

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

На правах рукописи

Хуцишвили Нуцико

Роль современных алгоритмов и стресс-эхокардиографического
исследования в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности с
сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Жанна Давидовна Кобалава

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиология сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	12
1.2. Современные представления о механизмах развития СНсФВ при СД2	15
1.3. Риск развития СНсФВ	17
1.4. Диагностика СНсФВ	21
1.4.1. Роль диагностических алгоритмов H ₂ FPEF и HFA-PEFF в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	24
1.4.2. Роль диастолической стресс-эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	32
1.4.3. Роль деформации левого предсердия в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	37
1.5. Современные терапевтические подходы к лечению СНсФВ у пациентов с сахарным диабетом	39
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	42
2.2. Общеклиническое и лабораторное обследование	44
2.3. Инструментальные методы исследования	47
2.4. Оценка риска развития СНсФВ: шкала WATCH-DM и сердечный стресс (NT-proBNP)	51
2.5. Диагностика СНсФВ по шкалам HFA-PEFF и H ₂ FPEF	53

2.6. Клинико-фармакологическая часть	56
2.7. Статистический анализ результатов исследования	57
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Оценка риска СНсФВ: шкала WATCH-DM и сердечный стресс	59
3.2. Изучение частоты СНсФВ при использовании шкал HFA-PEFF и H2FPEF.....	65
3.3. Верификация СНсФВ с помощью диастолического стресс-теста у пациентов с промежуточной вероятностью СН	74
3.4. Показатели деформации левого предсердия у пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ	82
3.5. Прогностическая ценность шкалы WATCH-DM в отношении верификации СНсФВ по алгоритмам HFA-PEFF и H2FPEF	86
3.6. Клинические исходы (повторные госпитализации по поводу MACE и общая смертность) в течение 365 дней наблюдения	89
3.7. Оптимизация медикаментозной терапии после верификации СНсФВ....	94
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности (СН) [23], ускоряя переход от доклинической диастолической дисфункции к манифестной СНсФВ [67]. Частота недиагностированной СН у пациентов с СД 2 ≥ 60 лет достигает 28% в мире [Error! Reference source not found.] и 27,9% в РФ [Error! Reference source not found.] при этом доминирует фенотип СНсФВ ($\approx 75\%$) [4; 27].

Для прогнозирования риска развития СН предложена шкала WATCH-DM, где каждое увеличение показателя риска на 1 единицу ассоциировано с повышением риска СН на 24% в течение 5 лет [110] и концепция сердечного стресса по возраст-зависимым порогам NT-proBNP [24].

Диагностические алгоритмы HFAPЕFF и H2FPEF имеют ограничения: значительная часть пациентов попадает в зону промежуточной вероятности [40], ключевой критерий (E/e' в покое) недостаточно чувствителен. Поэтому рекомендовано проведение диастолического стресс-теста (ДСТ) [66], который позволяет дополнительно верифицировать СНсФВ у 16,7% пациентов [7].

Новым перспективным маркёром является деформация левого предсердия в фазу резервуара (ДЛП), которая демонстрирует более высокую диагностическую точность и теснее коррелирует с инвазивным давлением заполнения ЛЖ по сравнению с E/e' [1; 72].

Степень разработанности темы

В современной научной литературе представлены многочисленные данные о распространенности СНсФВ у пациентов с СД2 [39; 41; 63; 68; 85; 108], детально изучены патофизиологические механизмы, лежащие в основе данной коморбидности [5; 28; 37; 38; 42; 79; 113]. Разработаны и валидированы инструменты стратификации риска развития СН у пациентов с СД2, включая шкалу WATCH-DM [44; 110] и оценку сердечного стресса по возраст-

зависимым порогам NT-proBNP [24; 88; 98], при этом их согласованность и способность верифицировать СН на ранних стадиях остаются недостаточно изученными.

Диагностические алгоритмы HFA-PEFF и H2FPEF прошли валидацию в различных популяциях [7; 97; 99; 100], их чувствительность ограничена, согласованность между ними варьирует в зависимости от исследуемой когорты [40]. Следствием этого является классификация значительной части пациентов в зону промежуточной вероятности, что диктует необходимость дальнейшего диагностического поиска [31; 40]. Для этих целей применяется диастолический стресс-тест [16; 17; 45; 47], однако данные о прогностической роли ДСТ у пациентов с СД2 и СНсФВ остаются единичными.

Деформация левого предсердия в фазе резервуара признана перспективным маркером диастолической дисфункции, демонстрирующим более тесную корреляцию с инвазивными показателями давления наполнения ЛЖ по сравнению с E/e' [1; 34; 56]. Показана диагностическая и прогностическая ценность ДЛП в покое, однако исследования, посвящённые стресс-индуцированным изменениям ДЛП у пациентов с СД2, немногочисленны. Отсутствуют данные о пороговых значениях ДЛП для прогнозирования результатов ДСТ, прогностическая значимость снижения ДЛП в отношении неблагоприятных исходов при длительном наблюдении требует уточнения.

Таким образом, комплексный подход, интегрирующий стратификацию риска, диагностические алгоритмы, нагрузочное тестирование и оценку деформации левого предсердия для диагностики и прогнозирования исходов у пациентов с СД2 и СНсФВ, ранее не изучался, что определяет актуальность и научную новизну настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить роль современных алгоритмов и стресс-эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у

пациентов СД 2 типа, детерминанты прогноза и клинические исходы через 1 год наблюдения

Задачи исследования

У пациентов с СД 2 типа и одышкой:

1. Оценить сердечный стресс по возраст-зависимым порогам NT-proBNP и риск развития сердечной недостаточности по шкале WATCH-DM, изучить их прогностическую значимость в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.
2. Изучить роль алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF в выявлении СНсФВ и их прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов.
3. Изучить частоту выявления положительного диастолического стресс-теста в группе промежуточной вероятности СНсФВ и его диагностическую ценность в выявлении альтернативных причин одышки.
4. Изучить взаимосвязь деформации левого предсердия (ДЛП) по данным спекл-трекинг ЭхоКГ в покое и на нагрузке с NT-proBNP, В-линиями и E/e' и прогностическое значение снижения ДЛП в фазу резервуара в отношении развития неблагоприятных исходов

Научная новизна

Впервые на российской популяции у пациентов с СД2 проведена комплексная стратификация риска СНсФВ с использованием шкалы WATCH-DM и возраст-зависимых порогов NT-proBNP, показавшая необходимость углублённого обследования у 75% пациентов, и доказано независимое прогностическое значение шкалы WATCH-DM в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Впервые выполнена сравнительная оценка алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF с определением частоты подтверждённого диагноза, промежуточной вероятности и прогностической значимости обеих шкал в отношении неблагоприятных исходов.

Впервые доказана эффективность диастолического стресс-теста для верификации СНсФВ и выявления альтернативных причин одышки у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СНсФВ.

Впервые изучена возможность использования ДЛП в фазе резервуара для неинвазивного прогнозирования положительного результата ДСТ с определением порогового значения $\leq 21\%$ (AUC 0,989).

Впервые у пациентов с СД2 и СНсФВ изучена взаимосвязь стресс-индуцированных изменений ДЛП с NT-proBNP, В-линиями и E/e', также доказано независимое прогностическое значение ДЛП, наряду со шкалой WATCH-DM и алгоритмами HFA-PEFF и H2FPEF, в отношении риска повторных госпитализаций по MACE и общей смертности в течение года.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты расширяют представления о диагностике СНсФВ у пациентов с СД2. Впервые на российской популяции доказана эффективность интеграции шкалы WATCH-DM, сердечного стресса по NT-proBNP и диастолического стресс-теста для стратификации риска и верификации СНсФВ. Обоснована роль деформации левого предсердия в фазе резервуара как высокоточного предиктора диастолической дисфункции (AUC 0,989) и неблагоприятных исходов в течение года.

Практически значимым является предложенный алгоритм: скрининг WATCH-DM и NT-proBNP позволяет выделить 75% пациентов с СД2, нуждающихся в углублённом обследовании; ДСТ показан при промежуточной вероятности СНсФВ; при невозможности ДСТ оценка ДЛП $\leq 21\%$ служит неинвазивной альтернативой с высокой точностью; пациенты с крайне высоким риском (WATCH-DM ≥ 14 , высокая вероятность по HFA-PEFF/H2FPEF, положительный ДСТ, снижение ДЛП) требуют интенсивного наблюдения и ранней терапии иНГЛТ-2.

Положения, выносимые на защиту

1. Шкала WATCH-DM является эффективным инструментом стратификации риска развития СНсФВ у пациентов с СД2. Высокий риск (≥ 14

баллов) выявлен у 39% пациентов, средний (11–13 баллов) - у 39%, низкий (≤ 10 баллов) - у 22%. Шкала демонстрирует умеренное согласие с оценкой сердечного стресса ($\kappa=0,66$); в группе высокого риска частота сердечного стресса достигает 87%. Шкала WATCH-DM обладает независимой прогностической значимостью в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а её комбинированное использование с NT-proBNP позволяет минимизировать пропуск пациентов с высоким риском СН.

2. У пациентов с СД2 шкалы HFA-PEFF и H2FPEF обладают сопоставимой диагностической ценностью: СНсФВ подтверждена у 36% и 29% пациентов соответственно, согласованность между шкалами хорошая ($\kappa=0,71$). Обе шкалы стратифицируют пациентов по риску неблагоприятных исходов, с наихудшим прогнозом в группах высокой вероятности СН.

3. Диастолический стресс-тест (ДСТ) у пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ подтверждает диагноз в 29,3% случаев и позволяет выявить альтернативные причины одышки: ишемию миокарда (3,4%), обструкцию выносящего тракта ЛЖ (1,7%) и усугубление митральной регургитации (3,4%), что подчёркивает его дифференциально-диагностическую ценность.

4. Снижение деформации левого предсердия в фазе резервуара (ДЛП) в покое $\leq 21\%$ является высокоточным неинвазивным предиктором положительного результата ДСТ (чувствительность 94,1%, специфичность 95,0%, AUC 0,989) и может использоваться в качестве альтернативы нагрузочному тестированию при невозможности его выполнения.

5. Снижение ДЛП в покое ассоциируется с повышением E/e' , NT-proBNP и появлением В-линий при нагрузке. ДЛП $\leq 18\%$ является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (повторных госпитализаций по ССЗ и общей смертности) в течение года наблюдения наряду с высоким риском по WATCH-DM (≥ 14 баллов), высокой вероятностью СНсФВ по HFA-PEFF/H2FPEF и положительным результатом

ДСТ ($p < 0,05$ для всех факторов), что позволяет выделить группу крайне высокого риска, нуждающуюся в интенсивном наблюдении и терапии.

Методология исследования

В проспективное когортное исследование включено 164 пациента с сахарным диабетом 2 типа и одышкой, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу им. В.В. Виноградова (филиал) РУДН в 2023–2024 гг. Использован комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов, включая ЭхоКГ с оценкой деформации левого предсердия, диастолический стресс-тест, стратификацию риска по шкалам WATCH-DM, HFA-PEFF, H2FPEF и возраст-зависимым порогам NT-proBNP. Набор использованных методов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Протокол диссертационного исследования был одобрен на заседании Комитета по Этике медицинского института РУДН (протокол № 29 от 20.06.2024).

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность и учебный процесс кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в работу кардиологических и терапевтических отделений Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Степень достоверности

Достоверность результатов обеспечена применением сертифицированного оборудования, стандартизированных методик, репрезентативной выборкой и корректной статистической обработкой данных, что подтверждает обоснованность научных положений.

Апробация

Апробация работы проведена 15.04.2026 (протокол № 0300-43-04/12) на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии

и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Материалы диссертации представлены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (2024, 2025, 2026), Российском национальном конгрессе кардиологов (2024, 2025), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (2024, 2025), Национальном конгрессе терапевтов (2024, 2025).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 14 работ, из них SCOPUS- 2, WoS- 6, RSCI- 4, ВАК- 2.

Личное участие автора

Автором проведён анализ научной литературы, изучена степень разработанности темы, на основании чего сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Автор лично участвовала в сборе и анализе клинических данных, создании электронной базы данных, обработке первичной медицинской документации. Самостоятельно выполнены инструментальные исследования, статистическая обработка полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология и области исследования согласно пунктам паспорта специальности 13, 14, а именно п. 13 - Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, п. 14 - Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 127 литературных источников, в том числе 19 отечественных и 108 иностранных авторов. Работа содержит 22 таблицы и 26 рисунков.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Сердечная недостаточность (СН) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляют собой тесно взаимосвязанные патологии, образующие порочный круг. Распространенность сердечной недостаточности среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составляет от 9% до 22%, что в четыре раза превышает показатель в общей популяции. Частота СН прогрессивно нарастает с возрастом, достигая пика у пациентов старше 75 лет [39; 108].

Данные Федерального регистра СД за тринадцатилетний период наблюдения (2010–2022 гг.) позволяют выявить две ключевые эпидемиологические тенденции у пациентов с СД2 типа. Во-первых, анализ структуры смертности подтверждает абсолютное доминирование сердечно-сосудистой патологии, где каждый четвертый летальный случай (24,2%) непосредственно связан с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Во-вторых, зафиксирована беспрецедентная скорость роста распространенности СН в этой популяции: начальный показатель 0,46% к 2022 году увеличился до 3,13%, что отражает более чем шестикратный прирост (в 6,8 раза). Такая динамика указывает на растущую клиническую значимость коморбидности СД2 и СН [8].

Увеличение распространённости СН и СД детерминировано рядом взаимосвязанных тенденций, включая демографическое старение, распространение малоподвижного образа жизни, а также нарастающую эпидемию ожирения и артериальной гипертензии [11].

В исследовании Bertoni AG и соавт., выполненном на основе анализа базы данных Medicare, оценивалась распространенность СН среди пациентов с СД2 в возрасте старше 65 лет. Из общей выборки в 1 284 653 человека у 151 738 пациентов был выявлен СД2. В этой подгруппе диагноз СН был подтвержден у 33 805 лиц. Было установлено, что распространенность СН

прогрессивно увеличивалась с возрастом, значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было [26].

В обновленном мета-анализе Anna G. Ноек и соавт. [53] (2016-2022 гг.) и исследованиях Vouthoorn и соавт. [29; 30] (2016-2018 гг.) проанализированы показатели распространенности и заболеваемости СН среди взрослых ≥ 18 лет с СД2. Диагностика основывалась на эхокардиографических критериях с оценкой систолической и диастолической функций сердца. Согласно полученным данным, общая распространенность диастолической дисфункции (ДД) составила 43%, а СНсФВ - 17%. Вариабельность показателей распространенности СН в диабетической популяции может быть связана с различиями в диагностических критериях и методологии включения пациентов в исследования [78].

В семи исследованиях (n=17 935) представлены отдельные данные о заболеваемости СН у пациентов с СД2 (Таблица 1). Продолжительность наблюдения составляла от 3 до 12,4 лет. Показатели кумулятивной заболеваемости СНсФВ варьировали от 2,5% до 20,8% (2,0-69,4 случая на 1000 человеко-лет) в госпитальной популяции и от 4,2% до 8,9% (4,5-7,8 случая на 1000 человеко-лет) в общей популяции [41; 46; 63; 68; 71; 85; 93].

