больной с АГ (89,2 %), ИБС (71,11 %), избыточной массой тела (69,76 %), с СД2 (27,94 %), ХОБЛ (11,74 %), ХБП (41,26 %), анемией (36,83 %).

По данным ЭПОХА-Д-ХСН, портрет пациента с СН несколько иной: это женщина (56,8 %), в возрасте $72,9 \pm 10,5$ года, с ИБС – 70,6 %, АГ – 58,2 %, СД2 – 29,6 %, ФП – 46,3 % и ХОБЛ – 7,8 %, имеет ФВ ЛЖ $46,4 \pm 13,3$ % [44]. Зарубежное исследование OPTIMIZE-HF, проведенное в США, показало несколько иную информацию: пациент с СН – это пациент женского пола (52 %), в возрасте $73,2 \pm 14,0$ года, с ИБС (46 %), АГ (71 %), СД2 (42 %), ФП (31 %), ХОБЛ (28 %) [84].

Европейское исследование ESC-HF в свою очередь описывает среднестатистического пациента с ОДСН как мужчину (62,6 %) в возрасте 69 ± 13 года, с ИБС (50,7 %), АГ (61,8 %), СД2 (35,1 %), ФП (43,7 %), ХОБЛ (15,2 %).

Недавнее крупное исследование японских ученых описывает пациента с ОДСН как мужчину (52,8 %) в возрасте $78 \pm 12,5$ года, с ИБС (35,5 %), АГ (71,2 %), СД2 (34,2 %), ФП (43,1 %), ХОБЛ (6,4 %), ХБП (38,9 %), анемию (21,2 %) [87].

В собственном исследовании возраст пациентов – более молодой, что говорит о распространенности ССЗ как причины СН среди более молодого населения, чем в европейских странах и в США. Как в представленных выше

регистрах, так и в собственном исследовании в качестве этиологической причины СН чаще встречались АГ, ИБС, ФП, СД2, что является отражением общей эпидемиологической проблемы высокой распространенности ССЗ в развитых странах. В японском регистре наблюдается обратная картина: средний возраст пациента – более старший, что обозначает стойкую тенденцию постарения японской популяции и более высокое качество подходов к первичной и вторичной профилактике.

Поэтому, несмотря на значительное количество проведенных ранее регистров СН и ОДСН, выполнение локальных регистров является актуальным и значимым для практической кардиологии, поскольку позволяет выявить некие «болевыe точки» оказания медицинской помощи у этих больных как на стационарном, так и на амбулаторном этапах.

3.3 Оценка приверженности к медикаментозной терапии сердечной недостаточности на догоспитальном этапе лечения

Следующим этапом регистрового исследования была выполнена оценка приверженности пациентов к назначенной на догоспитальном этапе медикаментозной терапии. Условным критерием приверженности в данном исследовании считался прием БАБ, блокаторов РААС, АМКР, петлевых диуретиков и статинов при наличии ИБС. При приеме на догоспитальном этапе препаратов данных групп пациент (и его лечащий врач на амбулаторном этапе) считался приверженным к прогноз-модифицирующей терапии. Прием глифлозинов и АРНИ не учитывался по причине крайне низкой частоты применения этих препаратов в указанные сроки набора материала.

Можно констатировать, что приверженность к медикаментозной терапии, назначенной пациентам по поводу СН, до поступления в стационар с ОДСН, была явно недостаточной (рисунок 6). БАБ получали 53,33 % (n = 168) пациентов, иАПФ – 22,53 % (n = 71), БРА – 19,68 % (n = 62), петлевые диуретики – 43,8 % (n = 138),

АМКР – 24,44 % (n = 77) больных. Статины получали только 33,33 % от всех пациентов, имеющих показания к ним (ИБС).

Препараты группы глифлозинов принимали только 2 пациента с сопутствующим СД2, что составило 0,63 % от всех пациентов и 2,27 % от всех пациентов с СД2. В качестве компонента терапии сердечной недостаточности препарат догоспитально не назначался ни одному из пациентов. Из 88 пациентов с ранее установленным диагнозом СД2 48,86 % не получали регулярной медикаментозной терапии, пероральные сахароснижающие препараты принимали 31,81 % пациентов, инсулин получали 19,31 % больных.

Анализ приверженности к медикаментозной терапии пациентов до поступления в стационар не выявил статистически значимых различий между группами. Практически половина пациентов не получали иАПФ/БРА. Из 223 пациентов с ФП только 191 (85,65 %) принимали антикоагулянты. Важным дополнением к оценке приверженности пациентов к улучшающей прогноз терапии является количество лиц, вакцинированных от НКВИ, гриппа и пневмококка. На момент проведения исследования только 1 пациент (0,31 %) прошел полный курс иммунизации по поводу НКВИ (рисунок 6).

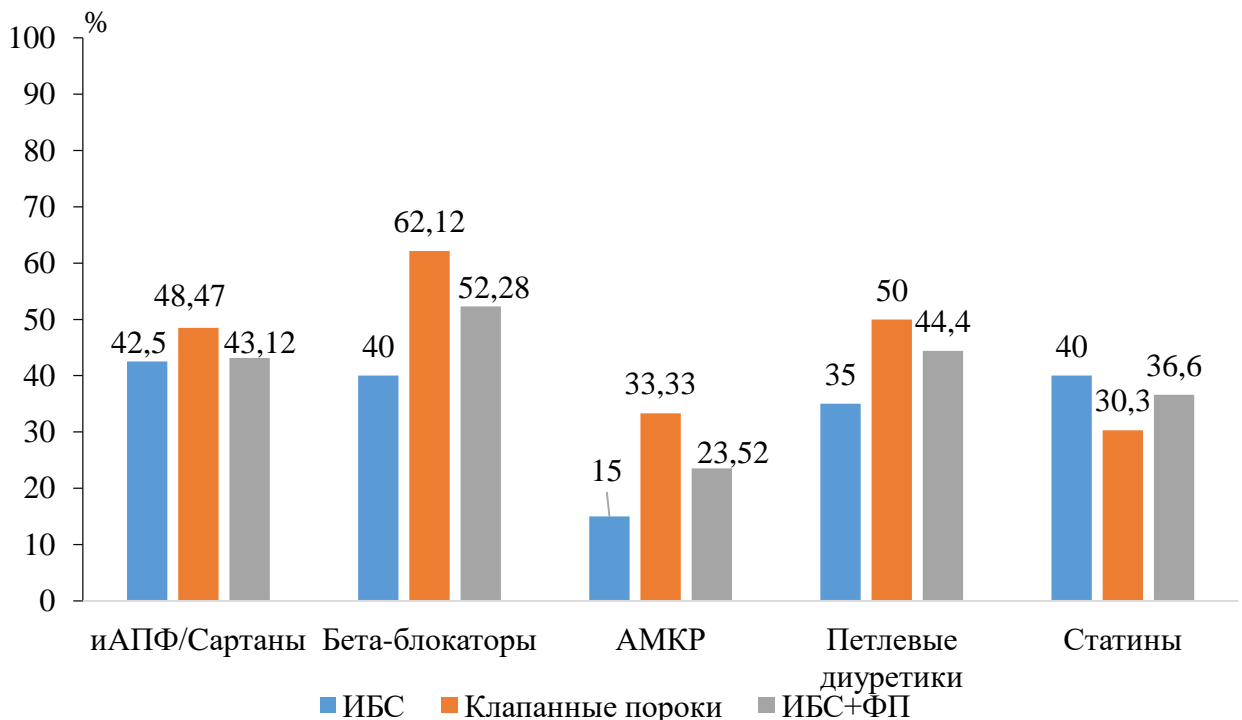


Рисунок 6 – Догоспитальная приверженность пациентов к медикаментозной терапии

Отдельно определили приверженность к медикаментозной терапии на догоспитальном этапе среди пациентов с СНнФВ ($n = 108$), поскольку именно в этой группе постулировано назначение тогда трехкомпонентной терапии, а в настоящее время – «квадротерапии».

Приверженность в этой группе к медикаментозной терапии также оказалась недостаточной: 41,65 % получали иАПФ/БРА (БРА получали 13,88 % ($n = 15$) иАПФ – 27,77 % ($n = 30$), БАБ – 50 % ($n = 54$), АМКР – 24,07 % ($n = 26$), ингибиторы SGLT-2 не получал ни один пациент.

Таким образом, фактическая приверженность к терапии, улучшающей прогноз, у пациентов до госпитализации с ОДСН была крайне низкая и не превышает 24,07 % (эта цифра приема АМКР в группе с СНнФВ ЛЖ, хотя при отсутствии противопоказаний эта группа должна назначаться максимальному числу пациентов).

С учетом коморбидности режим терапии ХСН может быть затруднительным для соблюдения, особенно у пожилых пациентов. Это является проблемой для многих пациентов с СН, что приводит к ухудшению симптомов, снижению КЖ и повторной госпитализации.

При анализе данных исследования COMPLIANCE выявлялась статистически значимая ассоциация между частотой регоспитализаций и низкой приверженностью к медикаментозной терапии: среднее время наступления любого кардиального события для неприверженных к терапии иАПФ/БРА пациентов составило 8,8 месяца (95 % ДИ 7,6–9,9), для приверженных – 11,1 месяцев (95 % ДИ 10,5–11,8). Статистически значимой связи приверженности к БАБ и АМКР обнаружено не было, однако неназначение АМКР на всех этапах было связано с неблагоприятным прогнозом [31].

Многофакторный анализ данных исследования QUALIFY по оценке приверженности врачей к назначению рекомендованной медицинской терапии показал, что низкий уровень приверженности врачей к назначению прогноз-модифицирующей терапии ассоциировался у пациентов с СН с развитием общей

смертности (ОШ 2,21, $p = 0,001$), смертности от СН (ОШ 2,26, $p = 0,032$), госпитализациями и смертностью от ССЗ (ОШ 1,35, $p = 0,013$) [173].

Из 315 пациентов, включенных в наш регистр, были выписаны на амбулаторный этап 301 пациент. Анализ медикаментозной терапии, рекомендованной на амбулаторный этап при выписке, представлен в таблице 10.

Назначение улучшающей прогноз терапии при выписке доминировало в сравнении с догоспитальным этапом. Назначение различных групп препаратов связано с наличием противопоказаний, после устранения противопоказаний были рекомендованы коррекция лечения или инициация на амбулаторном этапе.

Таблица 10 – Назначение медикаментозных препаратов пациентам при выписке из стационара после острой декомпенсации сердечной недостаточности, n (%)

Группа препаратов	Значение
иАПФ	187 (62,1)
БРА	85 (28,2)
иАПФ/БРА	245 (90,3)
БАБ	280 (93)
АМКР	195 (64,8)
Диуретики	284 (94,4)
Статины	256 (85)
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	59 (19,6)
Глифлозины	9 (3)
Дигоксин	38 (12,6)
Нитраты	15 (5)
БКК	121(40,2)
Антикоагулянты	209 (69,4)

Назначение препаратов на амбулаторный этап среди пациентов с СНнФВ также была недостаточной: 89,8 % больным назначены иАПФ/БРА (БРА получали

21,29 % (n = 23), иАПФ – 68,51 % (n = 74), БАБ назначены 93,51 % пациентов (n = 101), АМКР – 73,14 % (n = 79) пациентов, но АРНИ и глифлозины не были назначены никому пациента даже для инициации на амбулаторном этапе.

При этом только 69,4 % выписанных пациентов с ОДСН и ФП получили на амбулаторный прием рекомендацию по приему антикоагулянтов.

Проблема неназначения врачами прогноз-улучшающей терапии при СН является распространенной. В регистровом исследовании СНАМР-НФ более 90 % больных с СНнФВ, не имеющих гипотензии, не получали целевых доз иАПФ/БРА/АРНИ, не имея при этом противопоказаний к их титрации [229].

Таким образом, приверженность пациентов к назначенной догоспитально терапии, улучшающей исходы при ХСН и основных заболеваниях, была недостаточной. Блокаторы РААС получали 42,21 % больных, БАБ – 53,33 %, АМКР – 24,44 %, статины при наличии ИБС – только 33,33 % больных, при наличии к ним показаний.

Более того, эпизод ОДСН не приводил к качественному улучшению медикаментозной терапии. Так, на амбулаторный этап даже для инициации пациентам назначались блокаторы РААС в 90,3 % случаев, БАБ – в 93 %, АМКР – в 64,8 % случаев, статины – в 85 % случаев при наличии к ним показаний. Глифлозины и АРНИ на амбулаторный этап не назначались. В группе пациентов с ОДСН и СНнФВ ЛЖ АМКР назначены врачами только в 73,14 % случаев, остальным пациентам они не назначались даже в качестве инициации.

3.4 Анализ исходов госпитализации пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Следующей задачей настоящего исследования являлся анализ исходов экстренной госпитализации пациентов с ОДСН. За время нахождения в стационаре умерли 14 пациентов (4,44 % от 315 больных), 2,2 % (n = 7) переведены на

оперативное лечение в отделение кардиохирургии НИИ КПССЗ для коррекции клапанных пороков, 1 пациент переведен в дежурный хирургический стационар с острой формой мочекаменной болезни, выписаны 92,13 % (n = 293). Среднее количество койко-дней при ОДСН составило 11,56 [1; 58].

50 % случаев госпитальной летальности (n = 7) представлены пациентами самой частой группы ИБС в сочетании с ФП. Другие 4 пациента имели клапанный генез ОДСН, остальные 3 – различные иные причины. Далее было проведено сравнение различий клинических характеристик умерших в ходе госпитализации и выживших пациентов с ОДСН.

Непосредственной причиной смерти у 7 пациентов послужил синдром полиорганной недостаточности, у 3 – острая сердечная недостаточность, у 4 – острая сердечно-легочная недостаточность.

Выявлено, что умершие в стационаре на фоне ОДСН пациенты характеризуются более высокой распространенностью ХОБЛ, тяжелой ХБП и ранее перенесли НКВИ (таблица 11).

Для более детальной оценки возможных различий исходных клинических характеристик проведен анализ методом копи-пар вручную (таблица 12).

Таким образом, госпитальная летальность при ОДСН составила 4,44 %. В качестве клинических факторов, ассоциированных с развитием летального исхода при ОДСН, имеют значение сопутствующие ХОБЛ и тяжелая ХБП. Ранее уже показано, что такие цифры госпитальной летальности избыточны, особенно при сравнении с данными регистровых исследований европейских стран и США.

Таблица 11 – Сравнительная оценка пациентов в зависимости от исхода госпитализации

Показатель	Выписанные/ переведенные пациенты, n = 301	Умершие пациенты, n = 14	p
Мужской пол, n (%)	154 (51,1)	7 (50,0)	0,9323
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	68,0 [60,0; 78,0]	71,0 [63,0; 80,0]	0,5253
АГ, n (%)	268 (89,0)	13 (92,8)	0,6530
ИБС, n (%)	213 (70,7)	11 (78,5)	0,5293
ПИКС, n (%)	98 (32,5)	7 (50,0)	0,1767
ФП, n (%)	223 (74,0)	11 (75,5)	0,7079
ОНМК, n (%)	39 (12,9)	3 (21,4)	0,3628
ДКМП, n (%)	17 (5,6)	1 (7,1)	0,8141
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	86 (28,5)	2 (14,2)	0,2450
ХОБЛ, n (%)	30 (9,9)	7 (50,0)	<0,0001
ЯБЖ/ЯБ ДПК, n (%)	44 (14,6)	2 (14,2)	0,9726
ТЭЛА, n (%)	7 (2,3)	-	0,5645
Клапанная дисфункция, n (%)	80 (26,5)	6 (42,8)	0,1821
Анемия, n (%)	111 (36,8)	5 (35,7)	0,9298
Онкологическое заболевание, n (%)	26 (8,6)	3 (21,4)	0,1062
Заболевание печени, n (%)	86 (28,5)	7 (50,0)	0,0863
Избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	216 (71,7)	12 (85,7)	0,2544
ИМТ, кг/м ² (при выписке), M \pm SD	29,8 \pm 7,9	-	0,5129
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² (при поступлении), Me [Q25; Q75]	65,0 [52,0; 77,0]	38,4 [30,9; 72,4]	0,0070
ФВ (по Симпсону), Me [Q25; Q75]	38,0 [23,0; 48,0]	49,0 [-]	0,0842
ФВ (по Тейхольцу), Me [Q25; Q75]	48,0 [35,0; 60,0]	47,0 [37,0; 56,0]	0,8641
Курение, n (%)	28 (9,3)	2 (14,2)	0,5353
Ранее перенесенная НКВИ, n (%)	10 (3,3)	4 (28,5)	<0,0001
Вакцинация от НКВИ, n (%)	1 (0,3)	-	0,8292

Таблица 12 – Сравнительная оценка выписанных и умерших пациентов
(анализ в копи-парах)

Показатель	Выписанные переведенные пациенты, n = 14	Умершие пациенты n = 14	p
Мужской пол, n (%)	7 (50,0)	7 (50,0)	1,0000
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	71,0 [70,0; 71,0]	71,0 [63,0; 80,0]	0,9443
АГ, n (%)	14 (100,0)	13 (92,8)	0,3173
ИБС, n (%)	11 (78,5)	11 (78,5)	1,0000
ПИКС, n (%)	6 (42,8)	7 (50,0)	0,7098
ФП, n (%)	11 (78,5)	11 (75,5)	1,0000
ОНМК, n (%)	2 (14,2)	3 (21,4)	0,6280
ДКМП, n (%)	-	1 (7,1)	0,3173
СД2, n (%)	5 (35,7)	2 (14,2)	0,1985
ХОБЛ, n (%)	1 (7,1)	7 (50,0)	0,0137
ЯБЖ/ЯБДПК, n (%)	3 (21,4)	2 (14,2)	0,6280
ТЭЛА, n (%)	1 (7,1)	-	0,3173
Клапанная дисфункция, n (%)	7 (50,0)	6 (42,8)	0,7098
Анемия, n (%)	6 (42,8)	5 (35,7)	0,7040
Онкологическое заболевание, n (%)	1 (7,1)	3 (21,4)	0,2888
Заболевания печени, n (%)	6 (42,8)	7 (50,0)	0,7098
Избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	8 (57,1)	12 (85,7)	0,1003
ИМТ, кг/м ² (при поступлении), M \pm SD	26,4 \pm 3,9	-	0,1000
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² (при поступлении), Me [Q25; Q75]	62,2 [48,0; 85,0]	38,4 [30,9; 72,4]	0,0497
ФВ (по Симпсону), Me [Q25; Q75]	35,0 [23,0; 54,0]	49,0 [-]	0,2433
ФВ (по Тейхольцу), Me [Q25; Q75]	48,0 [34,0; 64,0]	47,0 [37,0; 56,0]	0,9633
Курение, n (%)	-	2 (14,2)	0,1495
Перенесенная НКВИ, n (%)	2 (14,2)	4 (28,5)	0,3657
Вакцинация от НКВИ, n (%)	1 (7,1)	-	0,3173

3.5 Предикторы госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Для определения независимых предикторов развития госпитальной летальности сформирована прогностическая модель с помощью метода бинарной логистической регрессии (таблица 13).

Таблица 13 – Прогностическая модель развития госпитальной летальности

Предиктор летальности	p	ОШ
Наличие НКВИ анамнезе	0,016	0,118
Отсутствие ХОБЛ в анамнезе	0,009	0,174
Неназначение БАБ в индексную госпитализацию	0,002	8,621
Неназначение иАПФ в индексную госпитализацию	0,007	24,393

Выявлено, что неназначение БАБ и иАПФ в течение госпитального периода лечения ОДСН значительно повышает риск развития летального исхода в стационаре, тогда как отсутствие НКВИ и ХОБЛ в анамнезе снижает риск.

Далее, согласно показателям коэффициентов детерминации (МакФаддена, Кокса и Снелла, Нагелкеркеса), модель учитывает от 12,9 до 42,2 % факторов, определяющих вероятность развития госпитальной летальности, являясь статистически значимой $p < 0,001$. Прием иАПФ, БАБ, статинов и АМКР снижает риск госпитальной летальности. Из сопутствующих заболеваний, влияющих на прогноз в госпитальный период, ХОБЛ достоверно увеличивает летальность (таблица 14).

В ходе проведения ROC-анализа площадь под кривой составила 0,959, поэтому качество модели можно оценить как хорошее. Чувствительность модели составила 0,993, а специфичность – 0,385 (рисунок 7).

Таблица 14 – Предикторы госпитальной летальности пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Госпитальная летальность	ОШ	95 % ДИ		p
Перенесенная догоспитально НКВИ	0,09	0,02	0,32	0,000
ХОБЛ	9,03	2,96	27,60	0,000
иАПФ	0,04	0,01	0,35	0,003
БАБ	0,08	0,03	0,27	0,000
АМКР	0,08	0,02	0,39	0,001
Статины	0,19	0,06	0,59	0,004

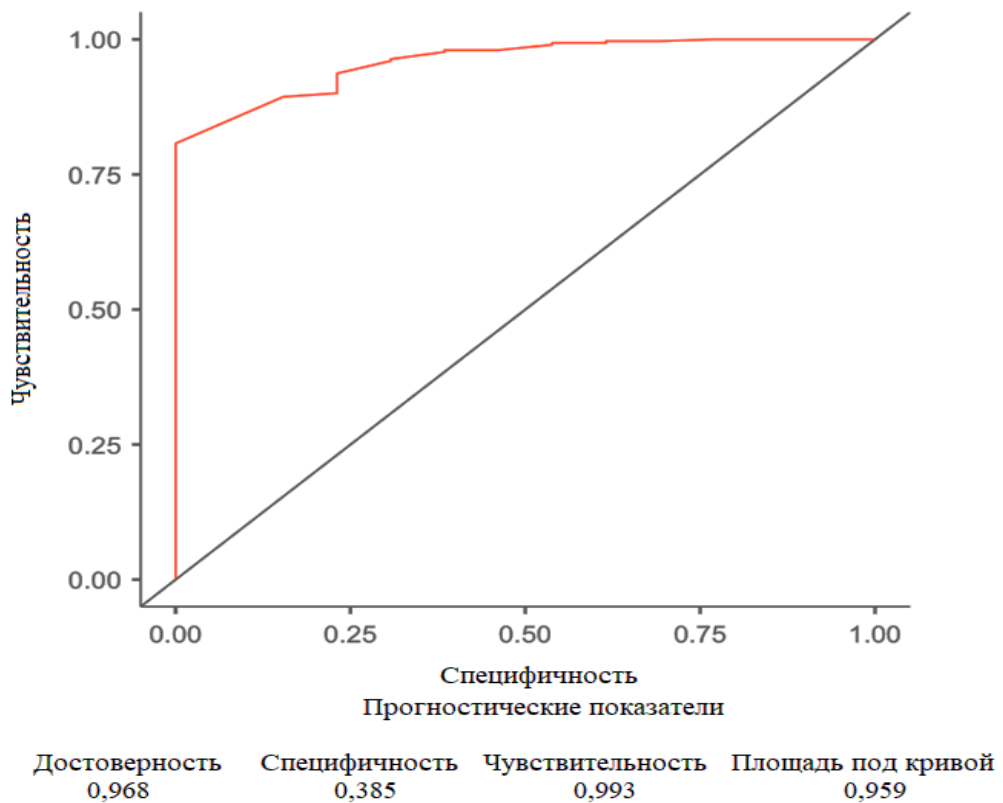


Рисунок 7 – ROC операционных характеристик полученной модели для оценки риска госпитальной летальности пациентов при острой декомпенсации сердечной недостаточности

Из кардиальной и некардиальной коморбидности, значимой для прогноза, оценена ХОБЛ. Прием основных классов медикаментозной терапии догоспитально и перенесенная НКВИ ассоциировались со снижением риска летального исхода.

В ранее проведенных исследованиях предикторами прогноза для поздней госпитальной летальности оказались клинические проявления отека легких, необходимость применения инотропных препаратов, внебольничная пневмония и лабораторные маркеры острого почечного повреждения [5].

Распространенность СД2 среди госпитализированных больных с ХСН, по литературным данным, составляет в среднем 45 % [16]. Развитие ОДСН у больных с предиабетом взаимосвязано с множественными факторами риска и коморбидной патологией, характеризуется более выраженными признаками застоя, более длительной госпитализацией [14].

Анализ лекарственной терапии позволил выявить, что умершие пациенты в первые двое суток значимо реже получали блокаторы РААС (в 2,3 раза; $p < 0,001$), БАБ (в 1,6 раза; $p < 0,001$) и АМКР (в 1,8 раза; $p = 0,008$), при этом среди них частота использования инотропных и вазопрессорных препаратов оказалась соответственно в 34,4 раза ($p < 0,001$) и в 77 раз ($p < 0,001$) выше [5]. Вероятнее всего, представленные особенности терапии свидетельствуют о клинически выраженной гипотонии на момент госпитализации, что ограничивало возможности применения основных лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности [5].