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

Авторы (год публикации)	Возраст, лет	Пациенты с СД2, n	Период наблюдения, годы	СН, %
Fan и др. (2022) [41]	69.6 $\pm$ 7.6	552	5	11,2
Gu и др. (2018) [46]	65.3 $\pm$ 7.5	201	7.3	9
Khan и др. (2019) [63]	73.6 $\pm$ 2.9	1002	11.4	СНсФВ 8,9 СНнФВ 7,5
Lebedev и др. (2021) [68]	57.0 (49.7–63.2)	72	3	20,8

Liu и др. (2022) [71]	26.6±10.1	1864	7.1	СНсФВ 3,9 СНнФВ 5,3
Mordi и др. (2020) [85]	65±12	9141	9.3	СНсФВ 4,2 СНнФВ 4,0
Patel и др. (2020) [93]	30,8–54,1 (категоризировано)	5103	12.4	СНсФВ 2,5 СНнФВ 2,0

Распространенность сочетания СНсФВ и СД демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, и каждое из заболеваний ухудшает прогноз другого.

По данным регистра REACH, у пациентов с СД2 наличие сопутствующей СН увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 250%, а частота госпитализаций по поводу СН возрастает на 500% [36]. В исследовании PARADIGM-HF было показано, что у значительной доли пациентов с СД2 (35%) риск развития первичной комбинированной конечной точки (госпитализация в связи с СН и сердечно-сосудистая смертность) является статистически значимо более высоким по сравнению с лицами без СД2 в анамнезе (ОР 1,38) [65]. Данные долгосрочного наблюдения в реестре HFA [124] подтверждают эту тенденцию, указывая на повышенные кумулятивные показатели однолетней сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,28) и госпитализации по поводу СН (ОР 1,37), независимо от влияния других факторов риска. Наличие СД2 ассоциировано с наиболее неблагоприятным прогнозом в когорте пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В данной группе риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализации был существенно выше (ОР 2,0), чем у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) (ОР 1,6) [62].

Таким образом, анализ современных данных позволяет рассматривать СН в качестве одного из наиболее частых и ранних осложнений СД2. Однако оценка её истинной распространенности затруднена, значительной вариабельностью показателей частоты СН в опубликованных исследованиях.

1.2. Современные представления о механизмах развития СНсФВ при СД2.

Развитие и прогрессирование СНсФВ при СД опосредовано рядом структурных изменений миокарда и сосудов, среди которых центральное место занимают эндотелиальная дисфункция, фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов и аккумуляция конечных продуктов гликирования в сердце [52; 73; 79; 109]. СД, ожирение и артериальная гипертензия, выступая в качестве взаимно отягощающих факторов, потенцируют формирование в организме хронического низкоинтенсивного провоспалительного статуса. Патофизиологическими следствиями данного состояния являются индукция оксидативного стресса, нарушение синтеза оксида азота, а также прогрессирование фиброза и гипертрофии миокарда, повышающих его жесткость [79; 113].

Основным механизмом развития СНсФВ при СД2 является нарушение энергетического обмена в миокарде, известное как метаболическая ригидность. В норме сердце гибко использует как жирные кислоты, так и глюкозу для производства энергии. Однако при СД2 из-за повышенного уровня жирных кислот миокард переходит почти исключительно на их использование. Это приводит к двум ключевым проблемам: во-первых, окисление жирных кислот требует на 50% больше кислорода, создавая состояние относительной гипоксии; во-вторых, интенсивный метаболизм жиров провоцирует оксидативный стресс. В результате кардиомиоциты работают в условиях хронического энергетического дефицита и повреждающего действия свободных радикалов, что запускает процесс ремоделирования миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [5; 38].

Хроническая гипергликемия при СД2 запускает процесс неферментативного гликозилирования белков внеклеточного матрикса миокарда. Образующиеся при этом конечные продукты гликирования формируют прочные поперечные "сшивки" между коллагеновыми волокнами,

что повышает жесткость сердечной мышцы и нарушает ее диастолическое расслабление. Именно нарушение диастолического расслабления является центральным звеном в развитии СНсФВ [51].

Белок титин играет ключевую роль в регуляции диастолической функции миокарда. При СД2 гиперинсулинемия активирует сигнальные пути (Фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), что приводит к переключению экспрессии изоформ титина в сторону преобладания более ригидной формы N2B над эластичной N2BA. Это изменение соотношения изоформ увеличивает жесткость кардиомиоцитов и вносит значительный вклад в развитие диастолической дисфункции и СНсФВ [28].

Системное воспаление при СД2, ожирении и гипертензии запускает ключевые процессы развития СНсФВ. Воспаление вызывает окислительный стресс и нарушает синтез оксида азота, способствуя повышению жесткости миокарда. Одновременно развивается липотоксичность: накопление жирных кислот в кардиомиоцитах приводит к образованию токсичного церамида, который запускает гибель клеток через апоптоз. Гипергликемия и жирные кислоты активируют протеинкиназу С, что усиливает фиброз миокарда через стимуляцию факторов роста, усиление синтеза коллагена и активацию провоспалительных реакций [37].

В развитии СНсФВ при СД2 ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция, основные проявления которой включают нарушение вазодилатации, усиление вазоконстрикции, повышение артериальной жесткости и ускорение атерогенеза. Гиперактивация протеинкиназы С активирует сигнальный путь ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB), что приводит к снижению продукции оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой и способствует увеличению жесткости миокарда [42].

Таким образом, фенотип СНсФВ формируется в результате сложного взаимодействия множественных патогенетических механизмов. Ключевыми звеньями этого процесса являются структурное ремоделирование миокарда, проявляющееся интерстициальным фиброзом и повышением жесткости

левого желудочка, и метаболические нарушения, включая потерю метаболической гибкости и липотоксичность. Существенный вклад вносит эндотелиальная дисфункция со снижением продукции оксида азота, а также гликотоксичность, обусловленная накоплением конечных продуктов гликирования. Дополнительными факторами выступают нарушение инсулиновой сигнализации через путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В и активация апоптоза кардиомиоцитов. Совокупность этих процессов приводит к нарушению диастолической функции и формированию клинической картины СНсФВ.

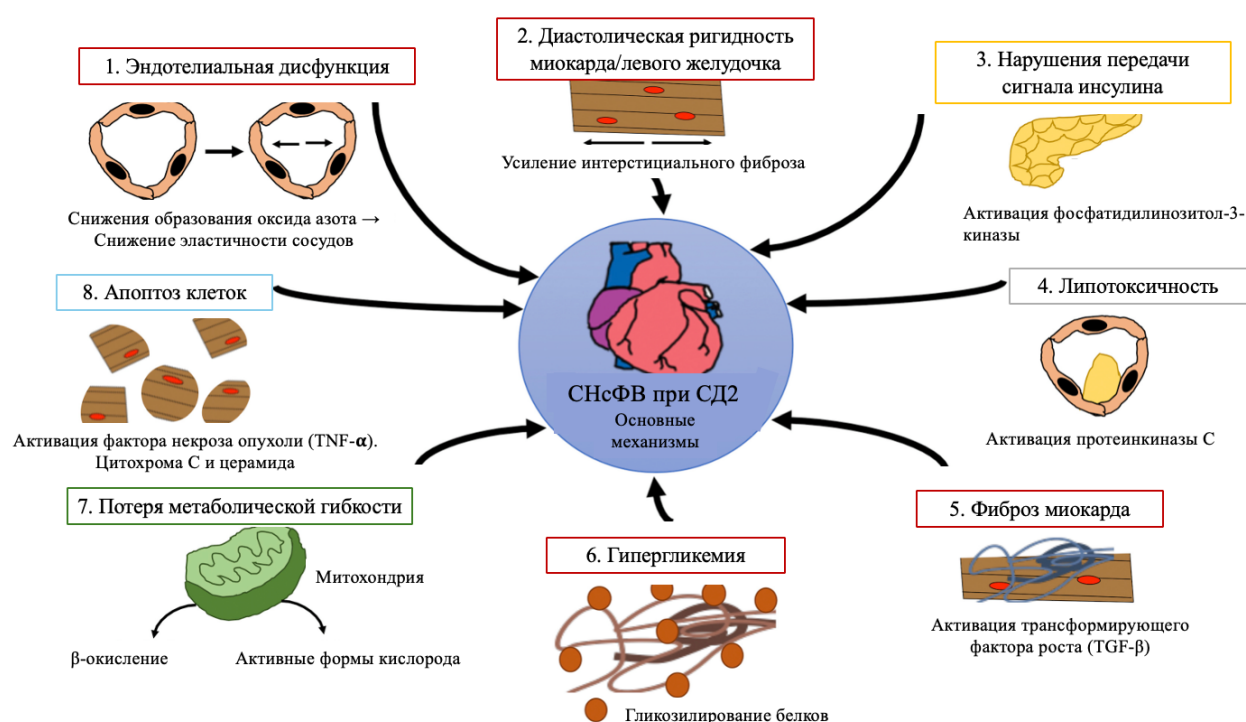


Рисунок 1 – Патофизиологические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании СНсФВ при СД2 (по [79]).

1.3. Риск развития СНсФВ

СНсФВ представляет собой гетерогенный клинический синдром со сложной многофакторной этиологией, ассоциированный с широким спектром коморбидных состояний. Ключевые из них, такие как ожирение и СД 2 типа, индуцируют состояние хронического субклинического воспаления, которое в современной патофизиологической парадигме рассматривается как центральное звено в развитии данного синдрома [73]. Приблизительно 45%

пациентов с СНсФВ страдают сахарным диабетом [73], при этом распространённость диабета наиболее значительно возрастает среди лиц с впервые возникшей СНсФВ [14].

Данные эпидемиологических и клинических исследований единогласно свидетельствуют о том, что СД ускоряет переход от доклинической диастолической дисфункции к манифестной СНсФВ, даже при отсутствии значимой артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, что подтверждает концепцию диабетической кардиомиопатии [67].

Стратификация пациентов с СД2 типа по риску развития СН, а также по клиническим и структурно-функциональным параметрам представляет собой важную диагностическую стратегию для оценки вероятности неблагоприятных исходов. Шкала WATCH-DM, основанная на простых клинико-лабораторных показателях, позволяет оценить 5-летний риск развития СН у пациентов с СД2 типа. Кроме того, данная шкала применяется для стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с уже установленными коморбидными состояниями — СД2 и СНсФВ [58; 127].

Шкала WATCH-DM представляет собой модель, созданную с помощью методов машинного обучения на основе данных 8756 пациентов исследования ACCORD [44], у которых на момент включения отсутствовала СН [110]. Аббревиатура включает следующие параметры: индекс массы тела, возраст, артериальная гипертензия, уровень креатинина, липопротеины высокой плотности, гликемический контроль (глюкоза плазмы натощак), длительность комплекса QRS, инфаркт миокарда в анамнезе и коронарное шунтирование. Клиническая ценность данной шкалы обусловлена использованием легкодоступных лабораторных и клинических показателей, что позволяет интегрировать ее в рутинное ведение пациентов с сахарным диабетом для определения дальнейшей диагностической и лечебной тактики.

Согласно шкале WATCH-DM, риск развития СН стратифицируется на пять категорий: очень низкий (≤ 7 баллов), низкий (8–9), средний (10), высокий

(11–13) и очень высокий (≥ 14 баллов). Увеличение индекса на 1 балл сопровождается повышением риска развития СН в течение 5 лет на 24% [110].

Kershaw V. Patel и соавт. на основе анализа 7 когорт ($n=6\,293$) предложили двухэтапную стратегию скрининга, в которой селективное тестирование натрийуретических пептидов (НУП; NT-proBNP) на основе шкалы WATCH-DM эффективно идентифицирует пациентов высокого риска в рамках первичной профилактики [94].

Современный консенсусный документ Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (ESC 2023), содержащий практические алгоритмы применения НУП, вводит новый диагностический термин - «сердечный стресс». Данное понятие характеризует состояние бессимптомных пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным уровнем НУП в плазме крови, независимо от наличия структурной патологии сердца или нарушения его функции [24].

Повышение уровня НУП, вырабатываемых кардиомиоцитами, отражает перегрузку сердца либо давлением, либо объемом, и является индикатором молекулярного стресса, испытываемого миокардом. Пример - пациенты с СД, у которых при нормальном ЭхоКГ повышение НУП ассоциировано с риском развития СН и смерти [88].

В недавно опубликованном консенсусном заявлении Американской диабетической ассоциации рекомендуется использовать единый пороговый уровень 125 пг/мл для стратификации риска развития СН [98]. В отличие от данного подхода, Европейский консенсус предлагает возраст-стратифицированные пороги для более точной диагностики. Для исключения СН установлен пороговый уровень НУП <50 пг/мл; пациентам этой группы можно рекомендовать ежегодные профилактические осмотры. Для верификации диагноза СН предложены следующие пороговые значения: 75 пг/мл для пациентов моложе 50 лет, 150 пг/мл для возрастной группы 50–74 года и 300 пг/мл для лиц старше 75 лет [24]. Повышенные концентрации

биомаркера указывают на наличие «сердечного стресса» и требуют комплексного обследования пациента.

Согласно данным обзорной статьи, опубликованной в *New England Journal of Medicine*, наиболее чувствительным диагностическим критерием СНсФВ является повышенный уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл. Данный порог демонстрирует чувствительность 0,98 и отрицательную прогностическую ценность 0,97 для исключения указанной патологии. Авторы обращают внимание, что у пациентов с ожирением, часто сопутствующим сахарному диабету, концентрация натрийуретических пептидов может быть ложно снижена, вследствие чего нормальные значения биомаркера не позволяют достоверно исключить СН в данной популяции [35].

Анализ данных немецкого регистра ESCAD, включивший 3690 пациентов без СН и исходно повышенного уровня НУП (средний возраст 62.9 ± 12.5 лет, 71% мужчин, 68% с ИБС), продемонстрировал значимую прогностическую ценность определения НУП. В течение периода наблюдения 2.6 ± 3.4 года было зарегистрировано 169 случаев смерти от всех причин. Статистический анализ выявил гендерно-специфичные пороговые значения биомаркеров: BNP 9.6 и 29 пг/мл, NT-proBNP 65 и 77 пг/мл для мужчин и женщин соответственно. Превышение этих порогов ассоциировалось с достоверным увеличением риска смертности (отношение рисков 2.44, 95% ДИ 1.32-4.53, $p=0.005$) [59].

Результаты популяционного исследования с участием 18 356 лиц без установленных сердечно-сосудистых заболеваний демонстрируют значимую возрастную и гендерную динамику концентраций НУП. Установлено, что медианные значения биомаркера прогрессивно возрастают в старших возрастных группах: у мужчин от 21 пг/мл (<30 лет) до 281 пг/мл (≥ 80 лет), у женщин - от 51 пг/мл до 240 пг/мл соответственно. Распространенность повышенных уровней НУП (≥ 125 пг/мл) увеличивается с возрастом, достигая 81,0% у мужчин и 76,5% у женщин в группе ≥ 80 лет. Полученные данные подтверждают необходимость учета возрастных и гендерных особенностей

при интерпретации результатов определения НУП в общепопуляционном скрининге [126].

Сравнительный анализ концентраций НУП при различных фенотипах СН выявил статистически значимо более низкие уровни у пациентов с СНсФВ по сравнению с больными СНнФВ. Данное различие детерминировано особенностями патогенеза СНсФВ, в частности, характерным структурно-функциональным ремоделированием миокарда, которое приводит к уменьшению диастолического напряжения стенки левого желудочка [114].

Следует отметить, что у пациентов с СНсФВ концентрация НУП может не коррелировать со степенью выраженности диастолической дисфункции, что подтверждается нормальным уровнем НУП у пациентов с клиническими проявлениями СН [14].

Учитывая практическую реализуемость первичного скрининга в рутинной клинической практике и несомненную важность идентификации пациентов с СД2, относящихся к группе высокого риска развития СН, следует подчеркнуть, что своевременная диагностика СН у данной категории больных ассоциирована с существенным улучшением функционального статуса и клинических исходов.

1.4. Диагностика СНсФВ

Согласно предлагаемым на сегодняшний день клиническим рекомендациям Российского общества кардиологов по СН (2024 г.) [6], для постановки диагноза ХСН необходимо наличие следующих критериев: Характерные жалобы, подтверждающие их наличие клинические признаки (в сомнительных случаях реакция на диуретическую терапию), доказательства наличия систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ, определение натрийуретических пептидов (для исключения диагноза ХСН) [6].

При подозрении на сердечную недостаточность следует оценить её вероятность на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и ЭКГ. Ключевые признаки включают: сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, приём кардиотоксичных препаратов, ортопноэ, хрипы в лёгких, отёки, шумы,

набухание вен или смещение верхушечного толчка. При наличии любого из этих критериев диагностический поиск должен быть продолжен [6; 76]. Клинические проявления СН отличаются низкой специфичностью, поскольку могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями, часто присутствующими у данной категории больных, а часть симптомов сложно идентифицировать [76]. Вследствие этого ключевую роль в верификации диагноза играют инструментально-лабораторные методы, определения уровня НУП и выполнение Эхо-КГ [6; 76].

На сегодняшний день эхокардиография позволяет неинвазивно оценить диастолическую функцию ЛЖ и давление его наполнения. Клиническая картина СНсФВ в значительной степени обусловлена диастолической дисфункцией. Повышение давления в ЛП приводит к росту давления в малом круге кровообращения, следствием чего является застой в лёгких, проявляющийся у пациентов одышкой [18].

Диастолическая дисфункция означает нарушение расслабления желудочка, его податливости или наполнения, которое приводит к необходимости повышенного давления в левом предсердии для достижения наполнения левого желудочка. Она существует как континуум: от бессимптомных пациентов, у которых нарушение выявляется только с помощью катетеризации сердца или Эхо-КГ параметров, до пациентов с явной клинической СН. Эхокардиографическими критериями диастолической дисфункции служат снижение скорости диастолического движения митрального кольца (показатель e'), инверсно коррелирующей с инвазивным параметром постоянной времени релаксации ЛЖ (τ), а также уменьшение пиковой скорости раннего диастолического наполнения (волна E). На начальной стадии (степень 1) наблюдается уменьшение отношения E/A, обусловленное падением скорости волны E при компенсаторном увеличении волны A, вызванного систолой предсердий. По мере прогрессирования нарушений происходит компенсаторный рост давления в левом предсердии. Это приводит к так называемой псевдонормализации

трансмитрального потока - нормализации соотношения E/A (степень 2). Ключевым дифференциальным признаком на этой стадии остаётся сниженный показатель e' , а расчет отношения E/e' позволяет подтвердить наличие дисфункции. В соответствии с данными исследований, именно соотношение E/e' демонстрирует статистически значимую корреляцию с давлением заклинивания легочных капилляров, что подтверждает его клиническую ценность для неинвазивной оценки давления наполнения левого желудочка [102; 107]. При дальнейшем развитии дисфункции (степень 3, рестриктивный тип) отмечается значительное увеличение раннего диастолического наполнения (рост волны E) на фоне функционального истощения левого предсердия. Это проявляется уменьшением амплитуды и продолжительности предсердной волны A , что ведет к резкому возрастанию соотношения E/A . При этом показатель e' остается сниженным [15]. Таким образом выделяют следующие степени тяжести диастолической дисфункции: I степень характеризуется нарушением расслабления и снижением присасывающей способности левого желудочка. При II степени отмечается псевдонормализация, повышение жесткости миокарда и возможное увеличение давления наполнения. III степень проявляется рестриктивным типом наполнения, высоким давлением наполнения и низкой податливостью левого желудочка. Последняя степень может быть обратимой при снижении преднагрузки либо необратимой, когда снижение преднагрузки не приводит к улучшению.

Данные литературы подтверждают высокую частоту встречаемости диастолической дисфункции среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа [52; 102]. Недавнее исследование показало, что у 61% бессимптомных пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (в течение одного года) уже имелась диастолическая дисфункция левого желудочка [50]. Ключевые эхокардиографические параметры диастолической дисфункции включают соотношение скоростей раннего и позднего наполнения (E/A) трансмитрального кровотока, соотношение E/e' , скорость раннего

диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (e') при тканевом доплеровском исследовании, индекс объема левого предсердия, а также оценку скорости трикуспидальной регургитации методом доплерографии. Длительность неконтролируемого сахарного диабета положительно коррелирует с частотой возникновения и тяжестью диастолической дисфункции [50]. From с соавт. наблюдали независимую ассоциацию длительности СД более четырех лет с величиной соотношения $E/e' > 15$ [43]. Важно отметить, что значение соотношения $E/e' > 15$ у пациентов с диабетом ассоциировано с последующим развитием СН и повышением смертности независимо от ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии или других эхокардиографических параметров [43].

1.4.1 Роль диагностических алгоритмов H2FPEF и HFA-PEFF в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

У пациентов с ранними стадиями СНсФВ, даже при отсутствии явных клинических признаков застоя, нередко наблюдается одышка при физической нагрузке и снижение толерантности к физическому усилию. Предполагается, что эти симптомы преимущественно обусловлены патологическим повышением давления наполнения левого желудочка во время нагрузки [91]. Именно поэтому золотым стандартом диагностики СНсФВ является инвазивное гемодинамическое нагрузочное тестирование [100; 101]. В настоящее время в качестве диагностических пороговых значений для СНсФВ используются давление заклинивания легочной артерии в покое ≥ 15 мм рт. ст. (или конечное диастолическое давление в левом желудочке ≥ 16 мм рт. ст.) и/или давление заклинивания легочной артерии при нагрузке ≥ 25 мм рт. ст. [76]. Однако лишь ограниченное число центров способно выполнять инвазивную гемодинамическую оценку во время нагрузки, для минимизации необходимости проведения инвазивных нагрузочных исследований были разработаны неинвазивные диагностические алгоритмы H2FPEF [99] и HFA-PEFF [97].

Шкала H2FPEF была разработана и валидирована в исследовании Reddy Y.N.V. et al. (2018) [99] на основании простых клинических и Эхо-КТ параметров и позволяет с высокой точностью дифференцировать СНсФВ от некардиальных причин одышки. В ретроспективное исследование были включены пациенты с необъяснимой одышкой, направленные на инвазивное гемодинамическое нагрузочное тестирование в клинике Мэйо в период с 2006 по 2016 год. Диагноз СНсФВ верифицировался на основании повышенного давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) в покое (≥ 15 мм рт. ст.) или при нагрузке (≥ 25 мм рт. ст.). Контрольную группу составили пациенты с некардиальной одышкой, у которых инвазивное исследование исключило сердечную патологию. Всего включено 414 пациентов (267 с СНсФВ и 147 контролей; распространенность СНсФВ 64%).

На основании коэффициентов β логистической регрессии каждой переменной был присвоен весовой балл, что позволило создать суммарную шкалу H2FPEF (диапазон от 0 до 9 баллов): фибрилляция предсердий - 3 балла; ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²) - 2 балла; возраст >60 лет - 1 балл; прием двух и более антигипертензивных препаратов - 1 балл; отношение $E/e' >9$ - 1 балл; систолическое давление в легочной артерии >35 мм рт. ст. - 1 балл [99].

С увеличением балла по шкале H2FPEF на 1 вероятность наличия СНсФВ возрастала в 2 раза (отношение шансов 1,98; 95% доверительный интервал 1,74-2,30; $p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,841 ($p < 0,0001$), что свидетельствует об отличной дискриминационной способности. Шкала H2FPEF позволяет стратифицировать пациентов на три категории в зависимости от суммы баллов:

- Низкая вероятность СНсФВ (0-1 балл): позволяет с высокой степенью уверенности исключить наличие заболевания и избежать необоснованных дополнительных инвазивных исследований.
- Промежуточная вероятность (2-5 баллов): требует дальнейшего обследования, включая проведение стресс-эхокардиографии или

инвазивного гемодинамического нагрузочного тестирования для уточнения диагноза.

– Высокая вероятность (6-9 баллов): позволяет с достаточной уверенностью установить диагноз СНсФВ и инициировать соответствующую терапию.

Шкала основана на широкодоступных клинических и эхокардиографических параметрах, что делает ее применимой в рутинной практике, включая первичное звено здравоохранения. Особую ценность представляет способность шкалы выявлять пациентов с ранними стадиями СНсФВ, у которых повышение давления наполнения регистрируется только при нагрузке.

Suzuki S. с соавторами провели проспективное когортное исследование по внешней валидации прогностической ценности шкалы H2FPEF в отношении риска развития событий, связанных с СН, у стабильных амбулаторных пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены 356 пациентов (средний возраст 73,2 года, 48% мужчин) с наличием как минимум одного фактора риска и ФВЛЖ $\geq 50\%$. Среднее значение шкалы H2FPEF в общей когорте составило $3,1 \pm 1,8$ балла. Частота событий значимо возрастала с увеличением балла по шкале. Согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса, шкала H2FPEF явилась независимым предиктором событий, связанных с СН (отношение рисков 1,89; 95% доверительный интервал 1,45–2,46; $p < 0,001$). Значение шкалы ≥ 7 баллов было ассоциировано с высоким риском неблагоприятных исходов и может быть использовано для стратификации риска в рутинной клинической практике [122].

Компоненты шкалы H2FPEF отражают патофизиологию СНсФВ. Пожилой возраст, артериальная гипертензия и ожирение являются хорошо известными факторами риска развития гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции. Наличие фибрилляции предсердий может быть

следствием увеличения левого предсердия и его фиброза, обусловленных выраженной диастолической дисфункцией, а также само служить причиной СНсФВ, поскольку фибрилляция предсердий приводит к дальнейшему ухудшению функции левого предсердия и снижению наполнения левого желудочка [64]. Наличие легочной гипертензии и повышенное соотношение E/e' являются характерными признаками СНсФВ и были включены в алгоритм градации диастолической дисфункции. Данный патофизиологический контекст объясняет высокую эффективность шкалы H2FPEF в диагностике СНсФВ, а также позволяет предположить, что шкала H2FPEF может отражать степень выраженности диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ [55].

В 2019 году экспертами Европейского общества кардиологов был представлен многоступенчатый диагностический алгоритм HFA-PEFF [93], предназначенный для верификации СНсФВ. Название алгоритма отражает его ключевые этапы: P (pretest assessment) - оценка предтестовой вероятности, E (echocardiography and natriuretic peptide score) - анализ эхокардиографических показателей и уровня натрийуретических пептидов, F (functional testing) - функциональное тестирование, F (final aetiology) - определение конечной этиологии [97].

Первый этап (Step 1, P) включает комплексную оценку клинической картины, включая симптомы и признаки сердечной недостаточности, типичные демографические и фенотипические характеристики (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, пожилой возраст, фибрилляция предсердий). На данном этапе также проводятся стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, электролиты, креатинин с расчетом СКФ, печеночные пробы, гликированный гемоглобин, тиреотропный гормон), электрокардиография и трансторакальная эхокардиография. Ключевая задача первого шага - исключение альтернативных причин симптомов, таких как СНнФВ, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца, анемия или заболевания легких. Для выявления ишемии миокарда, ассоциированной с

неблагоприятным прогнозом, могут применяться стресс-эхокардиография, сцинтиграфия или инвазивная коронарография.

Второй этап (Step 2, E) предполагает детальную эхокардиографическую оценку диастолической функции левого желудочка и, при отсутствии ранее полученных данных, определение концентрации натрийуретических пептидов. Шкала HFA-PEFF включает малые и большие критерии, распределенные по трем разделам: функциональному (скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e') септальная или латеральная, соотношение E/e' , скорость трикуспидальной регургитации или систолическое давление в легочной артерии, глобальная продольная деформация левого желудочка), морфологическому (индекс объема левого предсердия с учетом ритма, индекс массы миокарда левого желудочка с учетом пола, толщина стенок левого желудочка и относительная толщина стенок) и разделу биомаркеров (уровень натрийуретических пептидов с учетом ритма). Для повышения точности диагностики используется балльная система, включающая большие и малые критерии, большие критерии оцениваются в 2 балла, малые - в 1 балл; при этом в рамках одной категории критерии не суммируются. Сумма баллов ≥ 5 позволяет диагностировать СНсФВ с высокой специфичностью (93%). При сумме баллов 2–4 констатируется диагностическая неопределенность, что требует проведения диастолического стресс-теста или инвазивного гемодинамического исследования. Сумма ≤ 1 балла свидетельствует о низкой вероятности СНсФВ (чувствительность 99%) [97].

Третий этап (Step 3, F1): функциональное тестирование. На данном этапе проводятся нагрузочные пробы с целью верификации диагноза. «Золотым стандартом» подтверждения СНсФВ служит инвазивное гемодинамическое исследование. Диагностическими критериями являются конечное диастолическое давление в левом желудочке ≥ 16 мм рт. ст. и/или давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≥ 15 мм рт. ст. в покое. Однако у значительной части пациентов с ранними стадиями заболевания

диастолическая дисфункция и повышение давления наполнения манифестируют исключительно при физической нагрузке, тогда как в покое эти показатели остаются в пределах нормы. В таких случаях для подтверждения диагноза требуется проведение нагрузочного тестирования. Инвазивный диастолический стресс-тест, хотя и является наиболее точным методом, не может быть рекомендован для рутинного применения у всех пациентов с подозрением на СНсФВ. При невозможности его выполнения или в диагностически сложных ситуациях прибегают к неинвазивному диастолическому стресс-тесту. Наиболее часто используется велоэргометрия в положении лежа на спине с начальной нагрузкой 25 Вт и последующим ступенчатым увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты. Оценка показателей проводится исходно, на пике нагрузки и в восстановительном периоде. Ключевыми оцениваемыми параметрами являются отношение E/e' , скорость трикуспидальной регургитации (пиковая), давление в легочной артерии и сердечный выброс.

В физиологических условиях отношение E/e' практически не изменяется при нагрузке благодаря пропорциональному возрастанию обоих компонентов. Диагноз СНсФВ считается подтвержденным при достижении на пике нагрузки отношения $E/e' \geq 15$ (изолированно или в сочетании с увеличением пиковой скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с), что коррелирует с повышением ДЗЛА. Инвазивное измерение ДЗЛА на пике нагрузки ≥ 25 мм рт. ст. также служит достоверным признаком диастолической дисфункции и СНсФВ. Прогностическая значимость данного показателя подтверждена данными долгосрочного наблюдения: десятилетняя смертность составляет 6,6% у лиц с нормальным ДЗЛА в покое и при нагрузке, возрастает до 28,2% при изолированном повышении ДЗЛА на нагрузке и достигает 35,2% у пациентов с исходно повышенным ДЗЛА, усугубляющимся при нагрузке [97].

Четвертый этап (Step 4, F2): определение этиологии. Заключительный этап диагностического алгоритма направлен на установление вероятной этиологии СНсФВ. С этой целью могут применяться различные методы

исследования, включая нагрузочное тестирование для выявления ишемии миокарда, нарушений ритма или патологических сосудистых реакций. Идентификация этиологического фактора имеет значение для выбора таргетной терапии. При этом важно учитывать, что клиническую картину, сходную с СНсФВ, могут имитировать состояния некоронарогенной природы, что требует проведения дифференциальной диагностики [97].