Таким образом, подтверждено значимое негативное влияние на госпитальный прогноз наличия ХОБЛ, а также выявлено позитивное влияние на профилактику летальности при ОДСН госпитального назначения медикаментозной терапии (АМКР, БАБ, иАПФ, статины). Противоречивое влияние на прогноз перенесенной НКВИ требует дальнейшего изучения.

3.6 Оценка отдаленного этапа у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности

На годовом этапе контакту были доступны 279 (92,6 %) пациентов из 301, с 22 (7,4 %) не удалось установить контакт, и эти пациенты не были включены в анализ годовой выживаемости, учитывая отсутствие информации об их витальном статусе.

Годовая выживаемость составила 70,6 % (197 пациентов), а смертность – 82 (29,4 %). Кардиальный тип смерти зарегистрирован у 57 (69,51 %) пациентов, некардиальный – у 9 (10,98 %), у 16 (19,51 %) пациентов информацию о причине смерти установить не удалось (рисунок 8).



Рисунок 8 – Исходы годового этапа наблюдения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Непосредственной причиной смерти у 10 (12,1 %) пациентов послужил синдром полиорганной недостаточности, 11 (13,4 %) пациентов умерло от острой сердечно-легочной недостаточности, у 3 (3,8 %) причина смерти – отек и

набухание вещества головного мозга с вклиниванием ствола мозга, по 58 (70,7 %) пациентам нет достоверной информации о непосредственной причине смерти.

По результатам анализа результатов нашего регистра на годовом этапе лейкоцитоз на момент поступления, неназначенные АМКР при выписке, онкопатология в анамнезе являлись достоверными предикторами общей смертности в течение года после ОДСН (таблица 15).

Таблица 15 – Факторы, оказывающие влияние на общую смертность в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Предиктор	ОШ	95 % ДИ	p
Молодой возраст	0,957	0,933–0,98	<0,001
Лейкоцитоз при ОДСН	2,098	1,089–4,04	0,027
Малая толщина ЗСЛЖ по ЭХО-КГ при ОДСН, см	0,145	0,033–0,62	0,010
Неназначение АМКР при выписке с ОДСН	2,246	1,157–4,35	0,017
Онкологическое заболевание в анамнезе	2,624	1,049–6,56	0,039

Выявлены и так называемые факторы-протекторы общей смертности в течение года после ОДСН: молодой возраст, отсутствие гипертрофии ЛЖ.

Далее выполнен ROC-анализ для оценки неназначенных АМКР на госпитальном этапе как предиктора смерти в течение года после ОДСН.

По данным построения ROC-кривой, площадь под ROC-кривой – 0,729 (рисунок 9), поэтому качество модели можно оценить как хорошее. Чувствительность модели составила 0,944, а специфичность – 0,277.

По данным ЭПОХА-Д-ХСН, благоприятный прогноз ассоциирован с женским полом, в то время как наличие застойных явлений в большом или малом круге кровообращения приводит к значимому ухудшению прогноза как у молодых,

так и у более пожилых пациентов. СД2 оказывает неблагоприятное влияние на прогноз пациента моложе 75 лет, повторные ОДСН приводят к ухудшению прогноза как среди молодых, так и среди более пожилых пациентов с ОДСН [27].

Известно, что среди 82 умерших у 4 (4,87 %) была одна госпитализация в течение года, так же у 4 (4,87 %) – две госпитализации, а у остальных 74 пациентов (90,26 %) пациентов не было повторных госпитализаций.

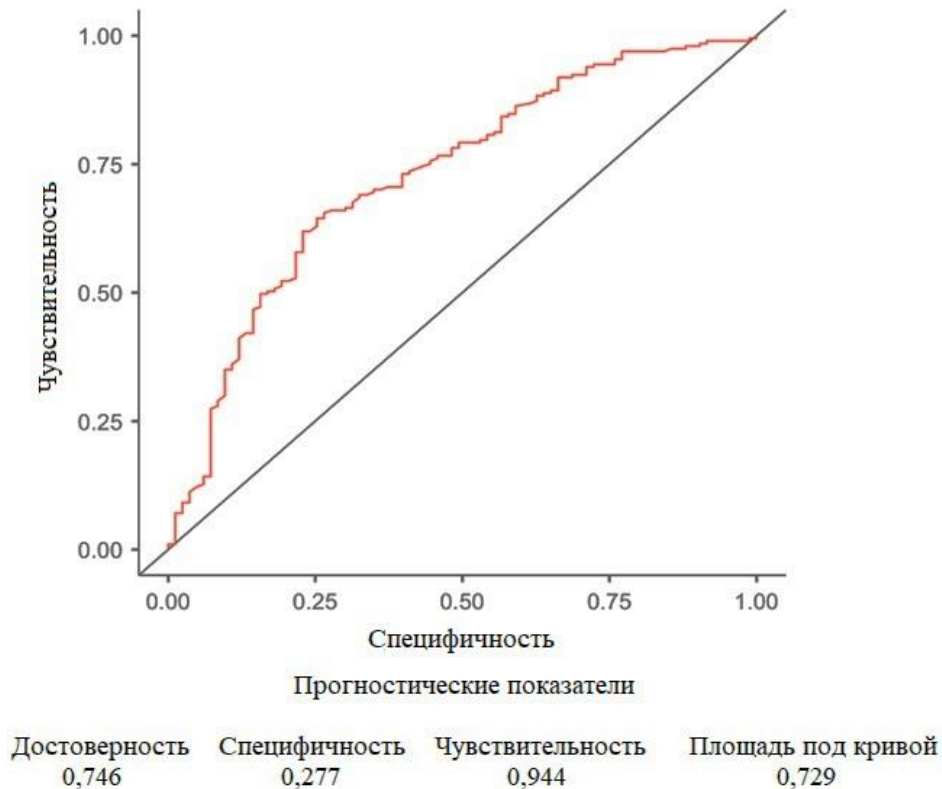


Рисунок 9 – ROC-анализ для оценки неназначенных антагонистов минералокортикоидных рецепторов на госпитальном этапе как предиктора смерти в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Из выживших по результатам годового этапа 53 (26,9 %) пациента однократно госпитализированы с ОДСН в стационар в течение года, 12 (6,09 %) пациентов госпитализированы два раза, 4 (2,03 %) пациента – три раза, 4 (2,03 %) пациента – четыре раза, 2 (1,02 %) пациента – пять раз, 1 (0,51 %) пациент 6 раз. У остальных 121 (61,42 %) пациентов госпитализаций в течение года не было.

Таким образом, общая смертность в течение 12 месяцев после эпизода ОДСН составила 29,4 %, а общая частота регоспитализаций – 30,1 %.

При оценке крупных метаанализов показатели выживаемости через 1 месяц, 1, 2, 5 и 10 лет составили 95,7 % (95 % ДИ 94,3–96,9), 86,5 % (95 % ДИ 85,4–87,6), 72,6 % (95 % ДИ 67,0–76,6), 56,7 % (95 % ДИ 54,0–59,4) и 34,9 % (95 % ДИ 24,0–46,8) соответственно [214]. В исследовании отечественных специалистов смертность пациентов после ОДСН в течение 3 лет составляет 20–48 %, повторно госпитализируются 28–100 % таких пациентов [35].

Далее нами была оценена приверженность пациентов к назначенной медикаментозной терапии через 12 месяцев после ОДСН. Приверженность пациентов к назначенной при выписке терапии оценивалась на основании факта приема всех групп назначенной медикаментозной терапии без оценки достигнутых целевых уровней гемодинамических и метаболических показателей по данным проведенного телефонного опроса.

Установлено, что 42,13 % ($n = 83$) привержены к назначенной при выписке из стационара медикаментозной терапии, 54,31 % ($n = 107$) – были не привержены, а у 3,55 % ($n = 7$) достоверной информации получить не удалось.

Таким образом, не менее 54,3 % пациентов в течение 12 месяцев после ОДСН характеризуются недостаточной приверженностью к назначенной при выписке из стационара медикаментозной терапии, что закономерно ведет к повторным госпитализациям (таблица 16).

Таблица 16 – Частота повторных госпитализаций пациентов ($n = 190$) в течение года в зависимости от приверженности к назначенной в стационаре терапии, %

Частота	Приверженность к лечению, $n = 83$	Неприверженность к лечению, $n = 107$	p
Отсутствие повторных госпитализаций	78,3	45,79	0,000
Одна регоспитализация	20,48	33,64	0,0448
Две и более регоспитализации	1,22	20,57	0,0001

У неприверженных к назначенной терапии пациентов регоспитализаций была значимо выше, чем приверженных.

По данным отечественного регистра RUS-HFR, несмотря на значимую долю больных СНнФВ, получающих основные препараты, повторно госпитализируются 28–100 % таких пациентов [35].

В исследовании ЭПОХА-Д-ХСН показано, что из 6 669 313 включенных в метаанализ пациентов у 1 213 402 (18,2 %) была повторная госпитализация в течение 30 дней, а у 1 585 445 (31,2 %) – в течение 90 дней. В период с 2010 по 2017 г. число повторных госпитализаций по причине ОДСН и всем причинам с поправкой на 30 и 90 дней увеличилось (с 8,1 до 8,7 %, $p = 0,04$, с 18,3 до 19,9 %, $p < 0,001$ для 30-дневных, с 14,8 до 19,9 %) [27].

По результатам статистического анализа установлено, что жители города повторно госпитализируются в течение года чаще, чем жители сельской местности. Вероятно, это связано с более доступной медицинской помощью и не рассматривается нами как отрицательный предиктор ОДСН (ОШ 0,355, 95 % ДИ 0,15–0,8, $p = 0,013$). Назначение АМКР в госпитальный период является предиктором регоспитализаций в течение года после эпизода ОДСН (ОШ 2,58, 95 % ДИ 1,35–4,9, $p = 0,004$) (таблица 17).

Таблица 17 – Предикторы регоспитализаций в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Предиктор	ОШ	95 % ДИ	p
Городской пациент	0,355	0,15–0,8	0,013
АМКР госпитально не назначены	2,58	1,35–4,9	0,004
Креатинин в пределах нормы на момент поступления с ОДСН	0,989	0,97–0,99	0,024

Далее для оценки неназначения АМКР на госпитальном этапе как предиктора регоспитализации в течение года после ОДСН выполнен ROC-анализ.

По данным построения ROC-кривой, площадь под ROC-кривой – 0,685 (рисунок 10), поэтому качество модели можно оценить как хорошее. Чувствительность модели составила 0,681, а специфичность – 0,532.

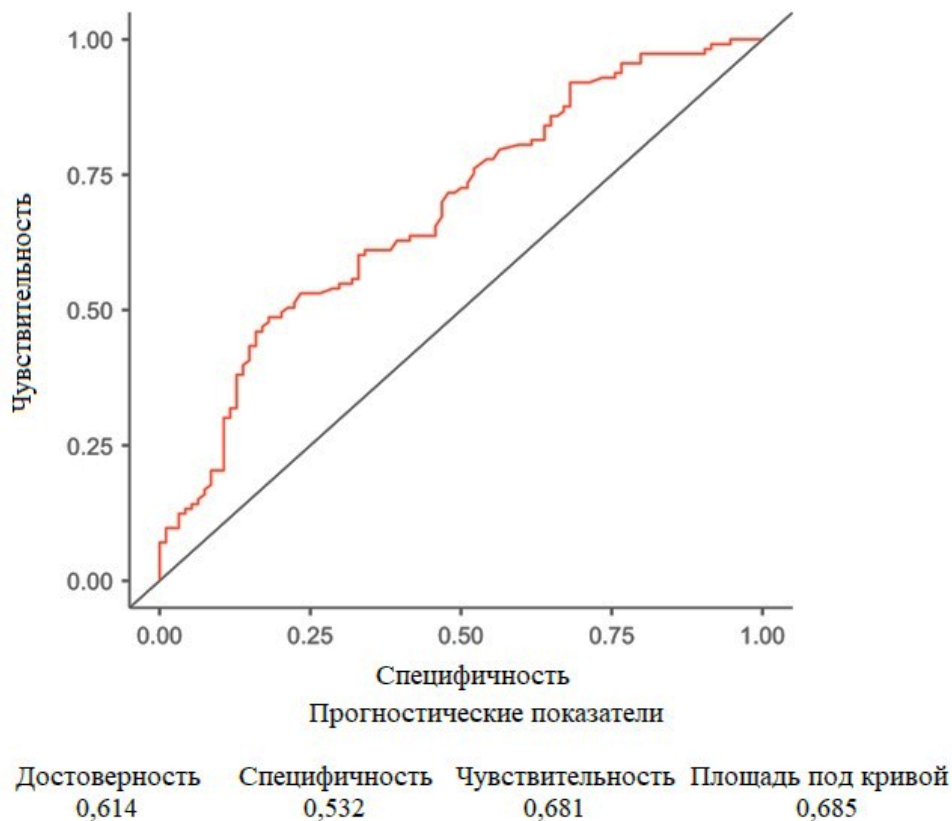


Рисунок 10 – ROC-анализ для оценки неназначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов на госпитальном этапе как предиктора регоспитализации в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Молодой возраст (ОШ 0,957, 95 % ДИ 0,933–0,98, $p = <0,001$) и малая толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (ОШ 0,145, 95 % ДИ 1,089–4,04, $p = 0,027$) достоверно являлись факторами, снижающими риск смерти в течение года после эпизода ОДСН.