В исследовании Гудиевой Х.М. с соавторами была оценена диагностическая эффективность модифицированного алгоритма HFA-PEFF у 90 пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$. На втором этапе алгоритма СНсФВ была подтверждена у 40% пациентов (≥ 5 баллов), исключена у 9% (≤ 1 балла), а у 51% выявлена промежуточная вероятность (2–4 балла). При проведении стресс-эхокардиографии с пассивным подъемом ног (третий этап) у 17 из 46 пациентов с промежуточной вероятностью было зарегистрировано патологическое увеличение соотношения $E/e' \geq 15$, что соответствовало критериям СНсФВ. Таким образом, применение полного алгоритма HFA-PEFF, включая нагрузочное тестирование, позволило верифицировать СНсФВ у 58,9% пациентов. Полученные данные подтверждают целесообразность использования данного алгоритма для диагностики СНсФВ в реальной клинической практике, особенно у пациентов с неопределенными результатами стандартного обследования [7].

Reddy Y. с соавторами провели исследование, посвященное сравнительной оценке диагностической точности двух основных неинвазивных шкал H2FPEF и HFA-PEFF у пациентов с необъяснимой одышкой. В качестве референтного метода использовалось инвазивное гемодинамическое исследование с нагрузкой, являющееся золотым стандартом верификации СНсФВ. В исследование были включены 735 пациентов с ФВЛЖ $\geq 50\%$, направленных на нагрузочное тестирование. Диагноз СНсФВ подтверждался при повышении давления заклинивания легочной артерии ≥ 15 мм рт. ст. в покое или ≥ 25 мм рт. ст. при нагрузке. Обе

шкалы продемонстрировали высокую специфичность (более 90%) при рекомендованных пороговых значениях ($H2FPEF \geq 6$, $HFA-PEFF \geq 5$), однако их чувствительность оказалась ограниченной (около 30–40%), что свидетельствует о значительном риске ложноотрицательных результатов при использовании данных порогов. Важным наблюдением стала дискордантность шкал: у 42% пациентов категории вероятности СНсФВ не совпадали. Пациенты с высоким баллом по $H2FPEF$ характеризовались большей частотой ожирения, артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий, тогда как высокий балл по $HFA-PEFF$ чаще ассоциировался с пожилым возрастом и выраженными структурными изменениями левых отделов сердца. Полученные данные подтверждают, что шкалы выявляют частично перекрывающиеся, но различные фенотипы СНсФВ, обе шкалы обладают высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью, и их целесообразно использовать в комбинации для повышения диагностической точности, особенно у пациентов с промежуточной вероятностью. При сохраняющихся диагностических сомнениях инвазивное нагрузочное тестирование остается необходимым методом верификации диагноза [100].

Mert G.Ö. с соавторами провели анализ данных национального турецкого регистра APOLLON, целью которого являлась оценка согласованности и клинической точности двух основных диагностических шкал $HFA-PEFF$ и $H2FPEF$ у пациентов с верифицированной СНсФВ в реальной клинической практике. В исследование были включены 819 пациентов с ФВЛЖ $\geq 50\%$, симптомами СН и уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл [80].

При применении шкалы $HFA-PEFF$ высокая вероятность СНсФВ (≥ 5 баллов) установлена у 40% пациентов, промежуточная вероятность (2–4 балла) - у 57%, низкая (0-1 балл) - у 3%. Согласно шкале $H2FPEF$, высокая вероятность (≥ 6 баллов) выявлена у 26% пациентов, промежуточная (2-5 баллов) - у 60%, низкая (0-1 балл) - у 14%. Обращает на себя внимание, что более половины пациентов в обеих классификациях были отнесены к

категории промежуточной вероятности (57% и 60% соответственно), что предполагает необходимость дальнейшего обследования, включая инвазивную оценку гемодинамики.

Корреляционный анализ продемонстрировал низкую согласованность между двумя шкалами: коэффициент корреляции Кендалла tau-b составил 0,242 ($p < 0,001$). Пациенты с высокой вероятностью СНсФВ по шкале HFA-PEFF характеризовались более выраженными структурными изменениями сердца (большие индекс объема левого предсердия, индекс массы миокарда левого желудочка) и более высокими уровнями NT-proBNP. В группе высокой вероятности по шкале H2FPEF отмечалась большая частота ожирения, артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий, что соответствует компонентам самой шкалы. Авторы заключают, что низкая согласованность между шкалами HFA-PEFF и H2FPEF отражает сохраняющиеся трудности в диагностике СНсФВ и гетерогенность данного синдрома. Значительная доля пациентов с промежуточной вероятностью по обеим шкалам подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода и использования дополнительных диагностических методов, включая стресс-эхокардиографию и инвазивную оценку гемодинамики [80].

1.4.2 Роль диастолической стресс-эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Диагностика СНсФВ остается одной из наиболее сложных клинических задач современной кардиологии. Внедрение в практику диагностических шкал H2FPEF и HFA-PEFF, несомненно, повысило эффективность клинической диагностики. Установлено, что при высоких значениях данных шкал (≥ 6 для H2FPEF и ≥ 5 для HFA-PEFF) их положительная прогностическая ценность превышает 90% при сопоставлении с инвазивным эталонным методом [125]. Однако, что у значительной части пациентов с необъяснимой одышкой отмечаются промежуточные значения шкал (H2FPEF 2-5; HFA-PEFF 2-4), что требует проведения дальнейшего обследования, включая нагрузочное тестирование [31].

Повышение давления в ЛП является ключевым патофизиологическим механизмом СНсФВ и непосредственной причиной возникновения симптомов. В покое, в условиях низкой объемной нагрузки, у двух третей пациентов с инвазивно подтвержденным диагнозом СНсФВ эхокардиография демонстрирует нормальную диастолическую функцию либо диастолическую дисфункцию 1-й степени [49]. Согласно новым рекомендациям ASE 2025 года, подобные результаты интерпретируются как свидетельство нормального давления наполнения [87], несмотря на то что у более чем 60% этих пациентов при прямом инвазивном измерении в покое регистрируется повышенное давление в ЛП [49]. Таким образом, проведение нагрузочных проб является необходимым для верификации диагноза: у трети пациентов с СНсФВ, характеризующихся нормальными гемодинамическими показателями в покое; у двух третей пациентов с СНсФВ, у которых, согласно эхокардиографическим алгоритмам, давление наполнения оценивается как нормальное (диастолическая дисфункция 0 или 1 степени); у трети пациентов с СНсФВ, имеющих нормальный уровень NT-proBNP в плазме [101]. Клинически валидированные шкалы H2FPEF и HFA-PEFF, могут помочь в отборе пациентов для углубленного обследования.

Для диастолического стресс-тестирования оптимальным является протокол с велоэргометрией в положении лежа на спине, позволяющий точно дозировать мощность нагрузки и оценивать диастолический резерв [47]. Данное положение обеспечивает оптимальный доступ к апикальной позиции для получения изображений во время нагрузки. Регистрация показателей должна проводиться при низкой и субмаксимальной нагрузке, с акцентом на моменты, провоцирующие появление симптомов. При частоте сердечных сокращений >110 уд/мин происходит слияние волн Е и А трансмитрального потока, поэтому целесообразно проводить съемку при данном частотном интервале [48]. У пациентов, неспособных выполнять физическую нагрузку, применение фармакологических проб (добутамин) ограничено в связи с их

положительным лузитропным эффектом, способным маскировать диастолическую дисфункцию [104].

Диастолические параметры при стресс-эхокардиографии валидированы путем сопоставления с инвазивным измерением ДЗЛА, среднего диастолического давления в ЛЖ или изменения минимального давления в ЛЖ [55; 64; 101; 122]. Во всех исследованиях использовалась велоэргометрия лежа. В проспективном исследовании с одновременным проведением эхокардиографии и катетеризации сердца при нагрузке продемонстрировано, что значение $E/e' > 15$ ассоциируется с повышением ДЗЛА > 20 мм рт.ст.; чувствительность значения $E/e' < 15$ для предсказания нормального ДЗЛА составила 89% [123]. В более позднем проспективном исследовании с участием 74 пациентов (50 с СНсФВ, 24 с некардиальной одышкой) выявлена умеренная корреляция между E/e' медиальным и ДЗЛА ($r=0,57$; $p<0,0001$), а также E/e' латеральным и ДЗЛА ($r=0,54$; $p<0,0001$). Отмечено, что взаимосвязь между E/e' и ДЗЛА меняется при переходе от покоя к нагрузке: при одинаковых значениях E/e' давление было выше при нагрузке [90].

В работе Nishi T. с соавторами проспективно оценивалась диагностическая ценность ДСТ для выявления субклинической СН у асимптомных пациентов с сахарным диабетом 2 типа [89]. В исследование были включены 161 пациент (средний возраст 59 лет, 57% мужчин), которым выполнялись эхокардиография покоя и стресс-эхокардиография с нагрузкой. Субклиническая СН определялась на основании систолической дисфункции (глобальная продольная деформация левого желудочка $< 16\%$ в покое и $< 19\%$ после нагрузки) либо диастолической дисфункции ($E/e' \geq 10$). Частота выявления субклинической СН возрастала с 68% при использовании только параметров покоя до 79% при добавлении нагрузочных данных. Использование более низкого порога $E/e' \geq 10$ (в отличие от традиционного порога ≥ 14 , рекомендованного руководствами) позволило выявить больше пациентов с субклиническими нарушениями, что согласуется с концепцией

ранних стадий диабетической кардиомиопатии [89]. Таким образом, ДСТ с использованием чувствительного порога $E/e' \geq 10$ позволяет существенно повысить выявление субклинической СН у пациентов с диабетом 2 типа, особенно на ранних стадиях, когда диастолическая дисфункция отсутствует в покое. Выявленная при нагрузке диастолическая дисфункция ассоциирована со снижением функциональной способности, что подчеркивает клиническую значимость данного подхода для стратификации риска и раннего вмешательства.

Шупенина Е.Ю. с соавторами в обсервационное исследование включили 150 пациентов с АГ, из которых 80 имели признаки СНсФВ и ожирение. Всем выполнялась стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в сочетании с кардиопульмональным тестированием. Установлено, что у пациентов с СНсФВ скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e' септ. и e' лат.) были достоверно ниже на всех этапах нагрузки по сравнению с группами без СН. При достижении анаэробного порога прирост показателей e' у пациентов с СНсФВ прекращался, тогда как в группах без СН они продолжали увеличиваться, что может служить дополнительным диагностическим критерием ранних стадий СНсФВ, особенно в случаях неубедительного повышения соотношения E/e' [19].

Мазур Е.С. с соавторами обследовали 219 пациентов с АГ без ИБС и ФП, которым проводился диастолический стресс-тест. Повышение $E/e' \geq 15$, расцененное как положительный результат теста, выявлено у 90 (41,1%) пациентов [13]. Установлено, что увеличение объема левого предсердия (ОЛП) при нагрузке >1 мл тесно коррелирует с положительным ДСТ ($r=0,605$; $p<0,0001$) и обладает высокой диагностической точностью: AUC 0,987, чувствительность 96,9%, специфичность 95,1%. Авторы предлагают использовать прирост ОЛП >1 мл в качестве дополнительного критерия положительного ДСТ, особенно при технических трудностях измерения E/e' на фоне тахикардии [13].

Карев Е.А. с соавторами в проспективном исследовании включили 243 пациента, направленных на стресс-эхокардиографию. Из них 80 пациентов предъявляли жалобы на одышку, которым выполнялся расширенный протокол стресс-ЭхоКГ с тредмил-нагрузкой, включавший определение соотношения E/e' и скорости трикуспидальной регургитации. По результатам исследования установлено, что у 17,5% пациентов одышка имела ишемический генез, у 13,8% была обусловлена повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ (диастолическая дисфункция), у 17,5% - бронхолегочной патологией, у 5,0% - умеренной и тяжелой митральной регургитацией, у 20% - хронотропной недостаточностью, у 15% - гипертензивным ответом на нагрузку, и лишь у 1,3% выявлены признаки гипервентиляционного синдрома. Дополнительная информация о природе одышки была получена у 72,5% пациентов, и только у 10% не удалось выявить объективных причин симптомов, что подтверждает высокую диагностическую ценность расширенного протокола стресс-ЭхоКГ в дифференциальной диагностике одышки [10].

Таким образом, диастолическая стресс-эхокардиография занимает ключевое место в диагностическом алгоритме СНсФВ, позволяя верифицировать диагноз у пациентов с промежуточной вероятностью заболевания по шкалам H2FPEF и HFA-PEFF, а также у лиц с нормальными показателями диастолической функции в покое. Помимо диагностики СНсФВ, метод обладает высокой ценностью в дифференциальной диагностике одышки, позволяя выявлять ишемический генез симптомов, клапанную патологию, легочную гипертензию и другие некардиальные причины. Метод обладает высокой диагностической ценностью, подтвержденной сопоставлением с инвазивным измерением давления наполнения ЛЖ. Внедрение ДСТ в клиническую практику способствует раннему выявлению СНсФВ и своевременному началу патогенетической терапии.

1.4.3 Роль деформации левого предсердия в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

У пациентов с симптомами СН часто наблюдается дисфункция левого предсердия, которая может быть первым объективным признаком клинической манифестации СНсФВ [105]. Большинство современных неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции и/или СНсФВ основаны на определении увеличения объема ЛП и/или давления наполнения ЛЖ в качестве маркеров его тяжести и продолжительности. Однако дисфункция ЛП у пациентов с СНсФВ может возникать не только за счет повышенного давления наполнения ЛЖ, но и за счет фиброза миокарда и ремоделирования ЛП [106]. Современные возможности двумерной спекл-трекинговой эхокардиографии (СТЭ), позволяют дать количественную оценку продольной деформации миокарда ЛП и выявлять нарушение его функции у пациентов с СНсФВ, особенно у пациентов с СД2 [33]. М. Cameli и соавт. продемонстрировали, что нарушение деформации ЛП (ДЛП) в резервуарную фазу значимо ассоциировались с более высокой распространенностью СД2 у пациентов с СНсФВ. Нарушение ДЛП может использоваться для идентификации пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов вследствие воздействия СД2, что требует индивидуализированных терапевтических подходов [33]. В метаанализе, включающем 17 исследований, ДЛП оказалась независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с СН [60].

ЛП выполняет три основные функции в течение сердечного цикла: резервуарную (накопление крови во время систолы желудочков), конduitную (пассивное проведение крови в раннюю диастолу) и сократительную (активное опорожнение в позднюю диастолу). При нормальном среднем давлении в ЛП большая часть его наполнения приходится именно на резервуарную фазу. В сравнении с отношением E/e' ДЛП в фазе резервуара при эхокардиографии покоя демонстрирует более тесную корреляцию с

инвазивно измеренным давлением заполнения ЛЖ независимо от фракции выброса [34].

Мазур Е.С. с соавторами в исследовании, включившем 98 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, предъявлявших жалобы на одышку, демонстрируют высокую диагностическую ценность ДЛП в фазе резервуара [94]. Всем пациентам выполнялись ДСТ и эхокардиография. Положительный результат ДСТ (критерий $E/e' \geq 15$) зарегистрирован у 46 (46,9%) пациентов. Согласно полученным данным, ДЛП в фазе резервуара обладает превосходящей прогностической способностью в отношении результата ДСТ по сравнению с традиционными показателями: площадь под ROC-кривой для ДЛП составляет 0,922, что значимо выше, чем для E/e' (0,713), индекса объема левого предсердия (0,724) и систолического давления в легочной артерии (0,764). Пороговое значение ДЛП в фазе резервуара $\leq 21\%$ позволяет прогнозировать положительный результат ДСТ с чувствительностью 86,96% и специфичностью 90,38% (общая диагностическая точность 88,8%). Авторы заключают, что при невозможности проведения ДСТ его результат может быть предсказан на основании значения ДЛП в фазе резервуара, что имеет важное практическое значение для неинвазивной диагностики СНсФВ [12].

Алёхин М.Н. и соавт., анализируя литературные источники и опираясь на собственный опыт, акцентируют внимание на значимости анализа ДЛП, подчеркивают необходимость широкого внедрения этого метода в клиническую практику, для пациентов с имеющейся или подозреваемой СН [1].

Inoue K. и Obokata M. детально рассматривают клиническое значение анализа ДЛП, уделяя особое внимание резервуарной фазе как наиболее информативному параметру в диагностике и стратификации риска при СНсФВ [56]. Авторы предлагают конкретные пороговые значения резервуарной деформации для дифференцировки степеней диастолической дисфункции: 35% - разграничение пациентов без ДД (0 степень) и с ДД 1–3

степени; 24% - разграничение ДД 0–1 и 2–3 степени; 19% - порог для выделения ДД 3 степени [56]. Авторы представляют шкалу ESE (exercise stress echocardiography score), разработанную с использованием инвазивного нагрузочного тестирования как референтного метода. Шкала включает три эхокардиографических параметра: резервуарную деформацию ЛП в покое $<20\%$ (2 балла), соотношение E/e' при нагрузке >13 (1 балл) и появление легочного застоя (В-линий) в период восстановления (2 балла). Данная шкала продемонстрировала превосходную дискриминационную способность (AUC 0,90) по сравнению с традиционными критериями ASE/EACVI. Это еще раз подчеркивает важность оценки ДЛП в дополнение к стандартным ЭхоКГ параметрам [56]. Согласно мета-анализу, нормальное значение деформации ЛП в фазе резервуара составляет 39% (95% ДИ 38–41%). Нижняя граница нормы, несмотря на возрастные и половые различия, составляет 24% [116]. ДЛП отражает уровень давления наполнения ЛЖ. Эксперты EACVI в своем согласительном документе предлагают использовать пороговое значение $<18\%$ для выявления повышенного давления наполнения ЛЖ [116].

Таким образом, анализ деформации левого предсердия, особенно в резервуарную фазу, представляет собой высокоинформативный метод неинвазивной диагностики СНсФВ, обладающий рядом преимуществ перед традиционными эхокардиографическими параметрами. ДЛП в фазе резервуара отражает не только давление наполнения ЛЖ, но и интегральную функцию ЛП, что позволяет выявлять ранние стадии диастолической дисфункции даже при нормальном объеме ЛП и отсутствии повышения давления наполнения в покое.

1.5 Современные терапевтические подходы к лечению СНсФВ у пациентов с сахарным диабетом

До недавнего времени терапия СНсФВ была преимущественно симптоматической, включая применение диуретиков для коррекции застойных явлений и лечение коморбидных состояний, и не позволяла существенно влиять на прогрессирование заболевания [20;117]. Появление

ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) изменило клинический ландшафт, предоставив первый патогенетически обоснованный подход, ассоциированный с улучшением прогноза [81; 117].

Первоначально разработанные для терапии СД 2 типа, иНГЛТ-2 продемонстрировали различные кардиопротективные эффекты, не зависящие от гликемического контроля [70]. Эффективность иНГЛТ-2 при СНсФВ обусловлена их мультисистемным действием, ключевым из которых является селективное удаление интерстициальной жидкости с сохранением внутрисосудистого объема, что улучшает диастолическую функцию и уменьшает застой. Кроме того, иНГЛТ-2 снижают постнагрузку, улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают воспаление и фиброз миокарда, а также оказывают нефропротективное действие [75].

Исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с симптомной СНсФВ (фракция выброса левого желудочка $>40\%$) и медианой наблюдения 26,2 месяца. 49% участников имели СД2, что сопоставимо с распространенностью диабета в общей популяции СНсФВ. Применение эмпаглифлозина 10 мг снижало риск комбинированной первичной конечной точки (СС смерть или госпитализация по поводу СН) на 21% (отношение рисков 0,79; $p<0,001$) [21].

Исследование DELIVER включало 6263 пациентов с СНсФВ (фракция выброса $>40\%$) и периодом наблюдения 2,3 года. Среди них 3150 (50,3%) имели СД2, 1934 (30,9%) - предиабет, и 1175 (18,8%) - нормогликемию. Дапаглифлозин 10 мг снижал риск комбинированной конечной точки (ухудшение СН или сердечно-сосудистая смерть) на 18% (отношение рисков 0,82) [57].

Основанном на результатах исследований EMPEROR-Preserved и DELIVER [21; 57], ключевым изменением европейских рекомендаций (ESC 2023) стало расширение показаний для иНГЛТ-2 на весь спектр ФВ ЛЖ. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин включены в число обязательных компонентов терапии пациентов с СНунФВ и СНсФВ, для снижения риска

госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти [77]. Ранее, в версии 2021 года, иНГЛТ-2 рекомендовались только при СНнФВ [76]. Российские рекомендации 2024 года по ХСН [6], синхронизированы с обновлением ESC 2023 [77] и закрепляют иНГЛТ-2 в качестве обязательного компонента патогенетической терапии СНсФВ.

Крупный мета-анализ, включивший более 47 000 пациентов с СД2 из шести рандомизированных контролируемых исследований, показал, что иНГЛТ-2 ассоциируются со снижением риска госпитализации по поводу СН на 28% по сравнению с плацебо или стандартной терапией [61]. Другой мета-анализ, включивший 17 809 пациентов с СД2 и СН, продемонстрировал, что применение иНГЛТ-2 связано со снижением риска госпитализации по поводу СН на 30% (HR 0,70; 95% ДИ 0,63-0,77), снижением риска смерти от всех причин на 13% (HR 0,87; 95% ДИ 0,78-0,98) и снижением риска госпитализации по любой причине на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,62-0,88) [119].

Помимо улучшения прогноза у пациентов с уже манифестной СН, иНГЛТ-2 продемонстрировали высокую эффективность в рамках первичной профилактики предотвращения первого эпизода СН у пациентов с СД2 без установленных сердечно-сосудистых заболеваний [61; 81].

Таким образом, внедрение иНГЛТ-2 ознаменовало смену парадигмы в лечении СНсФВ. Ключевое клиническое значение имеет своевременная инициация терапии препаратами этого класса, поскольку позволяет не только улучшить прогноз при уже манифестной СН, но и предотвратить первый эпизод СН в рамках первичной профилактики.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой проспективное когортное наблюдательное исследование, в которое были включены пациенты с СД 2 типа, отобранные согласно критериям включения/исключения. Исследование выполнено на базе Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г. Москвы в период с октября 2023 г. по декабрь 2024 г.

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего скринировано 199 пациентов. Из них 164 пациент соответствовали критериям включения.

Критерии включения:

- Возраст ≥ 50 лет
- Сахарный диабет 2 типа
- Стаж СД 2 типа >5 лет
- ФВ ЛЖ $\geq 50\%$
- Одышка, в том числе в анамнезе

Критерии исключения:

- СД 1 типа
- Тяжелые клапанные пороки сердца
- СН в диагнозе
- ОКС
- Терминальная почечная и печеночная недостаточность
- Активный онкологический процесс
- Обострение ХОБЛ, БА
- Выраженный когнитивный дефицит

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу, также определялся уровень NT-proBNP. Риск развития СН оценивался с помощью шкалы WATCH-DM и на основании уровня миокардиального стресса (с

использованием возраст-зависимых пороговых значений NT-proBNP). Вероятность наличия СНсФВ определялась с использованием диагностических алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Университетской клиники РУДН. У всех участников было получено письменное информированное согласие.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=164)

Параметр	Значение
Пол (м/ж), n (%)	72 (44%), 92 (56%)
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	65,88 $\pm$ 9,60
ИМТ, кг/м ² , (M $\pm$ SD)	30,33 $\pm$ 5,67
Курение, n (%)	72 (43,9%)
Длительность СД 2-го типа, годы (Me (IQR))	10 (7; 14)
Ожирение n (%)	78 (47,5%)
Артериальная гипертония, n (%)	162 (99%)

ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (5,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (7,3%)
ЧКВ, n (%)	8 (4,8%)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	7 (4,2%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	73 (44,5%)
Стадии ХБП, n (%) • С2 • С3А • С3Б • С4	4 (5,4%) 50 (68,5%) 17 (23,4%) 2 (2,7%)
Анемия, n (%)	7 (4,2%)

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

2.2 Общеклиническое и лабораторное обследование

Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование со сбором анамнеза, физическом осмотром, оценкой симптомов и/или признаков СН и параметров гемодинамики (систолического и диастолического артериального давления, ЧСС).

Функциональный класс (ФК) СН по классификации, предложенной Нью-Йоркской Ассоциацией сердца (New York Heart Association (NYHA) Functional Classification), определяли с помощью проведения теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) (Таблица 3) [114]. Тест проводился согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS) (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, 2002)

Таблица 3 – Определение ФК СН по классификации NYHA

<i>Функциональный класс, NYHA</i>	<i>Пройденная дистанция в течение 6 мин, м</i>
0	>551
I	426–550

II	301–425
III	151–300
IV	< 150

Результаты общего клинического обследования отражены в Таблице 4.

Таблица 4 – Параметры гемодинамики и симптомы СН у пациентов (n = 164)

<i>Показатели</i>	<i>Значение</i>
САД, мм рт. ст. (Me (IQR))	130 (122; 140)
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	78 (70; 82)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	80 (76; 90)
Хрипы в легких, n (%)	20 (12)
Одышка при нагрузке, n (%)	
• легкая	142 (86,5)
• умеренная	22 (13,5)
Отеки нижних конечностей, n (%)	
• пастозность н/к	22 (13,4)
• отеки н/к	9 (5,4)
Слабость, n (%)	102 (62,1)
Набухание шейных вен, n (%)	7 (4,2)
Тест 6-минутной ходьбы, м (Me (IQR))	335 (263; 400)
Функциональный класс (ФК) СН по NYHA	
I ФК	46 (28)
II ФК	90 (54,9)
III ФК	28 (17,1)

Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФК - функциональный класс, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)).

Всем пациентам проводился клинический анализ крови, а также биохимический анализ крови, который предусматривал оценку следующих показателей: общий белок, мочевая кислота, мочеви́на, электролиты, уровень глюкозы натощак, определение гликированного гемоглобина (HbA1c), общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды

высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) с последующим выявлением дислипидемии, а также определение концентрации креатинина сыворотки с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и оценка активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). NT-proBNP был определен с использованием метода иммуноферментного анализа ELISA, анализ проводился с применением тест-системы NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Производитель – ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Таблица 5 – Показатели лабораторного обследования у пациентов (n = 164)

<i>Параметры</i>	<i>Значение</i>
Гемоглобин, г/л (Me (IQR))	135 (123; 148)
Общий белок, г/л (Me (IQR))	65,2 (62; 70)
Калий, ммоль/л, (Me (IQR))	4,1 (3,8; 4,5)
Натрий, ммоль/л (Me (IQR))	140,5 (139; 143)
Мочевина, ммоль/л (Me (IQR))	6,9 (5,6; 8,4)
Мочевая кислота, ммоль/л (Me (IQR))	332,2 (288,3; 421,4)
АСТ, Ед/л (Me (IQR))	18,4 (14,3; 21,1)
АЛТ, Ед/л (Me (IQR))	20,8 (16; 30)
Общий билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	10 (9,8; 13,1)
Прямой билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	4 (2,7; 5,8)
ОХС, ммоль/л (Me (IQR))	5,23 (4,1; 6,3)
ЛПВП, ммоль/л (Me (IQR))	1,2 (1,0; 1,3)
ЛПНП, ммоль/л (Me (IQR))	3,1 (2,7; 3,4)

ТГ, ммоль/л (Ме (IQR))	1,2 (1,0; 1,5)
Дислипидемия, n (%)	104 (63,4)
Креатинин, мкмоль/л, (Ме (IQR))	87 (73,7; 113)
СКФ-EDl, мл/мин/1,73 м2 (M±SD)	69,44 ± 22,07
HbA1c, % (M±SD)	8,79 ± 2,31
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	134 (63; 300)
Альбумин/креатинин в моче (мг/г), Ме (IQR)	41 (14; 212)

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, М – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.3 Инструментальные методы исследования

Трансторакальная эхокардиография

Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию с ЭКГ синхронизацией. Исследование проводили на ультразвуковой системе экспертного класса General Electric Vivid E90 ultrasound system, Norway с использованием датчика M5Sc-D в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [83; 118]. Данные ЭхоКГ обследования представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Эхокардиографические параметры исследуемых пациентов (n = 164)

<i>Параметры</i>	<i>Значение</i>
ФВ ЛЖ, %	56 (52; 60)
КДО, мл, Ме (IQR)	88,0 (72; 110)
КСО, см, Ме (IQR)	41,0 (29; 50)

Диастолическая дисфункция, n (%)	
• тип 1	148 (90,2)
• тип 2	16 (9,8)
Максимальная скорость ТР, м/с, (Ме (IQR))	2,2 (1,6; 2,9)
СДЛА, мм рт. ст	25 (19; 32)
ИОЛП, мл/м ² (Ме (IQR))	29 (25; 35)
ИММЛЖ, г/м ² (Ме (IQR))	102 (82; 121)
е' латеральный, м/с (M±SD)	8,26 ± 1,78
е' септальный, м/с (M±SD)	5,7±1,1
Е/е' средний (M±SD)	9,64 ± 2,93
GLS, % (M±SD)	16,70 ± 3,06

Примечание – ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП – индекс объема ЛП, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТР – трикуспидальная регургитация, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка, е'латеральный – скорость движения латеральной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии, е'септальный – скорость движения медиальной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии, Е/е' – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка (трансмитральный поток) к средней скорости движения кольца митрального клапана.

Оценивали следующие параметры:

1) Объемные показатели ЛЖ. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) левого желудочка определяли в двухмерном В-режиме с использованием метода дисков (модифицированный метод Симпсона) в апикальных четырех- и двухкамерных позициях, ориентируясь на фазы диастолы и систолы соответственно. На основе полученных данных вычисляли фракцию выброса (ФВ) по формуле: $ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%$.

2) Линейные размеры и толщина стенок ЛЖ. Конечно-диастолический размер (КДР) измеряли как расстояние от левого контура межжелудочковой перегородки (МЖП) до эндокардиальной поверхности задней стенки по зубцу R ЭКГ. Конечно-систолический размер (КСР) фиксировали как минимальное

расстояние между стенками ЛЖ в зоне максимального сближения межжелудочковой перегородки и задней стенки (ЗС). Толщину МЖП в конце диастолы определяли между правым и левым контурами перегородки в момент зубца R ЭКГ. Толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу оценивали как расстояние от эндокардиальной до эпикардиальной границы задней стенки по зубцу R.

3) Относительная толщина стенок и масса миокарда. Относительную толщину стенок (ОТС) рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖд / КДР$. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) вычисляли как отношение массы миокарда (ММЛЖ) к площади поверхности тела (ППТ): $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$. ММЛЖ определяли по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ г. Для лиц с избыточной массой тела или ожирением использовали индексацию: $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост}^{2,7}$. Тип геометрии ЛЖ устанавливали по сочетанию ИММЛЖ и ОТС:

- концентрическое ремоделирование: $ИММЛЖ \leq 95$ (женщины) / ≤ 115 (мужчины) при $ОТС > 0,42$;
- концентрическая гипертрофия: $ИММЛЖ > 95$ (женщины) / > 115 (мужчины) и $ОТС > 0,42$;
- эксцентрическая гипертрофия: $ИММЛЖ > 95$ (женщины) / > 115 (мужчины) при $ОТС \leq 0,42$.

4) Оценка левого предсердия (ЛП). Размеры и объем ЛП регистрировали в терминальной фазе систолы желудочков (момент максимального расширения камеры ЛП). Передне-задний размер ЛП стандартно измеряли из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ в М- или В-режиме, исключая из анализа области ушка ЛП и устьев легочных вен. Объем ЛП рассчитывали методом дисков (модифицированный Симпсона) из верхушечных четырех- и двухкамерных позиций с последующей индексацией к площади поверхности тела (результат представляли в мл/м²).

5) Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали

по максимальному градиенту ТР в постоянно-волновом доплеровском режиме, прибавляя систолическое давление в правом предсердии, которое зависело от центрального венозного давления и состояния коллабирования нижней поллой вены. Нормальным считали диаметр НПВ <21 мм и коллабирование $\geq 50\%$, что соответствует давлению в 5 мм рт. ст. в ПП. Наличие отклонения одного параметра соответствует давлению в 10 мм рт. ст. в ПП, при диаметре НПВ более 21 мм и коллабировании на вдохе менее 50% - давление в ПП равно 15 мм рт. ст.

6) Продольную систолическую деформацию миокарда ЛЖ (GLS) - с применением методики количественной оценки функционального состояния миокарда путем программного анализа двухмерных графических изображений - спекл-трекинг эхокардиографии («speckle-tracking») с помощью программного обеспечения Automatic Functional Imaging (AFI). AFI выполняется на основе двух- четырёхкамерной изображений в апикальных проекции.

7) Диастолическую дисфункцию выявляли на основании критериев в соответствии с современными клиническими рекомендациями [108]. Оценивались следующие параметры диастолической функции:

- отношение E/A - отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения (E) к пиковой скорости позднего диастолического наполнения (A) ЛЖ, определяемое при импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока;
- скорости раннего диастолического движения митрального кольца: e' латеральный (максимальная скорость раннего диастолического смещения латеральной части кольца) и e' септальный (максимальная скорость раннего диастолического смещения септальной части кольца);
- отношение E/e' , где E - максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, измеренная при импульсно-волновой доплерографии, e'
- усредненная максимальная скорость раннего диастолического

смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана;

– максимальная скорость ТР (для оценки давления в легочной артерии);

– ИОЛП, рассчитанный по методу дисков (метод Симпсона) и нормированный на площадь поверхности тела.

2.4 Оценка риска развития СНсФВ: шкала Watch-DM и сердечный стресс (NT-proBNP)

Для стратификации риска развития СН у пациентов с СД2 применялась шкала WATCH-DM. Расчет баллов производили на основании девяти рутинно доступных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров (Рисунок 3). Суммарный балл WATCH-DM использовался для оценки 5-летнего риска развития СН. Первоначальная шкала WATCH-DM, предусматривала пять градаций 5-летнего риска развития СН: очень низкий (≤ 7 баллов), низкий (8-9), средний (10), высокий (11-13) и очень высокий (≥ 14 баллов). Однако для практического применения в рамках скринингового алгоритма и последующего принятия клинических решений была проведена агрегация категорий до трех уровней риска: низкого (≤ 10 баллов), среднего (11-13 баллов) и высокого (≥ 14 баллов).

Возраст лет	ИМТ кг/м ²	САД мм рт.ст.	Глюкоза мг/дл на тощак
< 50 0	< 25 0	< 100 0	< 125 0
50 - 54 1	25 - 34 1	100 - 139 1	125 - 199 1
55 - 59 2	35 - 39 2	140 - 159 2	200 - 299 2
60 - 64 3	≥ 40 5	≥ 160 3	≥ 300 3
65 - 69 4			
70 - 74 5			
≥ 75 6			
QRS мс	Креатинин мг/дл	ДАД мм рт.ст.	Хс-ЛВП мг/дл
≥ 120 3	< 1.0 0	< 60 2	< 30 2
< 120 0	1.0 - 1.49 2	60 - 80 1	30 - 59 1
	≥ 1.50 5	≥ 80 0	≥ 60 0
ИМ ранее	Баллы		
Да 3	Группы риска		
АКШ ранее	5-летний риск СН		
Да 2	≤ 7 баллов	Очень низкий	1.1%
	8-9 баллов	Низкий	3.6%
	10 баллов	Средний	4.7%
	11-13 баллов	Высокий	9.2%
	≥ 14 баллов	Очень высокий	17.4%

Рисунок 3 – Шкала WATCH-DM (по [110])

Для оценки миокардиального стресса всем пациентам определяли уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 3, который учитывает возрастные пороговые значения для стратификации вероятности миокардиального стресса. [24].

Стратификация проводилась следующим образом:

- Миокардиальный стресс очень маловероятен: уровень NT-proBNP ≤ 50 пг/мл.
- «Серая зона» (миокардиальный стресс маловероятен): значения NT-proBNP находились в интервале выше 50 пг/мл, но ниже возраст-зависимых порогов, указанных для высокой вероятности.
- Миокардиальный стресс высоковероятен: уровень NT-proBNP превышал возраст-специфические пороговые значения:
 ≥ 75 пг/мл для пациентов моложе 50 лет;
 ≥ 150 пг/мл для пациентов в возрасте 50–74 лет;
 ≥ 300 пг/мл для пациентов 75 лет и старше.

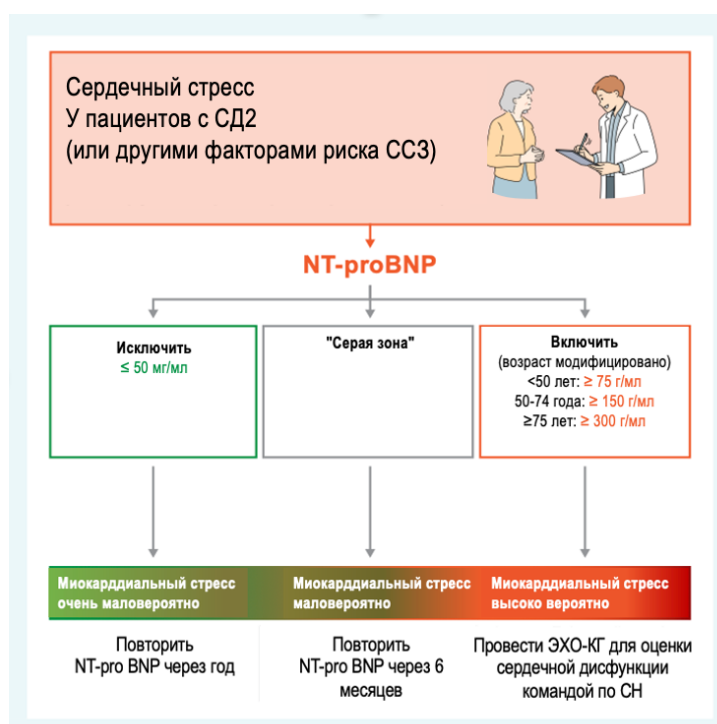


Рисунок 4 – Возраст-зависимые пороговые значения натрийуретических пептидов для диагностики сердечного стресса у пациентов с СД2 типа (по [24])

2.5 Диагностика СНсФВ по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF

С целью повышения объективности диагностики СНсФВ применяли две валидированные шкалы: HFA-PEFF и H2FPEF. Шкала H2FPEF, объединяющая шесть легкодоступных клинических и эхокардиографических параметров, представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Шкала H2FPEF [99]

Обозначение	Клиническая Характеристика	Значение	Баллы
H2	Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ²	2
	Артериальная гипертензия	Прием ≥ 2 антигипертензивных препаратов	1
F	Фибрилляция предсердий	Постоянная или пароксизмальная	3
P	Легочная гипертензия	СДЛА > 35 мм рт.ст.	1
E	Пожилой возраст	> 60 лет	1
F	Давление наполнения ЛЖ	$E/e' > 9$	1

Примечание - ИМТ - индекс массы тела, ЛЖ - левый желудочек; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, e' - скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца; E - скорость раннего трансмитрального диастолического потока.

Интерпретацию полученной суммы баллов (от 0 до 9) проводили согласно установленным категориям вероятности:

- 0-1 балл - низкая вероятность СНсФВ, диагноз маловероятен;
- 2-5 баллов - промежуточная вероятность, требуется дополнительное обследование (стресс-эхокардиография или инвазивное тестирование);
- 6-9 баллов - высокая вероятность СНсФВ, диагноз СНсФВ можно считать подтвержденным.

Верификацию СНсФВ по шкале HFA-PEFF выполняли поэтапно. Первый этап предусматривал анализ симптомов и объективных признаков СН,

идентификацию факторов риска и коморбидной патологии, определение функционального класса СН по классификации NYHA (с применением теста шестиминутной ходьбы), регистрацию ЭКГ и проведение стандартной ЭхоКГ. На втором этапе оценивали структурно-функциональные параметры миокарда и измеряли концентрацию NT-proBNP. Для этого использовали расширенный протокол ЭхоКГ с тканевой доплерографией, позволяющий выделить большие и малые критерии, каждый из которых оценивался в баллах (таблица 8).

Таблица 8 – Большие и малые критерии СНсФВ по шкале HFA-PEFF [97] (второй этап)

	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные изменения	• e' септальная <7 см/с или • e' латеральная <10 см/с или • Средняя $E/e' \geq 15$ или • Скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с (СДЛА >35 мм рт.ст.)	• $E/e' 9-14$ или • GLS $<16\%$
Морфологические изменения	• ИОЛП >34 мл/м² или • ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² (м/ж) и ОТС $>0,42$	• ИОЛП 29-34 мл/м² или • ИММЛЖ $\geq 115/95$ г/м² (м/ж) или • ОТС $>0,42$ или • ТЗСЛЖ ≥ 12 мм
Биомаркеры (синусовый ритм)	• NT-proBNP >220 пг/мл или • BNP >80 пг/мл	• NT-proBNP 125-220 пг/мл или • BNP 35-80 пг/мл
Биомаркеры (фибрилляция предсердий)	• NT-proBNP >660 пг/мл или • BNP >240 пг/мл	• NT-proBNP 365-660 пг/мл или • BNP 105-240 пг/мл

Примечание - СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; GLS - (global longitudinal strain) - показатель продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка; e' - скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца; E - скорость раннего трансмитрального диастолического потока; ИОЛП - индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС - относительная толщина стенки левого желудочка; ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; BNP - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N - концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Если в пределах одного раздела (морфологического, функционального

или биомаркерного) одновременно присутствуют большой и малый критерии, их баллы не суммируются. Сумма менее 2 баллов позволяет считать диагноз СНсФВ маловероятным, ≥ 5 баллов - подтвержденным.

Пациентам с промежуточной вероятностью СНсФВ выполняли стандартную стресс-эхокардиографию по 5-ступенчатому протоколу (ABCDE-СЭ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid E90 (GE) с использованием горизонтального велоэргометра Schiller Ergosana ERG 911S/LS, с дополнительной оценкой диастолической функции для подтверждения диагноза СН. Протокол предусматривал двукратное измерение параметров (в покое и на пике нагрузки) по пяти шагам:

- А- оценка нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ); критерий положительного результата - появление новых зон гипокинезии или акинезии;
- В- подсчёт суммы В-линий в 4 точках при ультразвуковом исследовании лёгких; критерий - прирост ≥ 2 ;
- С- расчёт отношения силы ЛЖ (систолическое артериальное давление / конечно-систолический объём) при нагрузке к таковому в покое; критерий - $\leq 2,0$;
- Д- отношение скоростей кровотока в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) нагрузка/покой; критерий - $\leq 2,0$;
- Е- отношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) нагрузка/покой; критерий - $< 1,8$.

ДСТ проводили (третий этап алгоритма), в соответствии с актуальными российскими и международными клиническими рекомендациями [16; 17; 45].

Исследование начиналось с нагрузки 25 Вт с постоянным ее повышением на 25 Вт каждые 3 мин со скоростью 60 об./мин до достижения целевой ЧСС (85% от максимальной ЧСС), либо до появления симптомов, ограничивающих дальнейшее проведение теста. Оценка соотношения E/e' и скорости ТР проводились исходно, на каждой ступени нагрузки и на высоте нагрузки, а также в восстановительном периоде через 1-2 мин после

прекращения нагрузки (Рисунок 5). Положительным ДСТ считали повышение значения $E/e' \geq 15$ на нагрузке, что добавляло 2 балла, а повышение $E/e' \geq 15$ с одновременным увеличением скорости $TP > 3,4$ м/с - 3 балла.

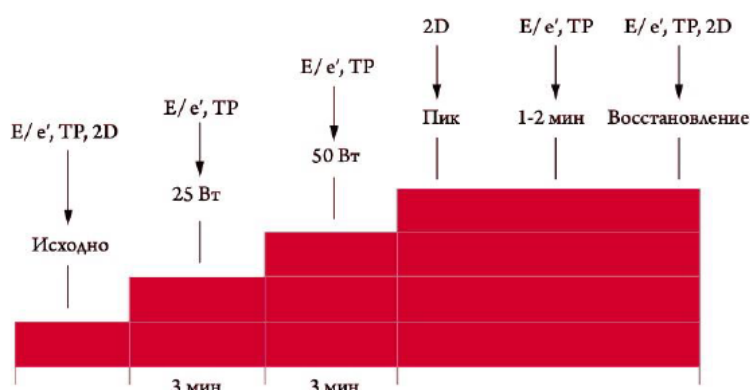


Рисунок 5 – Стандартный протокол проведения ДСТ на горизонтальном ВЭМ

Пациентам с промежуточной вероятностью СНсФВ проводили оценку деформации левого предсердия (ДЛП). Для этого выполняли запись ультразвуковых изображений из апикального доступа в четырех и двухкамерной позициях, синхронизированных с ЭКГ. Исследование включало регистрацию трёх последовательных сердечных циклов на фоне задержки дыхания. Полученные эхокардиографические данные сохраняли в цифровом формате и анализировали с использованием специализированного программного обеспечения EchoPAC для ПК (GE Medical Systems). За нулевой уровень на кривой деформации ЛП принимали зубец R ЭКГ, после чего последовательно определяли деформацию в фазу резервуара (LASr), кондуита (LAScd) и сокращения (LASct).

2.6 Клинико-фармакологическая часть

У пациентов с верифицированной СНсФВ оценивали проводимую амбулаторную терапию, включая назначение препаратов, применяемых для лечения СН. После подтверждения диагноза СН лечение корректировали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [6], учитывались как симптоматика заболевания, так и функциональное состояние пациентов. В случае наличия признаков застойной СН всем пациентам рекомендовано назначение диуретиков с целью устранения признаков

задержки жидкости и уменьшения выраженности клинических симптомов (ЕОК IV). У пациентов в эволюционном состоянии с тяжелой диастолической дисфункцией и выраженными функциональными ограничениями также рекомендовано назначение диуретиков для улучшения клинической картины (ЕОК IIaB).

С 2024 года, пациентам с СНсФВ, независимо от наличия СД2 типа, рекомендовано назначение препаратов группы иНГЛТ2 - дапаглифлозина или эмпаглифлозина с целью снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности. Эти препараты отнесены к терапии первой линии (ЕОК IA). У пациентов с СНсФВ также рекомендовано назначение иАПФ/БРА (ЕОК IIbB) и АМКР при уровне NTproBNP >360 пг/мл (ЕОК IIaC) для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций из-за ХСН.

2.7 Статистический анализ результатов исследования

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics (версия 27.0). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [IQR]), качественные переменные – в формате абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Сравнение двух групп по количественному показателю при их нормальном распределении, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t- критерия Стьюдента. Сравнение двух групп при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений в группах (более двух) при ненормальном

распределении использовался критерий Краскела-Уоллиса.

Для оценки межгрупповых различий категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона, сравнение категориальных переменных при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10).

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с последующим апостериорным попарным сравнением (с учетом поправки Бонферрони) для трех связанных выборок.