Стоит отметить, что из 234 пациентов с ФП ни один не консультировался хирургом-аритмологом для проведения радиочастотной абляции (0 %).

Все пациенты, у которых были известны данные коронарного русла, обсуждены коронарным консилиумом. Из 224 пациентов с ИБС только одному пациенту (0,44 %) требовалась реваскуляризация, которая была проведена в плановом порядке в полном объеме через 6 месяцев после индексной госпитализации по причине ОДСН.

3.7 Значимость оценки приверженности к терапии пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным различных опросников

Задачей представленного подисследования являлась сравнительная оценка приверженности пациентов с ОДСН к терапии при помощи различных опросников. В подисследование были включены 50 пациентов с ОДСН. Пациенты подписали дополнительное информированное добровольное согласие на участие. В течение госпитализации, после стабилизации состояния на фоне назначенного лечения пациентам был предложен комплект анкет, включающий опросники Мориски-Грина (MMAS-4 и MMAS-8), ARMS, SEAMS, НОДФ-1, КОП-25, для оценки приверженности пациентов к терапии на догоспитальном этапе. Для настоящего исследования отобраны опросники, разработанные и валидизированные для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По результатам анализа заполненных опросников пациентами с ОДСН приверженность к медикаментозной терапии на догоспитальном этапе была недостаточной, как и по данным опроса в основной группе исследования. Так, БАБ и БРА получали лишь 42 % (n = 21) пациентов, иАПФ – 16 % (n = 8) больных, БРА – 26 % (n = 13) обследованных больных, петлевые диуретики – 46 % (n = 23) больных, АМКР – 22 % (n = 11) пациентов. иSGLT-2 принимали только 3 (6 %) пациента, один из которых был с сопутствующим СД 2. В качестве компонента терапии ХСН препарат назначался 2 пациентам. Из 18 пациентов с ранее установленным СД2

11,15 % ($n = 2$) больных не получали регулярной медикаментозной терапии, пероральные сахароснижающие препараты принимали 55,55 % ($n = 10$) больных, инсулин получали 22,2 % ($n = 4$) пациентов (рисунок 11).

Важным дополнением к оценке приверженности пациентов к медикаментозной терапии является доля лиц, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции, гриппа и пневмококка. В настоящем исследовании только 3 пациента (6 % от всей выборки) были вакцинированы от НКВИ. Вакцинопрофилактику гриппа и пневмококка не получал ни один из участников данного подисследования.

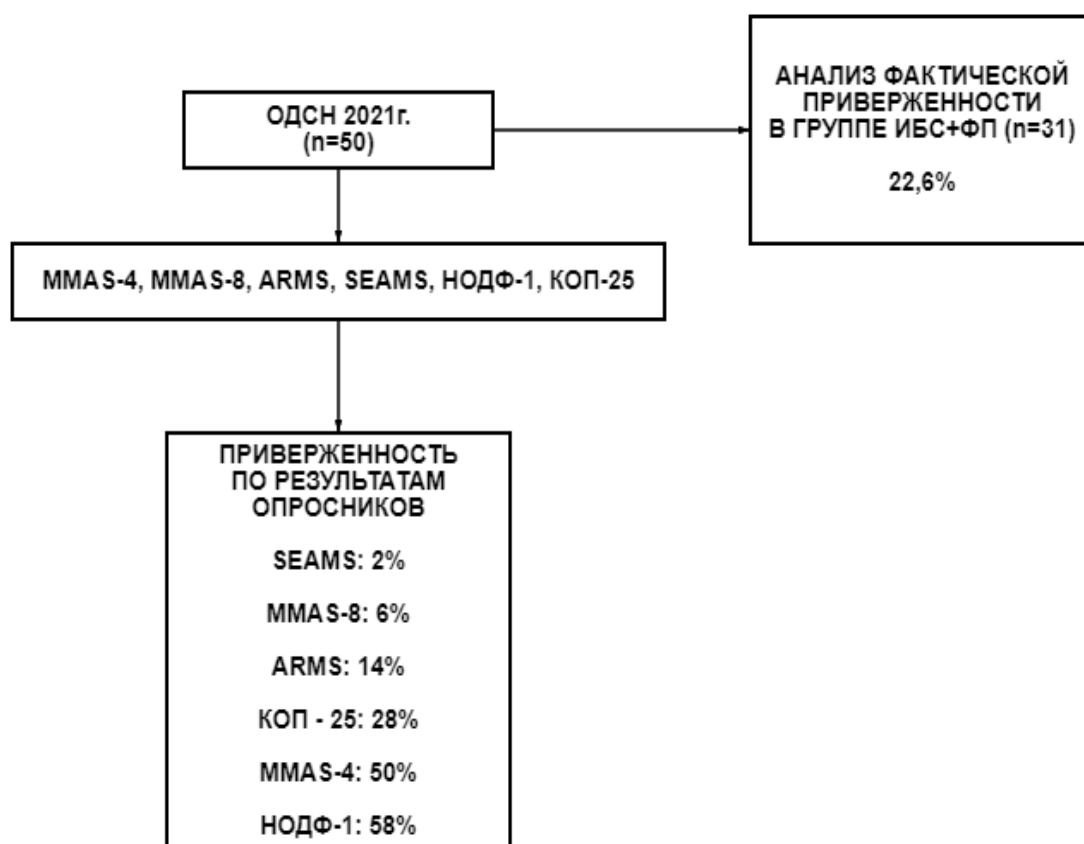


Рисунок 11 – Полученные в подисследовании результаты

По результатам анализа опросников доля пациентов, демонстрирующих максимальную приверженность к терапии, варьировалась от 4 до 50 %: наиболее «лояльным» к низкой приверженности пациентов оказался опросник ММАС-4, наиболее «строгим» – SEAMS. Результаты представлены на рисунках 12 и 13.

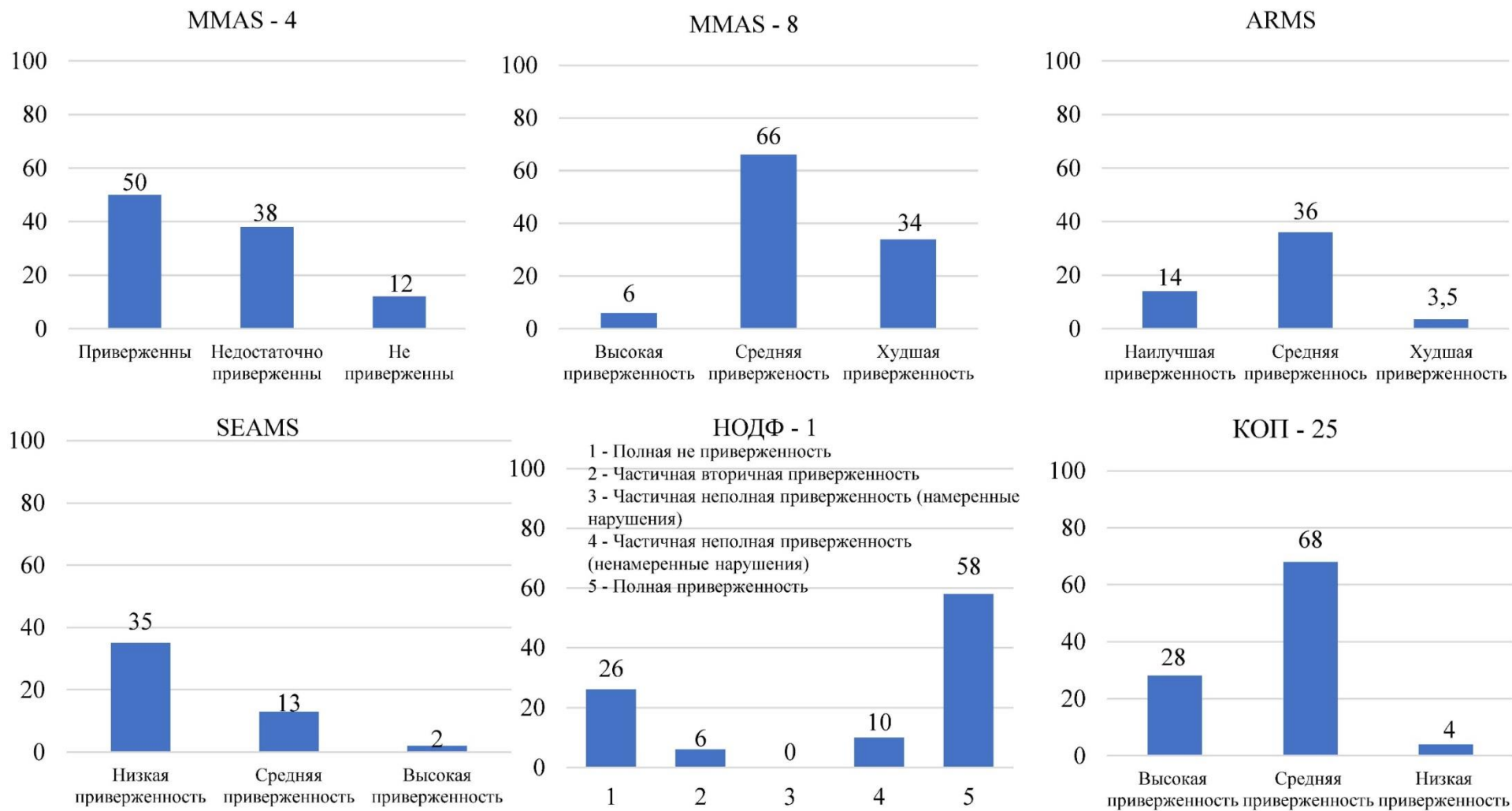


Рисунок 12 – Приверженность пациентов к терапии по результатам различных опросников, %

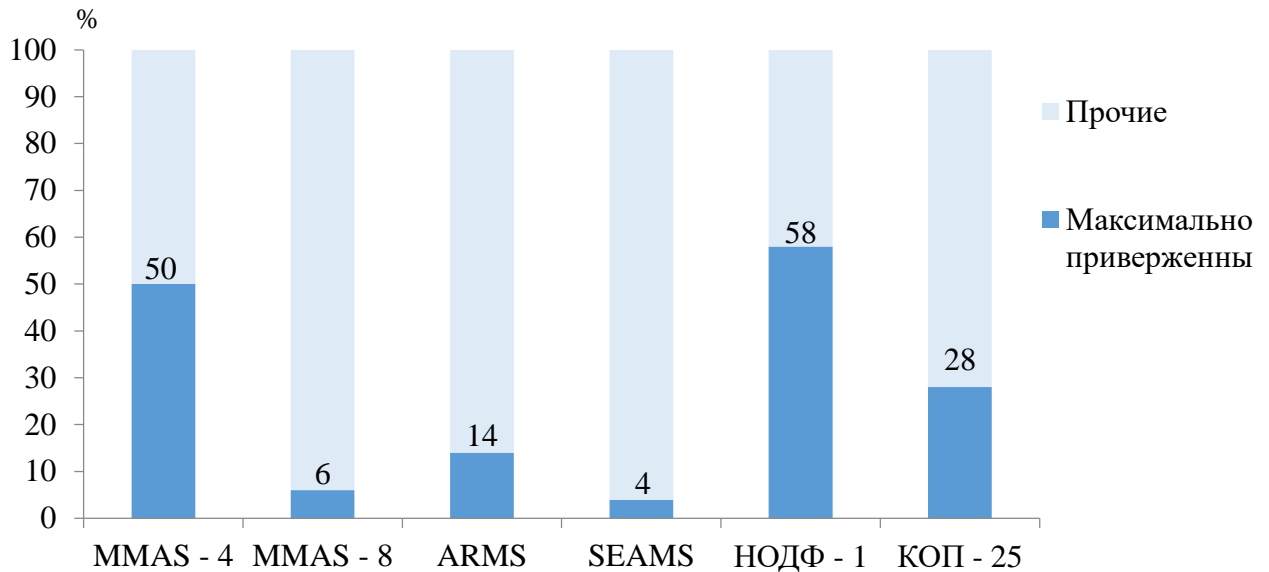


Рисунок 13 – Доля пациентов, демонстрирующих максимальную приверженность к терапии, по результатам различных опросников

Далее был проведен дополнительный анализ фактической приверженности в наиболее распространенной нозологической подгруппе пациентов с ОДСН: ФП в сочетании с ИБС (31 человек, 62 % от всей выборки). Пациентам с указанным диагнозом в большинстве случаев необходим прием антикоагулянтов, иАПФ/БРА, БАБ, статинов. При регулярном приеме всех 4 групп препаратов до поступления в стационар, пациент считался приверженным. Всего из 31 пациента приверженными были 7 пациентов, что соответствует 22,6 % от группы ИБС в сочетании с ФП. Однако при интерпретации опросников в данной подгруппе были получены разные результаты (рисунок 14).