В многофакторный анализ включали параметры, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий. При помощи логистической регрессии определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для каждого независимого предиктора проводили ROC-анализ. Прогностическая способность переменных оценивалась на основании площади под кривой (AUC), оптимальные пороговые значения определяли посредством индекса Юдена. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка риска СНсФВ: шкала WATCH-DM и сердечный стресс

В исследование было включено 199 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и одышкой, из которых 35 были исключены согласно критериям исключения. В дальнейшем 164 пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ и определялся уровень NT-proBNP.

Оценка риска развития СН проводилась по шкале WATCH-DM и по наличию сердечного стресса.

Стратификация вероятности СНсФВ выполнялась с помощью шкал HFA-PEFF и H2FPEF. На основании полученных баллов пациенты были разделены на три группы: с высокой, промежуточной и низкой вероятностью СН. Пациентам с промежуточной вероятностью проводили ДСТ и оценивали параметры деформации ЛП.

Риск развития СН, рассчитанный по шкале WATCH-DM, был высоким (Watch-DM ≥ 14 баллов) у 64 (39%) пациентов, средним (Watch-DM 11-13 баллов) - у 64 (39%) и низким (Watch-DM ≤ 10 баллов) - у 36 (22%) (Рисунок 6).

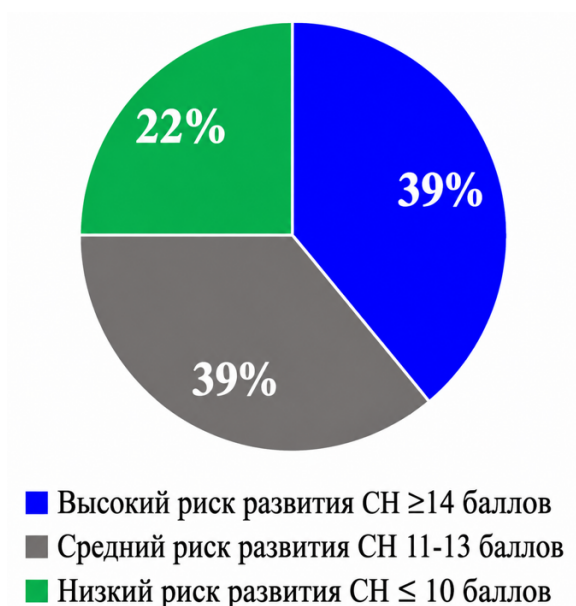


Рисунок 6 – Распределение пациентов в соответствии с риском развития СН по шкале WATCH-DM (n=164)

В Таблицах 9 и 10 приведены результаты сравнения трех групп зависимости от риска развития СН по шкале Watch-DM по клинико-демографическим, гемодинамическим, инструментальным и лабораторным показателям.

Таблица 9 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от риска развития СН по шкале Watch-DM (n=164)

Показатель	Watch-DM 0 ≤ 10 баллов n=36	Watch-DM 11-13 баллов n=64	Watch-DM ≥14 баллов n=64
Пол, муж/жен, n (%)	14 (38,8%) 22 (61,2%)	30 (46,9%) 34 (53,1%)	28 (43,8%) 36 (56,2%)
Возраст, лет (M±SD)	62,37 ± 8,35	64,47 ± 9,26	71,29 ± 9,56*#
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,07 ± 5,18	30 ± 5,40	32,05 ± 6,49*
Анамнез и сопутствующие заболевания			
ИМ, n (%)	1 (2,7%)	3 (4,6%)	8 (12,5%)*
АГ, n (%)	35 (97,2 %)	63 (98,4%)	64 (100%)
ФП, n (%)	0	0	7 (10,9%) *#
ОНМК, n (%)	0	2 (4%)	7 (10,9%)*
ХБП, n (%)	9 (25%)	24 (37,5%)	40 (62,5%) *#
Гемодинамические показатели			
САД, мм рт.ст (M±SD)	133,35 ± 13,62	138,89 ± 17,28	141 ± 22
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	74 ± 10	74 ± 12	74 ± 12
ЧСС, уд/мин (Me)	73	78	81

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой Watch-DM ≤ 10 баллов
#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы Watch-DM 11-13 баллов и Watch-DM ≥14 баллов

Примечание - ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Таблица 10 – Лабораторно-инструментальные показатели пациентов в зависимости от риска развития СН по шкале Watch-DM (n=164)

Показатель	Watch-DM ≤ 10 баллов n= 36	Watch-DM 11-13 баллов n=64	Watch-DM ≥14 баллов n=64
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, % (ME)	56	56	54
E/e' (M±SD)	8,42 ± 1,71	9,12 ± 2,87	11,23 ± 2,95***##
ИММЛЖ (M±SD)	90,94 ± 22,72	99,61 ± 25,06*	113,40 ± 27,14**
ИОЛП, мл/м2, (Me (IQR))	27 (25; 29)	28 (24; 32)	30,5 (28; 36)*#
СДЛА, мм рт. ст., (Me (IQR))	23 (18; 27)	23 (19; 30)	28 (21; 36)*#
e' латеральный, м/с, (Me (IQR))	10,2 (9,7; 10,5)	9,2 (8,3; 10,1)	9 (7,9; 9,6)
e' септальный, м/с, (Me (IQR))	7,5 (7; 8)	7 (6; 8)	6,8 (5,9; 7,4)
GLS, %, (Me (IQR))	17 (16,7; 18,7)	17 (16,8; 18,7)	16 (15,2; 18,4)*#
НПВ (Me (IQR))	1,7 (1,6; 1,8)	1,7 (1,5; 1,8)	1,8 (1,5; 1,9)
Число В-линий, (Me (IQR))	1 (0; 3)	0 (0; 3)	5 (1; 10)***###
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	36,50 (26,5; 61,25)	126 (86; 204)	317 (241; 393)***###
HbA1c, % (M±SD)	8,41 ± 2,52	8,44 ± 2,36	8,53 ± 2,85
ОХС, ммоль/л Me (IQR)	5 (4; 7)	5 (4; 6)	5 (4; 6)
ЛПНП, ммоль/л Me (IQR)	2 (1; 3)	2 (2; 4)	4 (3; 4)
ТГ, ммоль/л Me (IQR)	2 (1; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)
Креатинин крови, мкмоль/л Me (IQR)	76 (72; 96)	91 (75; 106)	99 (83; 107)
СКФ, мл/мин/1,73 м2 (M±SD)	79 ± 14	68 ± 15	61 ± 23 **#
А/Кр в моче, Me (IQR)	28 (11; 50)	35 (19; 85)	62 (21; 306)*#
Общ. билирубин, мкмоль/л Me (IQR)	11 (6; 11)	8 (4; 9)	10 (5; 12)
АЛТ, Е/л Me (IQR)	21 (17; 36)	25 (17; 39)	17 (12; 27)

АСТ, Е/л Ме (IQR)	19 (15; 38)	15 (13; 23)	17 (14; 23)
ЛДГ, Е/л (M±SD)	210±42	212±55	214±62

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ в сравнении с группой Watch-DM ≤ 10 баллов
 $\#p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ сравнение группы Watch-DM 11-13 баллов и Watch-DM ≥ 14 баллов

Примечание - ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – глобальная продольная деформация, НПВ – нижняя полая вена, HbA1c - гликированный гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, А/Кр – альбумин-креатининовое отношение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме(IQR)) или среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Высокий риск развития СН по шкале WATCH-DM у пациентов с СД2 типа наблюдается в 39% случаев. Пациенты с высоким риском развития СН (Watch-DM ≥ 14 баллов) были достоверно старше пациентов других групп. У них чаще встречались сопутствующие заболевания, такие как фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт и хроническая болезнь почек, были выше соотношение Е/е' (Рисунок 7), ИММЛЖ, ИОЛП, СДЛА, количество В-линий, уровень NT-proBNP и альбумин-креатининовое отношение, показатели GLS и СКФ были ниже.

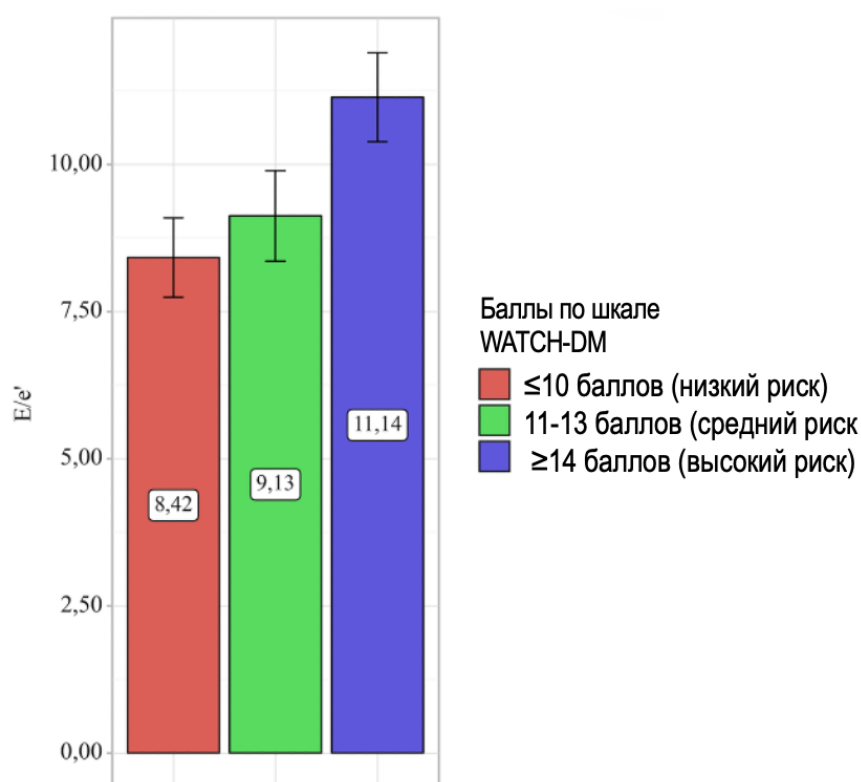


Рисунок 7 – Показатель E/e' в группах низкого, среднего и высокого риска по шкале WATCH-DM (n=164)

Среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота сердечного стресса (повышенный уровень NT-proBNP с учётом возрастных порогов) составила 46% (n=75), частота промежуточных значений («серой зоны») - 29% (n=48), частота нормальных значений - 25% (n=41) (Рисунок 8).

Для оценки согласованности категорий риска (низкий, промежуточный, высокий) между шкалой WATCH-DM и классификацией сердечного стресса был проведен анализ с вычислением коэффициента каппа (таблица 11). Значение коэффициента составило 0,66, что соответствует хорошей степени согласия. Совпадение категорий при этом составило: для низкого риска 77,5%, для промежуточного 74,3%, для высокого 83,7%.

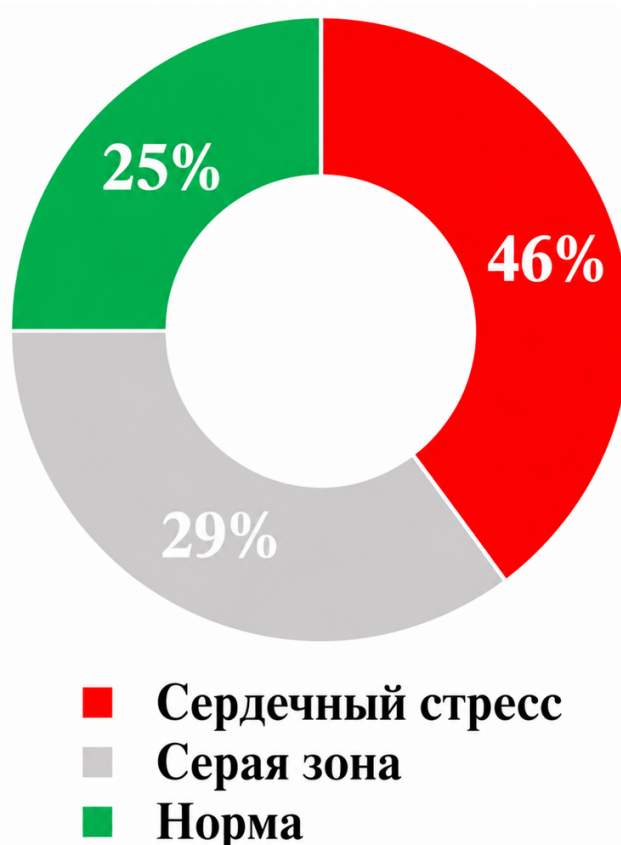


Рисунок 8 – Распределение пациентов в зависимости от наличия сердечного стресса (n=164)

Таблица 11 – Совпадение категорий риска (низкий, промежуточный,

высокий) по данным шкалы WATCH-DM и сердечного стресса

Сравнение методов	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	Коэф. каппа
Шкала WATCH-DM и Сердечный стресс	77,5%	74,3%	83,7%	0,66

В группе высокого риска по WATCH-DM (≥ 14 баллов) частота выявления сердечного стресса составила 87%. Методы являются взаимодополняемыми, их комбинированное использование позволяет более полно оценить риск развития сердечной недостаточности, минимизируя пропуск пациентов с высоким риском.

Перекрестная классификация пациентов по риску развития СН (шкала WATCH-DM) и наличию сердечного стресса представлена на Рисунке 9.

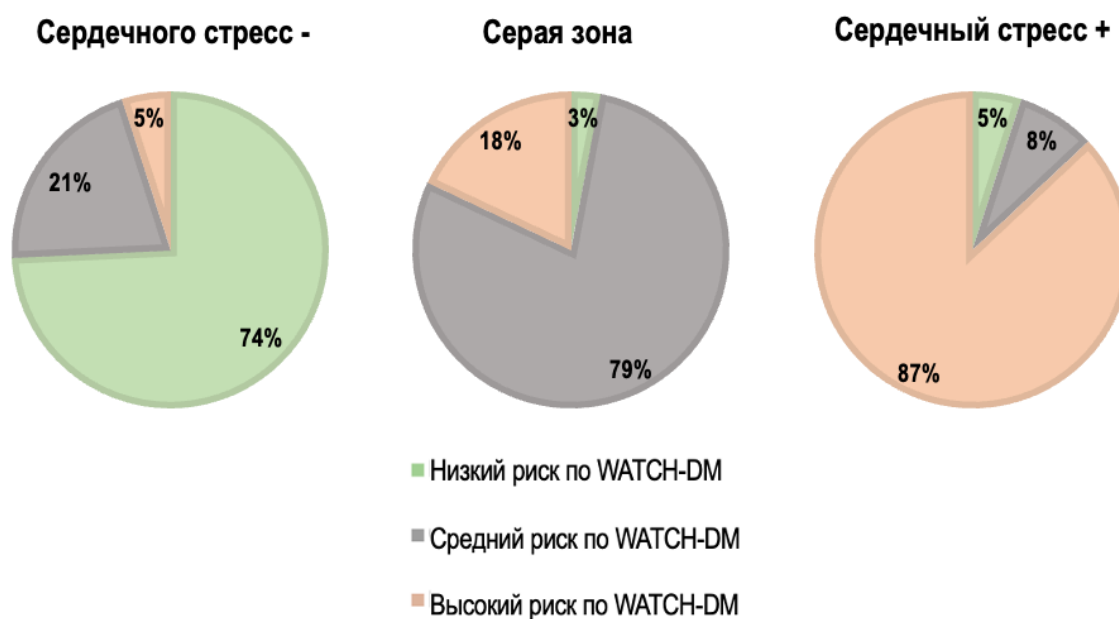


Рисунок 9 – Перекрестная классификация пациентов по риску развития сердечной недостаточности (шкала WATCH-DM) и наличию сердечного стресса (n=164)

Анализ показал, что среди пациентов с низким риском по шкале WATCH-DM (≤ 10 баллов, n=36) у 74% (n=27) был выявлен высокий сердечный стресс, у 21% (n=8) - средний, и лишь у 5% (n=2) - низкий.