Соответствующий фактическому приему лекарственных препаратов результат по опросникам был получен с помощью инструментов ARMS и КОП-25, в то время как, согласно остальным опросникам, были получены результаты, значительно отличающиеся от фактической приверженности.

Приверженность пациентов к выполнению рекомендаций низка в условиях специализированного и неспециализированного наблюдения, а проблема низкой приверженности имеет общемировое значение.

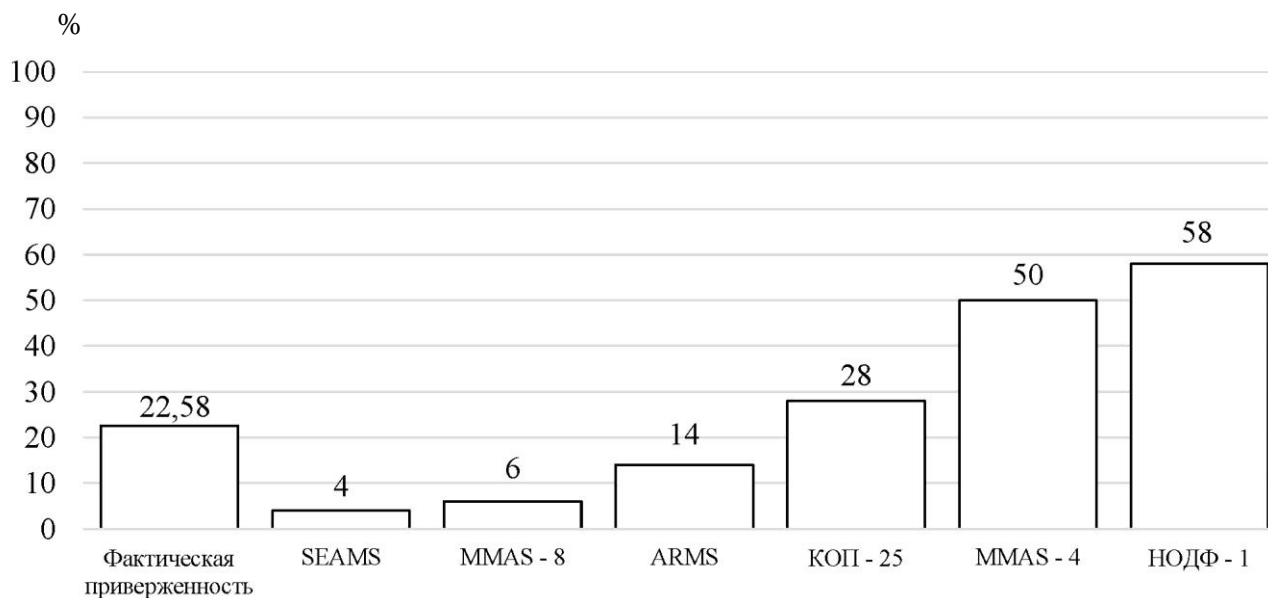


Рисунок 14 – Сравнение фактической приверженности и максимальной приверженности пациентов к терапии разных опросников

В зарубежном исследовании PREDICTOR было показано, что через год после постановки диагноза ХСН 14,7 % пациентов с СНнФВ и 24,4 % пациентов с СНсФВ не принимают ни одного базисного препарата для лечения ХСН [182].

На данный момент нет валидизированного и утвержденного опросника для оценки приверженности к терапии у пациентов с ОДСН, а доступные к использованию не отвечают требованиям специфичности и точности. Использование комплекта опросников позволило определить наиболее точный опросник в сравнении с фактической приверженностью. Опросники ARMS и КОП-25 показали результат, близкий к фактическому. Применение вышеуказанных опросников позволит более точно выявить группу пациентов с низкой приверженностью к приему базисной терапии, своевременно провести профилактические мероприятия, повышающие комплаентность, проводить более интенсивную работу по контролю пациентов путем как очного, так и дистанционного мониторинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря современному лечению и диагностике заболеваний, таких как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, выросло количество пациентов с ХСН, а ее декомпенсация в свою очередь значительно ухудшает прогноз. Увеличение числа таких пациентов неизбежно происходит вследствие выживания после тяжелых сердечно-сосудистых событий и на фоне улучшения подходов к вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Множество статей и исследований посвящено отдельным нозологиям или лечению хронической сердечной недостаточности, однако в настоящее время нет достаточной информации о предикторах острой декомпенсации сердечной недостаточности в контексте общего портрета пациента.

В ходе проведенного исследования определен клиничко-гемодинамический портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Это, как правило, пациенты пожилого возраста с недостижением целевой частоты сердечных сокращений, тахипноэ, десатурацией и повышенным давлением в легочной артерии. При этом фракция выброса левого желудочка у пациентов умеренно снижена. Вопрос ведения пациентов с сохранной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка изучен в настоящее время недостаточно, однако можно предположить, что такие пациенты все же должны иметь лучший прогноз, нежели лица со сниженной фракцией выброса.

При проведении работы были выявлены основные причины развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ХСН в локальном регистровом исследовании. Такими стали: тахисистолическая форма ФП на фоне ИБС (48,57 %), приобретенные пороки клапанов сердца (20,95 %), ИБС без сопутствующих нарушений ритма, включая постинфарктный кардиосклероз (12,69 %). Полученные данные имеют важное практическое значение, так как определяют категории пациентов, имеющих повышенный риск декомпенсации, в том числе в случае неоптимального ведения основного заболевания.

Также в ходе работы были установлены наиболее распространенные кардиальные и некардиальные заболевания, составляющие коморбидность пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Лидировали в структуре заболеваемости артериальной гипертонией (88,36 %), избыточная масса тела и ожирение (69,7 %), хронической болезнью почек (41,26 %), СД 2-го типа (27,67 %), анемия (36,46 %), ХОБЛ (11,74 %). Информация о наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях позволит акцентировать внимание практических врачей на активном выявлении и своевременной коррекции этих состояний.

Важным результатом работы стала выявленная низкая приверженность врачей к выполнению диагностических и лечебных назначений в условиях стационара. Так, диагностика уровня НУП проведена у 22,85 % пациентов; измерение ФВ ЛЖ по Симпсону выполнено у 36,19 % пациентов; диагностика диастолической функции проведена у 6 % больных ОДСН. Безусловно, это связано с ограничением доступности ряда диагностических методик в рутинной практике. Вместе с тем выявлена также инертность в отношении назначения медикаментозной терапии: АМКР при выписке пациентам с СН и низкой ФВ ЛЖ назначены врачами стационара в 73,14 % случаев, остальным пациентам такая перспектива не определена даже в виде амбулаторной инициации. Стоит сказать, что рекомендации при выписке из специализированного кардиологического стационара в большинстве случаев на амбулаторном этапе не подвергаются критике, а план лечения и дообследования, рекомендованный врачом в выписном эпикризе, становится фактически дорожной картой ведения больного на постгоспитальном этапе. В этой связи корректность и полнота терапии ХСН, в том числе «квадротерапия», имеют ключевое значение в прогнозе пациентов.

Ситуация усугубляется низкими показателями приверженности пациентов к назначенной терапии. Приверженность к терапии, улучшающей прогноз пациентов с ОДСН и низкой фракцией выброса ЛЖ, до поступления в стационар составляет всего 24,07 %, что, безусловно, является значимым фактором риска декомпенсации, ее тяжести и рецидива после стабилизации на госпитальном этапе.

Также в работе была оценена приверженность пациентов к терапии, назначенной при выписке из стационара в течение 12 месяцев после эпизода ОДСН, которая составила 42,13 %.

Исходная тяжесть пациентов при поступлении, выраженная коморбидность и низкая приверженность оказывают влияние на исходы заболевания. Госпитальная летальность у пациентов с ОДСН составила 4,44 %, а смертность в течение 12 месяцев после ОДСН – 29,4 %. При этом частота повторных госпитализаций у пациентов в течение года после ОДСН составила 30,1 % в общей группе. Определено, что лица с худшими показателями приверженности повторно госпитализируются в 54,21 %, а при соблюдении врачебных рекомендаций почти вдвое реже – 21,7 %. Выявлено, что наличие у пациента ХОБЛ значительно увеличивает риск смерти на госпитальном этапе лечения ($p = 0,000$, ОШ 9,03, 95 % ДИ 2,96–27,6). Эти данные должны привлечь внимание к вопросам активной диагностики бронхообструктивных заболеваний, их адекватному ведению и профилактике, включая отказ от курения. Помимо ХОБЛ повышают риск смерти от любой причины в течение 12 месяцев после ОДСН наличие онкологического заболевания в анамнезе ($p = 0,039$, ОШ 2,624, 95 % ДИ 1,049–6,562) и лейкоцитоз при поступлении ($p = 0,027$, ОШ 2,098, 95 % ДИ 1,0891–4,041).

Соблюдение клинических рекомендаций по ведению пациентов на стационарном этапе имеет важное независимое прогностическое значение. Неназначение АМКР в течение госпитализации значительно повышает риск смерти ($p = 0,017$) и повторных госпитализаций по поводу ОДСН ($p = 0,004$).

Так как вопрос приверженности является значимым для раннего и отдаленного прогноза, с практической точки зрения важно иметь инструмент для эффективного и точного выявления пациентов с низкой приверженностью. Они будут иметь дополнительный риск эпизодов ОДСН и потому требуют большего внимания со стороны медицинского персонала.

Стоит отметить отсутствие признанного валидизированного опросника для оценки приверженности к лечению пациентов с ОДСН, что представляет определенный вызов для современной кардиологии. Поиск эффективного метода

для достоверной оценки медикаментозной приверженности пациентов с ОДСН в нашем исследовании проводился с использованием комплекта опросников, включивших MMAS-4, MMAS-8, ARMS, SEAMS, НОДФ-1, КОП-25.

По результатам обработки данных опроса приверженность варьировалась от 4 (MMAS-4) до 50 % (SEAMS), однако фактическая приверженность составила 22,6 %. В ходе настоящего исследования нами было установлено, что опросники ARMS и КОП-25 наиболее эффективны в оценке фактической приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с ОДСН. Опросники ARMS и КОП-25 были валидизированы в данном исследовании, продемонстрировали точность и рекомендованы к использованию.

Полученные данные демонстрируют влияние недостаточной приверженности к лечению на частоту регоспитализаций по причине ОДСН. Неприверженные (54,21 %) к медикаментозному лечению пациенты на годовом этапе госпитализировались с ОДСН чаще, чем приверженные (21,7 %). Неприверженные однократно регоспитализированы в 33,64 % случаев, в то время как приверженные 20,48 %. Из неприверженных к терапии пациентов имели две и более регоспитализации 20,57 % против 1,22 % у приверженных.

Связь низкой приверженности пациентов к терапии и регоспитализаций определяет путь улучшения качества курации таких пациентов, а также сможет влиять на ресурсную нагрузку системы здравоохранения. Повышение приверженности к медикаментозному лечению снизит частоту регоспитализаций, показатели смертности и объем финансовых затрат системы здравоохранения.

Результаты выполненного исследования могут быть использованы для прогнозирования летальных исходов госпитального этапа и в течение года наблюдения после индексной госпитализации.

ВЫВОДЫ

1. В ходе одноцентрового регистрового исследования определен клинико-гемодинамический портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: пожилого возраста, с неконтролируемой тахикардией, тахипноэ, десатурацией и высоким давлением в легочной артерии, а также с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Выявлены основные причины развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: тахисистолическая форма фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца (48,57 %), приобретенные пороки клапанов сердца (20,95 %), ишемическая болезнь сердца без сопутствующих нарушений ритма, включая постинфарктный кардиосклероз (12,69 %). Установлены распространенные кардиальные и некардиальные заболевания, составляющие коморбидность пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: артериальная гипертензия (88,36 %), избыточная масса тела и ожирение (69,7 %), сахарный диабет 2-го типа (27,67 %), анемия (36,46 %), хроническая обструктивная болезнь легких (11,74 %), хроническая болезнь почек (41,26 %).

2. Выявлена низкая приверженность врачей к выполнению диагностических и лечебных назначений в условиях стационара: диагностика уровня натрийуретических пептидов проведена у 22,85 % пациентов; измерение фракции выброса левого желудочка по Симпсону выполнено у 36,19 % пациентов; диагностика диастолической функции проведена у 6 % больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности; антагонисты минералокортикоидных рецепторов при выписке пациентам с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка назначены врачами стационара в 73,14 % случаев, остальным пациентам такая перспектива не определена даже в виде амбулаторной инициации.

3. Определена недостаточная приверженность к медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на всех этапах

лечения. Приверженность к терапии, улучшающей прогноз пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и низкой фракцией выброса левого желудочка, на догоспитальном этапе составляет 24,07 %; приверженность пациентов к терапии, назначенной при выписке из стационара, в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности, составила 42,13 %.

4. Выявлено, что госпитальная летальность у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности составила 4,44 %, смертность в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности – 29,4 %, частота повторных госпитализаций у пациентов в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности составила 30,1 % в общей группе (21,7 % у приверженных и 54,21 % у неприверженных пациентов).

5. Определено что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности наличие хронической обструктивной болезни легких значительно увеличивает риск смерти на госпитальном этапе лечения ($p = 0,000$, ОШ 9,03, 95 % ДИ 2,96–27,6); повышают риск смерти от любой причины в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности: наличие онкологического заболевания в анамнезе ($p = 0,039$, ОШ 2,624, 95 % ДИ 1,049–6,562) и лейкоцитоз при поступлении ($p = 0,027$, ОШ 2,098, 95 % ДИ 1,0891–4,041). Недостаточная приверженность пациентов к назначенной в стационаре медикаментозной терапии, в том числе неназначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, значительно повышает риск смерти ($p = 0,017$) и повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности ($p = 0,004$).

6. Установлено, что опросники ARMS и КОП-25 наиболее эффективны в оценке фактической приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острой декомпенсацией сердечной недостаточности необходимо инициировать назначение рекомендованной медикаментозной терапии на госпитальном этапе, регулярно оценивать приверженность с помощью опросников на всех этапах лечения и информировать пациентов о значимости высокой приверженности для улучшения прогноза и качества жизни.

2. Пациентам с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в реальной клинической практике необходимо оценивать изученные в настоящем исследовании предикторы неблагоприятного исхода (смерти) и регоспитализаций в рутинном порядке.

3. При оценке приверженности рекомендуется использовать опросники КОП-25 и ARMS, поскольку они в максимальной степени отражают фактический прием пациентами рекомендованной лекарственной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NT-pro BNP – N-концевой прогормон натрийуретического пептида

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВПС – врожденный порок сердца

ДЖ – дефицит железа

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

иSGLT-2 – глифлозины

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

КМЖ – карбоксимальтозат железа

ЛЖ – левый желудочек

МК – митральный клапан

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НУП – натрийуретический пептид

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно-сниженной фракцией
выброса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТК – трикуспидальный клапан

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩЖ – щитовидная железа

ЭИТ – электроимпульсная терапия

ЯБЖ/ЯБДПК – язвенная болезнь желудка / язвенная болезнь
двенадцатиперстной кишки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов, А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1: Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 82, № 1. – С. 23–31.
2. Арутюнов, А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2: Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 83, № 2. – С. 67–75
3. Бахшалиев, А. Б. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности / А. Б. Бахшалиев, Г. М. Дадашова Г. И. Бахшалиева // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – Р. 13–18.
4. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клиничко-anamнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, А. Н. Козминский, С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 207–212.
5. Ведущие предикторы ранней и поздней госпитальной летальности среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и пути улучшения прогноза / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова [и др.]

// Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 40–49.

6. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин. – Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 91–100.
7. Виноградова, Н. Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности / Н. Г. Виноградова // Кардиология. – 2019. – № 59. – С. 13–21.
8. Гуляев, Н. И. Влияние саркопении на течение и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. И. Гуляев, А. А. Адамов, И. М. Ахметшин // Пульс. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 124–133.
9. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
10. Использование модифицированного индекса коморбидности Чарлсона для прогноза риска смерти у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, И. М. Ефремов, В. И. Мидленко // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 349–356.
11. Ишемическая болезнь сердца. Ишемическая болезнь сердца Результаты коронарного шунтирования, выполненного в первые 24 часа у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST высокого риска / А. Б. Нишонов, Р. С. Тарасов, С. В. Иванов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 73–82.
12. Клинические исходы у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения / А. А. Сеничкина, Н. М. Савина, И. К. Иосава [и др.]

- др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 23–30.
13. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
14. Козиолова, Н. А. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией / Н. А. Козиолова, С. В. Миронова, Е. В. Улыбина // Российский кардиологический журнал. – 2023. Т. 28, № 3. – Р. 5373.
15. Козиолова, Н. А. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек / Н. А. Козиолова, А. С. Веклич // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 67–74.
16. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра / А. Р. Вайсберг, Е. И. Тарловская, И. В. Фомин [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – Р. 4330.
17. Никищенкова, Ю. В. Влияние приверженности терапии на дисфункцию миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью / Ю. В. Никищенкова, В. С. Никифоров // Архивь внутренней медицины. – 2018. – Vol. 8, № 1. – С. 59–64
18. Николаев, Н. А. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация / Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко, В.В. Жеребилов // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 1. – С. 50–59.
19. Новости конгресса Американского колледжа кардиологов в 2020 году / О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап [и др.]. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – Р. 29–37.

20. Окунев, И. М. Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников / И. М. Окунев, А. М. Кочергина, В. В. Кашталап // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 1. – Р. 39–44.
21. Окунев, И. М. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы / И. М. Окунев, А. М. Кочергина, В. В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 184–195.
22. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению / И. В. Жиров, С. Н. Насонова, У. А. Халилова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Vol. 23, № 10. – Р. 750–755.
23. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE / С. Ю. Марцевич, Э. Т. Гусейнова, Н. П. Кутищенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 571–578.
24. Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения / Н. Г. Виноградова, А. А. Тюрин, И. В. Фомин [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 25–34.
25. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 12–21.
26. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН) / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 17–18.
27. Поляков, Д. С. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН [Электронный ресурс] /

- Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг // Клиническая геронтология. – 2019. – № 3-4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-prediktorov-dolgosrochnogo-prognoza-u-patsientov-s-ostroy-dekompensatsiey-serdechnoy-nedostatochnosti-v-zavisimosti-ot> (дата обращения: 25.04.2023).
28. Поляков, Д. С. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности: часть 2 / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг // Кардиология. – 2019. – № 59. – Р. 33–43.
29. Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса / А. Н. Коков, В. Л. Масенко, А. И. Кареева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 16–23.
30. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций: Методические рекомендации / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3-2. – С. 42–60.
31. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра) / Э. Т. Гусейнова, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. Т. 21, № 10. – Р. 3389.
32. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 864–872.
33. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. С. Бунова, Н. И. Жернакова, Ю. П. Скирденко, Н. А.

- Николаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – Р. 38–42.
34. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка / В. Н. Ларина, М. В. Леонова, А. А. Бондаренкова, В. Г. Ларин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 23–98.
35. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSPITAL Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью / М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, А. В. Юрченко [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – С. 9–19.
36. Смирнова, Е. А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 289–300.
37. Торопцова, Н. В. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению / Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклистов. – Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 78–86.
38. Ускач, Т. М. Анемия при хронической сердечной недостаточности: прогностическое значение, причины, возможности лечения [Электронный ресурс] / Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко // Медицинский портал для врачей. – URL: https://umedp.ru/articles/anemiya_pri_khronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti_prognosticheskoe_znachenie_prichiny_vozmozhnos.html (дата обращения: 20.11 2023).
39. Фазулина, К. С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: от патогенеза к прогнозу / К. С. Фазулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 78–82.
40. Фомин, И. В. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ – все ли мы правильно делаем в 2022 году?

- / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, А. Р. Вайсберг // Медицинский альманах. – 2023. – Т. 4, № 73. – С. 27–37.
41. Хроническая болезнь почек и инфаркт миокарда [Электронный ресурс] / О. Н. Ржевская, А. Ю. Моисеева, А. Н. Эсауленко [и др.] // НМП. – 2022. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-i-infarkt-miokarda> (дата обращения: 10.04.2023).
42. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – Р. 4–14.
43. Щербинина, Е. В. Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998–2007 гг.) / Е. В. Щербинина, Ю. В. Бадин, А. Р. Вайсберг // Сердечная недостаточность: мат-лы Всерос. конф. ОССН. – М., 2007. – С. 38.
44. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН) / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ф. Ю. Валикулова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 299–305.
45. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике: Часть 1 / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, В. В. Шкарин [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 11–21.
46. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил / валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, С. А. Галочкин, В. В. Толкачева, Н. Х. Багманова // Вестник РУДН. – 2020. № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effekty-i-klinicheskie-ishody-ranney-initsiatsii-sakubitril-valsartana-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-s> (дата обращения: 06.04.2023).
47. Яковлев, А. А. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старших возрастных групп / А. А. Яковлев //

Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022.
– № 1. – С. 259–270.

48. 2019 ACC / AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 11. – P. 596–646.
49. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / S. M. Hollenberg, L. Warner Stevenson, T. Ahmad [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74, № 15. – P. 1966–2011.
50. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 255–323.
51. 2022 AHA / ACC / HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. 2022 – Vol. 145, № 18. – P. 876–894.
52. 2022 AHA / ACC / HFSA Guideline for the Management of Heart Failure / Writing Committee Members; ACC / AHA Joint Committee Members // *J. Card. Fail.* – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 1–167.
53. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study / C. A. Lawson, F. Zaccardi, I. Squire [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2019. – Vol. 4, № 8. – P. 406–420.
54. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction / A. S. Koh, W. T. Tay, T. H. K. Teng [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017 – Vol. 19, № 12. – P. 1624–1634.

55. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 295–296.
56. Acute cardiorenal syndrome in acute heart failure: focus on renal replacement therapy / H. A. Schaubroeck, S. Gevaert, S. M. Bagshaw [et al.] // *Eur. Heart J. Acute. Cardiovasc. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 802–811.
57. Acute heart failure / M. Arrigo, M. Jessup, W. Mullens [et al.] // *Nat Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 16.
58. Acute heart failure congestion and perfusion status-impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, A. Mebazaa, A. P. Maggioni [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 1338–1352.
59. Acute Heart Failure Study Group of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. Acute Heart Failure in the – 2021. – ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology / J. Masip, W. Frank Peacock, M. Arrigo [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 173–185.
60. Acute heart failure: treatment. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3 edn [Ethernet] / D. Farmakis, J. Parissis, G. Papingiotis [et al.] // The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018)/ – URL: <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0441> (accessed: 20.11.2023).
61. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure / W. McCallum, H. Tighiouart, J. M. Testani [et al.] // *JACC: Heart Failure.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 537–547.
62. Adherence to guideline-directed medical and device Therapy in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: The ATA study / U. Kocabaş, T. Kıvrak, G. M. Yılmaz Öztekin [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 32–40.

63. An Up-to-Date Article Regarding Particularities of Drug Treatment in Patients with Chronic Heart Failure / V. Buda, A. Prelipcean, D. Cozma [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 20–22.
64. Anand, I. How I treat anemia in heart failure / I. Anand, P. Gupta // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, № 7. – P. 790–800.
65. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients A Systematic Review and Meta-Analysis / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 818–827.
66. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure / E. Velazquez, D. Morrow, A. DeVore [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 539–548.
67. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, I. S. Anand [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – P. 1609–1620.
68. Association of congestion with worsening renal function in acute decompensated heart failure according to age / S. Odajima, W. Fujimoto, K. Kuroda [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2022 – Vol. 9, № 6. – P. 4250–4261.
69. Bavry, A. A. Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure – EMPULSE [Ethernet] / A. A. Bavry // *ACC.* – 2021. – URL: [https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/- 2021. - /11/12/00/29/ EMPULSE \(accessed: 30.11.2021\).](https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/- 2021. - /11/12/00/29/ EMPULSE (accessed: 30.11.2021).)
70. Bayer's Finerenone Meets Primary Endpoint in Phase III FIDELIO-DKD Renal Outcomes Study in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes [Ethernet]. – 2020. – URL: [https://www.businesswire.com/ news/home /20200709005224/en/Bayer%E2%80%99s-Finerenone-Meets-Primary-Endpoint-Phase-III \(accessed: 04.09.2020\).](https://www.businesswire.com/ news/home /20200709005224/en/Bayer%E2%80%99s-Finerenone-Meets-Primary-Endpoint-Phase-III (accessed: 04.09.2020).)
71. Beneficial Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes / N. Enzan, S. Matsushima, H. Kaku [et al.] // *JACC Asia.* – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 93–104.

72. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: 50 European Journal of Preventive [Ethernet] / S. Kenchaiah, S. J. Pocock, D. Wang [и др.] // *Cardiology*. – Vol. 27, № 2. – URL: https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/2_suppl/46/6125514 (accessed: 26.03.2023).
73. Body surface area as a prognostic marker in chronic heart failure patients: results from the Heart Failure Registry of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / B. Zafir, N. Salman, M. G. Crespo-Leiro [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 859–868.
74. Brain natriuretic peptide usefulness in very elderly dyspnoeic patients: the BED study / M. Plichart, G. Orvoën, P. Jourdain [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* 2017. – Vol. 4. – P. 540–548.
75. Braverman, J. Predictors of medication adherence for African American patients diagnosed with hypertension / J. Braverman, J. Dedier // *Ethnicity & disease*. – 2009. – Vol. 19. – P. 396-400.
76. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 / N. L. Bragazzi, W. Zhong, J. Shu [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 28, № 15. – P. 1682–1690.
77. C. Faselis, C. Arundel, S. Patel [et al.] Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. – *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 669–679.
78. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium / Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. / K. Philippaert, S. Kalyaanamoorthy, M. Fatehi [et al.] // *Circulation* – 2021. – Vol. 143. – P. 2188–2204.
79. Cardiac Morphology, Function, and Hemodynamics in Patients With Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis / G. Styczynski, P. Kalinowski, Ł. Michałowski [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 017371.
80. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel / B. Bozkurt, G. C. Fonarow, L. R. Goldberg [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 11. – P. 1454–1469.

81. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options / J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 11. – P. 1157–1172.
82. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program / C. M. O'Connor, A. B. Miller, J. E. Blair [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 841–849.
83. 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 Jr, G. C. Fonarow, C. L. Emerman [et al.] // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149, № 2. – P. 209–216.
84. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768–777.
85. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study / K. Tsuji, Y. Sakata, K. Nochioka [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017 – Vol. 19, № 10. – P. 1258–1269.
86. Choosing among beta-blockers in heart failure patients according to beta-receptors' location and functions in the cardiopulmonary system / G. Sinagra, U. Corra, M. Contini [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 156. – P. 104785.
87. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF) / T. Ide, H. Kaku, S. Matsushima [et al.] // *Circ. J.* – 2021. – Vol. 85, № 9. – P. 1438–1450.
88. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of

- Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program / E. O'Meara, T. Clayton, M. McEntegart [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 986–994.
89. Clinical Determinants of Quality of Life in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PURSUIT-Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Registry / M. Seo, T. Watanabe, T. Yamada, M. Yano // *Circ. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 15, № 10. – P. 009789.
90. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure / G. Masini, F. J. Graham, P. Pellicori [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79, № 4. – P. 341–351.
91. Damanik, J. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment / J. Damanik, E. Yunir // *Acta Med Indones.* – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 213–220.
92. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial / F. R. Mc Causland, B. L. Claggett, M. Vaduganathan [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 56–65.
93. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial / C. Adamson, T. Kondo, P. S. Jhund [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4406–4417.
94. DeFilippis, E. M. In acute HF and iron deficiency, IV ferric carboxymaltose reduced HF hospitalizations, but not CV death, at 1 y. / E. M. DeFilippis, H. G. C. Van Spall // *Ann. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 174, № 4. – P. 45.
95. Demographics and Characteristics of Acutely Decompensated Heart Failure (ADHF) Patients in a Tertiary Care Center in Saudi Arabia / H. Alalawi, H. L. Fida, O. A. Bokhary [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 35724.
96. Determinants in the Underdiagnosis of COPD in Spain-CONOCEPOC Study / M. C. Rubio, R. JL. Hermosa, M. Miravittles [et al.]. // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2670.
97. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease / S. Kripalani, J. Risser, M. E. Gatti [et al.] // *Value Health.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 118–123.

98. Di Tano, G. Lo studio AFFIRM-AHF: risultati, impatto del COVID-19 e implicazioni cliniche [The AFFIRM-AHF trial: results, impact of COVID-19 and clinical implications] / G. Di Tano, A. Navazio // *G. Ital. Cardiol (Rome)*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 193–196.
99. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography / A. A. Ivanova, O. N. Dzhioeva, E. A. Lavrenova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2023. – Vol. 22, № 5. – P. 3565.
100. Dillmann, W. H. Diabetic Cardiomyopathy / W. H. Dillmann // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1160–1162.
101. Discharge guidance and telephone follow-up in the therapeutic adherence of heart failure: randomized clinical trial / M. I. L. Oscalices, M. F. P. Okuno, M. C. B. T. Lopes [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. – 2019. – Vol. 19, № 27. – P. 3159.
102. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: The 3T trial / Z. L. Cox, R. Hung, D. J. Lenihan [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 157–168.
103. Donataccio, M. P. Obesity paradox and heart failure / M. P. Donataccio, A. Vanzo, O. Bosello // *Eat Weight Disord.* – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 1697–1707.
104. Early B-Type Natriuretic Peptide Change in HFrEF Patients Treated With Sacubitril / Valsartan: A Pooled Analysis of EVALUATE-HF and PROVE-HF / P. L. Myhre, M. F. Prescott, S. P. Murphy [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 119–128.
105. Effect of disease-modifying agents and their association with mortality in multi-morbid patients with heart failure with reduced ejection fraction [Ethernet] / S. Straw, M. McGinlay, S. D. Relton [et al.] // *ESC Heart Fail.* 2020. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12978> (accessed: 04.09.2020).
106. Effectiveness of sacubitril-valsartan versus angiotensin converting enzyme inhibitors in patients hospitalized for acute heart failure: a retrospective cohort study of the RICA registry / L. Soler-Rangel, M. Méndez-Bailón, J. Pérez-Silvestre [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2022. – Vol. 19, № 11. – P. 802–810.

107. Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of DAPA-HF / P. Dewan, K. F. Docherty, O. Bengtsson [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 632–643.
108. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF) / P. C. Schulze, J. Bogoviku, J. Westphal [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 289–298.
109. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial / M. N. Kosiborod, C. E. Angermann, S. P. Collins [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146, № 4. P. 279–288.
110. Effects of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: meta-analysis on randomised controlled trials / G. Ma, X. Ma, G. Wang [et al.] // *BMJ Open* [Ethernet]. – 2019. – Vol. 9, № 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501975/> (accessed: 04.07.2020)
111. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Asakura, S. Ito, T. Yamada [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 108–117.
112. Electron Microscopy Revealed Massive Lipid Droplets in Cardiomyocytes in a Patient with Cardiogenic Shock Following a Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus / R. Sugawara, H. Sugiyama, K. Nakamura [et al.] // *Int. Heart J.* – 2021. – Vol. 62. – P. 197–200.
113. Empagliflozin and healthrelated quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial / J. Butler, S. D. Anker, G. Filippatos [et al.] // *Eur. Heart. J* – 2021. – Vol. 42. – P. 1203–1212.
114. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved Trial / J. Butler, G.

- Filippatos, T. Jamal Siddiqi [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – P. 184–193.
115. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017 – Vol. 19, № 12. – P. 1574–1585.
116. Epidemiology of heart failure and long-term follow-up outcomes in a north-African population: Results from the NATional TUNisian REGistry of Heart Failure (NATURE-HF) / L. Abid, S. Charfeddine, I. Kammoun [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. (5). – P. 0251658.
117. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.
118. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials / M. Vaduganathan, B. L. Claggett, P. S. Jhund [et al.] // *Lancet*. 2020. – Vol. 396, № 10244. – P. 121–128.
119. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 808–817.
120. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives / M. Guglin, M. J. Zucker, B. A. Borlaug [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 12. – P. 1471–1487.
121. Ezekowitz, J. A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure / J. A. Ezekowitz, F. A. McAlister, P. W. Armstrong // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 2. – P. 223–225.
122. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial / G.

- Filippatos, S. D. Anker, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, № 6. – P. 437–447.
123. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research / R. M. M. Khan, Z. J. Y. Chua, J. C. Tan [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 546.
124. Guidelinedirected medical therapy and survival following hospitalization in patients with heart failure / A. Aldemerdash, P. Chang [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38. – P. 406–416.
125. Gupta, N. GOLD – 2021 guidelines for COPD - what's new and why / N. Gupta, N. Malhotra, P. Ish // *Adv. Respir. Med.* – 2021. – Vol. 89, № 3. – P. 344–346.
126. Hakopian, N. N. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure / N. N. Hakopian, D. Gharibian, M. M. Nashed // *Perm J*. – 2019. – Vol. 23. – P. 18–273.
127. Hasan, A. Heart Transplantation in Women / A. Hasan, M. M. Kittleson // *Heart. Fail. Clin.* – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 127–135.
128. Hawkins, N. M. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe – further evidence of the need for integrated care / N. M. Hawkins // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20. – P. 111–113.
129. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. 139–596.
130. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. 56–528.
131. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens-From a Cardiologist's View / A. C. Mitsas, M. Elzawawi, S. Mavrogeni [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 7041.

132. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / A. A. House, C. Wanner, M. J. Sarnak [et al.] // *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 1304–1317.
133. Heart failure in diabetes / S. S. Jankauskas, U. Kansakar, F. Varzideh [et al.] // *Metabolism.* – 2021. – Vol.125. – P. 154910.
134. Heart Failure Patients and Implications of Obesity: A Single Center Retrospective Study / M. S. Mughal, A. R. Ghani, S. Kumar [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 18140.
135. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum / L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* 2018 – Vol. 20, № 8. – P. 1230–1239.
136. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) / P. Rickenbacher, B. A. Kaufmann, M. T. Maeder [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1586–1596.
137. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / P. Martens, P. Nijst, F. H. Verbrugge [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2018. – Vol. 73. – P. 115–123.
138. Impact of reduced forced expiratory volume on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure / Y. Honda, T. Watanabe, Y. Otaki [et al.] // *Heart vessels.* – 2018. Vol. 33, № 9. – P. 1037–1045.
139. Influence of Gender in Advanced Heart Failure Therapies and Outcome Following Transplantation / M. D. García-Cosío, F. González-Vilchez, R. López-Vilella [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 630113.
140. Initiation, continuation, switching and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization / A. A. Bhagat, S. J. Greene, M. Vaduganathan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 1–12.

141. Insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. – *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 627–636.
142. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced / J. P. Ferreira, F. Zannad, S. J. Pocock [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 11. – P. 1397–1407.
143. Iron deficiency and cardiovascular disease / G. Savarese, S. von Haehling, J. Butler [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2023. – Vol. 44, № 1. – P. 14–27.
144. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure / M. Tkaczyszyn, J. Comín-Colet, A. A. Voors [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 114–122.
145. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF / K. F. Docherty, P. Welsh, S. Verma [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, № 13. – P. 980–994.
146. Jewiss, D. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: a systematic review and meta-analysis. / D. Jewiss, C. Ostman, N. A. Smart // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 674–681.
147. Kenny, H. C. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus / H. C. Kenny, E. D. Abel // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 121–141.
148. King, K. C. Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema. 2022 Sep 19 [Ethernet] / K. C. King, S. Goldstein // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. – PMID: 32119444 (accessed: 20.11.2023).
149. Kintscher, U. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease / U. Kintscher, G. L. Bakris, P. Kolkhof // *Br. J. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 179, № 13. – P. 3220-3234.
150. Kolkhof, P. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – Newperspectives for combination therapy / P. Kolkhof, A. Joseph, U. Kintscher // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 172. – P. 105859.

151. 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.
152. Long-term prognostic role of diabetes mellitus and glycemic control in heart failure patients with reduced ejection fraction: Insights from the MECKI Score database / S. Paolillo, E. Salvioni, P. Perrone Filardi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 317. – P. 103–110.
153. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial / E. Pivetta, A. Goffi, P. Nazerian [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 754–766.
154. Luo, X. Tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis / X. Luo, Q. Jin, Y. Wu // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 00614.
155. Maintaining myocardial glucose utilization in diabetic cardiomyopathy accelerates mitochondrial dysfunction / A. R. Wende, J. C. Schell, C. M. Ha [et al.] // *Diabetes.* – 2020. – Vol. 69. – P. 2094–111.
156. Management and outcomes of heart failure patients with CKD: experience from an inter-disciplinary clinic / M. Nguyen, S. Rumjaun, R. Lowe-Jones [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 3225–3230.
157. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry / S. J. Greene, J. Butler, N. M. Albert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – P. 351–366.
158. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / J. P. Ferreira, J. Butler, F. Zannad [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79, № 12. – P. 1129–1137.
159. Mitophagy is Essential for Maintaining Cardiac Function During High Fat Diet-Induced Diabetic Cardiomyopathy / M. Tong, T. Saito, P. Zhai [et al.] // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1360–1371.

160. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24. – P. 67–73.
161. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study / C. S. P. Lam, G. D. Gamble, L. H. Ling [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018 – Vol. 39, № 20. – P. 1770–1780.
162. Mozaffarian, D. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE) / D. Mozaffarian, R. Nye, W. C. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1933–1939.
163. Multidisciplinary code shock team in cardiogenic shock: a Canadian centre experience / F. Lee, J. H. Hutson, M. Boodhwani [et al.] // *CJC Open.* – 2020. – Vol. 2. – P. 249–257.
164. Njoroge, J. N. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure / J. N. Njoroge, J. R. Teerlink. – *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1468–1486.
165. Non-employment and low educational level as risk factors for inequitable treatment and mortality in heart failure: a population-based cohort study of register data [Ethernet] / A. Ohlsson, N. Eckerdal, B. Lindahl [et al.] // *BMC Public Health.* – 2021. – URL <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10919-1> (accessed: 20.11.2023)
166. Obesity: pathophysiology and management / K. M. Gadde, C. K. Martin, H. R. Berthoud [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. 69–84.
167. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions / S. D. Anker, T. J. Siddiqi, G. Filippatos [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2022. – Vol. 24. – P. 1400–1405.
168. Park, J. J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes / J. J. Park // *Diabetes Metab J.* – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 146–157.

169. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus / K. Nakamura, T. Miyoshi, M. Yoshida [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3587.
170. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure / A. A. Rasmussen, H. Wiggers, M. Jensen [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc Pharmacother.* – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 287–295.
171. Pellicori, P. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy / P. Pellicori, J. G. Cleland, A. L. Clark // *Heart. Fail. Clin.* – 2020. – Vol. 16. – P. 33–44.
172. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure / Satish Kenchaiah, Jingzhong Ding, J. Jeffrey Carr [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 21. – P. 2638.
173. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry / M. Komajda, M. R. Cowie, L. Tavazzi [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1414–1423.
174. Planinc, I. Telemonitoring in Heart Failure Management / I. Planinc, D. Milicic, M. Cikes // *Card Fail Rev.* – 2020 – Vol. 6. – P. 6.
175. Polygenic risk for type 2 diabetes, lifestyle, metabolic health, and cardiovascular disease: a prospective UK Biobank study / J. S. Yun, S. H. Jung, M. Shivakumar [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 131.
176. Ponikowski, P. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial / P. Ponikowski // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1895–1904.
177. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study / J. Tromp, S. Bamadhaj, J. G. F. Cleland [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 411–422.
178. Pragmatic randomized trial assessing the impact of digital health technology on quality of life in patients with heart failure: Design, rationale and implementation /

- A. M. Victoria-Castro, M. Martin, Y. Yamamoto [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2022. – Vol. 45, № 8. – P. 839–849.
179. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348–354.
180. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction / V. Bhambhani, J. R. Kizer, J. A. C. Lima [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2018 – Vol. 20, № 4. – P. 651–659.
181. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF Trial / M. Canepa, P.L. Temporelli, A. Rossi [et al.] // *Cardiology.* – 2017. – Vol. 136, № 2. – P. 128–137.
182. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy / G. F. Mureddu, N. Agabiti, V. Rizzello [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 718–729.
183. 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, № 11. – P. 1597–1605.
184. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: a report from a Japanese multicenter registry / H. Kitakata, T. Kohno, S. Kohsaka [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 014949.
185. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients / J. Campodonico, F. Nicoli, I. Motta [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 28, № 15. – P. 1639–1646.
186. Psothka, M. A. Quality of Life Always Matters / M. A. Psothka // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 874–875.
187. Quality of Life in Patients With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction / P. Wohlfahrt, J. Nativi-Nicolau, M. Zhang [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, № 8. – P. 957–962.

188. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF) / K. Damman, J. C. Beusekamp, E. M. Boorsma [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 713-722.
189. Readmission rates following heart failure: a scoping review of sex and gender based considerations / A. Hoang-Kim, C. Parpia, C. Freitas [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020 – Vol. 20, № 1. – P. 223.
190. Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure / H. S. Wirtz, R. Sheer, N. Honarpour [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 16. – P. 015042.
191. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry / M. R. MacDonald, W. T. Tay, T. K. Teng [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020 – Vol. 9, № 1. – P. 012199.
192. Renoprotective benefit of tolvaptan in acute decompensated heart failure patients with loop diuretic-resistant status T. Yamamoto, S. Miura, K. Shirai [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 49–55.
193. Renoprotective effect of tolvaptan in patients with new-onset acute heart failure / H. Kin, K. Matsumura, Y. Yamamoto [et al.] // *ESC Heart. Fail.* 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 1764–1770
194. Risk of venous thromboembolism after new onset heart failure / N. R. Smilowitz, Q. Zhao, L. Wang, [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 17415.
195. Risser, J. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease / J. Risser, T. A. Jacobson, S. Kripalani // *J. Nurs. Meas.* 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 203–219.
196. Ritchie, R. H. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease / R. H. Ritchie, E. D. Abel // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 126. – P. 1501–1525.

197. Roebuck, M. C. Impact of medication adherence on health services utilization in Medicaid / M. C. Roebuck, R. J. Kaestner, J. S. Dougherty // *Med Care.* – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 266–273.
198. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure / S. Sciomer, F. Moscucci, E. Salvioni [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 46–51.
199. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? / G. J. Wehner, L. Jing, C. M. Haggerty [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2020 – Vol. 41, № 12. – P. 1249-1257.
200. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment / V. Yu. Mareev, I. V. Fomin, F. T. Ageev [et al.]. – *Kardiologiya.* – 2018. – Vol. 58, № 6. – P. 8–158.
201. SAMSCA® (tolvaptan) Dose & Administration [Ethernet]. – URL: <https://www.samsca.com/dosing-and-administration> (accessed: 03.08.2020).
202. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. Jaarsma, L. Hill, A. Bayes-Genis [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 157–174.
203. Sex differences in clinical course and patient-reported outcomes among patients hospitalized for heart failure / V. Blumer, S. J. Greene, A. Wu [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 10. – C. 2213.
204. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials / M. Vaduganathan, K. F. Docherty, B. L. Claggett [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400. № 10354. – P. 757–767.
205. Shock team approach in refractory cardiogenic shock requiring short-term mechanical circulatory support: a proof of concept / I. Taleb, A. G. Koliopoulou, A. Tandar [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – P. 98–100.

206. Social Risk Factors for Medication Nonadherence: Findings from the CARDIA Study / G. R. Oates, L. D. Juarez, B. Hansen [et al.] // *Am. J. Health. Behav.* – 2020 – Vol. 44, № 2. – P. 232–243.
207. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series / M. Griffin, R. Riello, V. S. Rao [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 1966–1971.
208. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure / D. L. Bhatt, M. Szarek, P. G. Steg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 117–128.
209. Standardized team-based care for cardiogenic shock / B. N. Tehrani, A. G. Truesdell, M. W. Sherwood [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 1659–1669.
210. Stefania, P. Role of comorbidities in heart failure prognosis: Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation / P. Stefania, B. S. Angela, C. Jeness // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 27–34.
211. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine / R. Agarwal, P. Kolkhof, G. Bakris [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 152–161.
212. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies / S. Genovesi, G. Boriani, A. Covic [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 1. – P. 1–10.
213. Sukmadi, N. Aquaretics Use in Acute Decompensated Heart Failure (ADHF) Patients: A Literature Review / N. Sukmadi, K. Surya, A. Sejati // *Acta Med. Indones.* – 2022. – Vol. 54, № 3. – P. 467–475.
214. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – Vol. 21, № 11. – P. 1306–1325.
215. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced

- ejection fraction: results from PARADIGM-HF / R. Young, P. S. Jhund [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 1132–1143.
216. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach / B. M. L. Rocha, G. J. L. Cunha, L. F. Menezes Falcão [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – P. 782–793.
217. The clinical characteristics and outcomes of heart failure patient with chronic obstructive pulmonary disease from the Japanese community-based registry / K. Takabayashi, Y. Terasaki, M. Okuda [et al.] // Heart Vessels. – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 223–234.
218. The Effects of Sacubitril / Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Heart Failure Patients: The PARADIGM-HF Trial / A. Chandra, E. Lewis, B. Claggett [et al.] // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3. – P. 498–505.
219. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019 / P. M. Seferović, P. Vardas, E. A. Jankowska [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 906–914.
220. The impact of health education on treatment outcomes in heart failure patients / N. A. Świątoniowska-Lonc, A. Sławuta, K. Dudek [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2020 – Vol. 29, № 4. – P. 481–492.
221. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus / C. Antza, G. Kostopoulos, S. Mostafa [et al.] // J. Endocrinol. – 2021. – Vol. 252, № 2. – P. 125–141.
222. The Mystery of Diabetic Cardiomyopathy: From Early Concepts and Underlying Mechanisms to Novel Therapeutic Possibilities / P. Grubic Rotkvic, Z. Planinic, A. M. Liberati Prso [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 5973.
223. The Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist KBP-5074 Limits Albuminuria and has Improved Therapeutic Index Compared With Eplerenone in a Rat Model With Mineralocorticoid-Induced Renal Injury / F. Jaisser, X. Tan, S. Chi [et al.] // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 604928.

224. The prognostic significance of lung function in stable heart failure outpatients / L. L. Plesner, M. Dalsgaard, M. Schou [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 40, № 11. – P. 1145–1151.
225. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial / A. A. Voors, C. E. Angermann, J. R. Teerlink [et al.] // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 568–574.
226. The use of β -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues / S. Paolillo, S. Dell'Aversana, I. Esposito [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 88. – P. 9–14.
227. Therapeutic Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure / E. L. Antohi, A. P. Ambrosy, S. P. Collins [et al.] // *Am. J. Ther.* 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 222–233.
228. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / D. D. Berg, P. S. Jhund, K. F. Docherty [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 499–507.
229. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction / S. J. Greene, G. C. Fonarow, A. D. DeVore [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 2365–2383.
230. Tolvaptan in reversing worsening acute heart failure: A systematic review and meta-analysis / L. Wang, Q. Zhang, M. Liu [et al.] // *J. Int. Med. Res.* 2019. – Vol. 47, № 11. – P. 5414–5425.
231. Tolvaptan vs. furosemide-based diuretic regimens in patients hospitalized for heart failure with hyponatremia (AQUA-AHF) / T. M. H. Ng, L. P. Grazette, M. W. Fong [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 1927–1934.
232. 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. – P. 853–872.

233. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs / A. Artasensi, A. Pedretti, G. Vistoli [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 1987.
234. Wang, C. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis [Ethernet] / C. Wang, B. Xiong, L. Cai // *BMC Cardiovasc. Disord* – 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479045/> Jun 20 (accessed: 21.06.2021).
235. Yuan, S. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study / S. Yuan, S. C. Larsson // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, № 11. – P. 2359–2371.
236. Yun, J. S. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes [Ethernet] / J. S. Yun, S. H. Ko // *Metabolism*. – 2021. – URL: doi: 10.1016/j.metabol (accessed: 05.11.2021).