В группе среднего риска WATCH-DM (11–13 баллов, n=64) высокий

сердечный стресс зарегистрирован у 79% (n=51), средний – у 18% (n=11), низкий – у 3% (n=2).

Среди пациентов с высоким риском по WATCH-DM (≥ 14 баллов, n=64) высокий сердечный стресс отмечен у 87% (n=56), средний – у 8% (n=5), низкий – у 5% (n=3).

Таким образом, наблюдалась положительная ассоциация между увеличением балла по шкале WATCH-DM и частотой высокого сердечного стресса: доля пациентов с высоким NT-proBNP прогрессивно возрастала от группы низкого риска к группе высокого риска (74% $\rightarrow$ 79% $\rightarrow$ 87%).

3.2 Изучение частоты СНсФВ при использовании шкал HFA-PEFF и H2FPEF

Распределение вероятности СНсФВ с использованием алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF представлено на Рисунке 10. Средний балл по обеим шкалам составил 4 балла.

По шкале HFA-PEFF:

- 59 пациентов (36%) были отнесены к группе с высокой вероятностью СНсФВ;
- 74 пациента (45%) - к группе с промежуточной вероятностью;
- 31 пациент (19%) - к группе с низкой вероятностью.

По шкале H2FPEF:

- 49 пациентов (30%) - высокая вероятность;
- 89 пациентов (54%) - промежуточная вероятность;
- 27 пациентов (16%) - низкая вероятность.

В таблицах 12 и 13 приведены результаты сравнения трех групп зависимости от вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF по клинико-демографическим, гемодинамическим, инструментальным и лабораторным показателям.

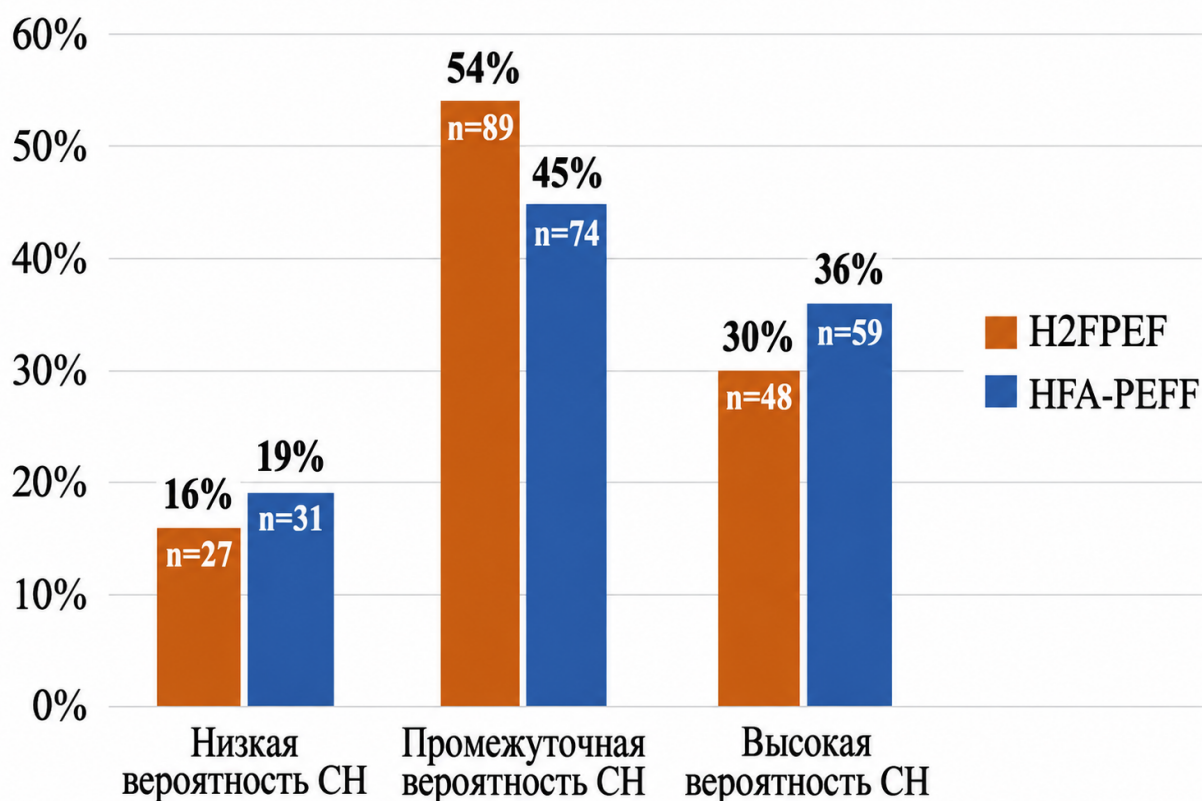


Рисунок 10 – Диагностика СНсФВ с помощью шкал HFA–PEFF и H2FPEF (n=164)

Таблица 12 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF (n=164)

Показатель	Низкая вероятность СН n=27	Промежуточная вероятность СН n=89	Высокая вероятность СН n=48
Пол, муж/жен, n (%)	10 (37 %) 17 (63 %)	43 (48,3 %) 46 (51,7 %)	19 (39,6 %) 29 (60,4 %)
Возраст, лет (M±SD)	63,54 ± 8,76	64,05 ± 9,18	71,38 ± 9,62
ИМТ, кг/м2 (M±SD)	29,91 ± 5,02	29,05 ± 5,53	32,54 ± 6,28
Анамнез и сопутствующие заболевания			
ИМ, n (%)	0	4 (4,5 %)	8 (16,6 %)*
АГ, n (%)	26 (96%)	88 (98,8 %)	48 (100%)
ФП, n (%)	0	0	7 (14,5%)*#
ОНМК, n (%)	0	2 (3,2%)	7 (14,5%)*
ХБП, n (%)	7 (25,9%)	32 (35,9%)*	34 (70,8%)**
Гемодинамические показатели			

САД, мм рт.ст (M±SD)	136,08 ± 12,61	136,98 ± 17,50	135,61 ± 24,99
ДАД, мм рт.ст (M±SD)	74 ± 10	73 ± 10	76 ± 12
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	83 (76; 90)	78 (70; 86)	78 (70; 85)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой низкая вероятность СН

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы промежуточная вероятность СН и высокая вероятность СН

Примечание - ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Таблица 13 – Лабораторно-инструментальные показатели пациентов в зависимости от вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF (n=164)

Показатель	Низкая вероятность СН n=27	Промежуточная вероятность СН n=89	Высокая вероятность СН n=48
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	56 (52,5; 60)	56 (52; 59)	54 (51; 56)
E/e' (Me (IQR))	8,28 (7,78; 9)	9 (7; 10,9)	11,5 (9,8; 13,9)***#
ИММЛЖ (M±SD)	90,26 ± 23,51	98,36 ± 24,678	114,59 ± 26,62***#
ИОЛП, мл/м2, (Me (IQR))	26,5 (24; 29)	28 (23; 31)	31 (29; 36)*#
СДЛА, мм рт. ст., (Me (IQR))	21 (18; 26)	23 (20; 29)	29 (24; 36)*#
e' латеральный, м/с, (Me (IQR))	10,3 (9,7; 10,7)	9,2 (8,0; 10,0)	9 (7,7; 9,6)
e' септальный, м/с, (Me (IQR))	7,5 (7,2; 8,4)	7,1 (6,1; 7,9)	6,8 (5,2; 7,9)
GLS, %, (M±SD)	17,04 ± 3,26	16,13 ± 3,11	15,94 ± 2,97
НПВ (Me (IQR))	1,5 (1,4; 1,8)	1,7 (1,5; 1,8)	1,8 (1,6; 1,9)
Число В-линий, (Me (IQR))	0 (0; 3)	1 (0; 5)	5 (2; 10)*#
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл (Me	34 (25,5; 55,5)	122 (73;	322 (265;

(IQR))		231) ***	423)***###
HbA1c, % (M±SD)	8,77 ± 2,37	8,21 ± 2,49	8,66 ± 2,35
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5 ± 1	6 ± 2	6 ± 1
ЛПНП, ммоль/л Ме (IQR)	2,36 (1,54; 3,67)	2,98 (2,32; 3,94)	3,54 (2,26; 4,10)
ТГ, ммоль/л Ме (IQR)	2,29 (1,90; 2,66)	2,12 [1,32; 3,46)	2,4 (1,91; 2,90)
Креатинин крови, мкмоль/л Ме (IQR)	75 (70; 96)	95 (75; 104)	99 (82; 103)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	77,53 ± 14,42	69,25 ± 12,00	61,26 ± 20,03*
А/Кр в моче, Ме (IQR)	22 (11; 48)	30 (19; 76)	68 (28; 301)*#
Общ. билирубин, мкмоль/л Ме (IQR)	9 (6; 11)	9 (4; 11)	7 (5; 12)
АЛТ, Е/л Ме (IQR)	25 (21; 30)	18 (16; 27)	17 (11; 17)
АСТ, Е/л Ме (IQR)	26 (20; 45)	16 (13; 22)	17 (14; 23)
ЛДГ, Е/л (M±SD)	210±45	215±42	220±62

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой низкая вероятность СН

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы промежуточная вероятность СН и высокая вероятность СН

Примечание - ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – глобальная продольная деформация, НПВ – нижняя полая вена, HbA1c - гликированный гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, А/Кр – альбумин-креатининовое отношение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й перцентиль (Ме(IQR)) или среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

У пациентов с высокой вероятностью СНсФВ по шкале H2FPEF (n=48, 29,3%) по сравнению с группами низкой и промежуточной вероятности выявлены статистически значимо более выраженные структурно-функциональные нарушения сердца и лабораторные признаки сердечного стресса. В данной группе зарегистрированы: более высокие значения отношения Е/е' (11,5 против 8,28 и 9,0), ИММЛЖ (114,59 против 90,26 и 98,36), ИОЛП (31 против 26,5 и 28), СДЛА(29 против 21 и 23) и количества В-линий (5 против 0 и 1).

Кроме того, у пациентов этой группы отмечены максимальные уровни NT-proBNP (322 пг/мл против 34 и 122), наиболее низкая скорость клубочковой фильтрации (61,26 против 77,53 и 69,25) и наиболее высокое альбумин-креатининовое отношение (68 против 22 и 30). У пациентов с низкой вероятностью СНсФВ по шкале H2FPEF (n=27, 16,5%) указанные изменения были минимальными или отсутствовали. Группа промежуточной вероятности (n=89, 54,3%) занимала промежуточное положение.

Таким образом, подтверждение СНсФВ (высокая вероятность по шкале H2FPEF) ассоциировалось с наиболее тяжелым фенотипом сердечной дисфункции, легочной гипертензией, застоем в малом круге кровообращения и снижением функции почек.

В Таблицах 14 и 15 приведены результаты сравнения трех групп зависимости от вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF по клинико-демографическим, гемодинамическим, инструментальным и лабораторным показателям.

Таблица 14 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF (n=164)

Показатель	Низкая вероятность СН n=31	Промежуточная вероятность СН n=74	Высокая вероятность СН n=59
Пол, муж/жен, n (%)	10 (32,3%) 21 (67,7%)	39 (52,7%) 35 (47,3%)	23 (39 %) 36 (61 %)
Возраст, лет (M±SD)	64,10 ± 8,57	62,77 ± 9,12	70,78 ± 9,54
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,61 ± 4,40	30,05 ± 5,59	31,36 ± 6,68
	Анамнез и сопутствующие заболевания		
ИМ, n (%)	1 (3,1 %)	2 (2,7 %)	9 (15,2 %)
АГ, n (%)	29 (93,5%)	74 (100%)	59 (100%)
ФП, n (%)	0	0	7 (11,8%)*##
ОНМК, n (%)	0	2 (2,7%)	7 (11,8%)*
ХБП, n (%)	5 (16,1%)	29 (39,1%)*	39 (66,1%)**
	Гемодинамические показатели		
САД, мм рт.ст (M±SD)	137,75 ± 14,90	133,53 ± 16,91	139,16 ± 23,34

ДАД, мм рт.ст (M±SD)	76,04 ± 9,65	75,97 ± 11,47	76,72 ± 12,55
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	83 (74; 88)	77 (69; 90)	78 (74; 84)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой низкая вероятность СН

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы промежуточная вероятность СН и высокая вероятность СН

Примечание - ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Таблица 15 – Лабораторно-инструментальные показатели пациентов в зависимости от вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF (n=164)

Показатель	Низкая вероятность СН n=27	Промежуточная вероятность СН n=89	Высокая вероятность СН n=48
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	56 (54; 60)	57 (52; 61)	54 (51; 56)
E/e' (Me (IQR))	8 (6,2; 9,5)	9 (8; 10,3)	11,4 (9,88; 13,45)**#
GLS, %, (M±SD)	16,53 ± 3,45	16,63 ± 2,87	15,12 ± 3,31
НПВ (Me (IQR))	1,6 (1,4; 1,8)	1,7 (1,5; 1,8)	1,8 (1,5; 1,9)
Число В-линий, (Me (IQR))	0 (0; 3)	1 (0; 5)	5 (2; 10)*#
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	34,00 (25; 54)	115 (95; 138)***	324 (262,5; 424)***###
HbA1c, % (M±SD)	8,59 ± 2,43	8,04 ± 2,42	8,86 ± 2,83
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5 ± 2	6 ± 2	6 ± 2
ЛПНП, ммоль/л Me (IQR)	2,02 (1,35; 2,75)	2,98 (2,30; 3,98)	3,92 (2,26; 4,23)
ТГ, ммоль/л Me (IQR)	2 (2; 4)	2 (2; 3)	3 (2; 4)
Креатинин крови, мкмоль/л Me (IQR)	75 (70; 96)	95 (75; 104)	99 (82; 103)
СКФ, мл/мин/1,73 м2 (M±SD)	78,72 ± 16,75	71,06 ± 17,63	69,92 ± 19,27**#

А/Кр в моче, Ме (IQR)	18 (11; 32)	30 (19; 72)	68 (32; 299)*#
Общ. билирубин, мкмоль/л Ме (IQR)	9 (6; 11)	10 (4; 12)	7 (5; 12)
АЛТ, Е/л Ме (IQR)	21 (17; 34)	18 (16; 25)	17 (11; 17)
АСТ, Е/л Ме (IQR)	24 (18; 32)	18 (15; 24)	16 (14; 22)
ЛДГ, Е/л (M±SD)	200±46	214±41	225±62

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с группой низкая вероятность СН

#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 сравнение группы промежуточная вероятность СН и высокая вероятность СН

Примечание - ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – глобальная продольная деформация, НПВ – нижняя полая вена, HbA1c - гликированный гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, А/Кр – альбумин-креатининовое отношение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме(IQR)) или среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

У пациентов с высокой вероятностью СНсФВ по шкале HFA-PEFF (n=59, 36,0%) по сравнению с группами низкой (n=31, 18,9%) и промежуточной (n=74, 45,1%) вероятности выявлены статистически значимые различия в сторону утяжеления клинико-инструментального профиля.

В группе высокой вероятности пациенты были старше (70,78 года против 64,10 и 62,77 года), чаще имели ФП (11,8% против 0% в других группах), перенесенный инсульт (11,8% против 0% и 2,7%) и ХБП (66,1% против 16,1% и 39,1%). У них регистрировались более высокие значения отношения Е/е' (11,4 против 8,0 и 9,0), большее количество В-линий (5 против 0 и 1), а также наиболее высокий уровень NT-proBNP (324 пг/мл против 34 и 115), наиболее низкая СКФ (69,92 против 78,72 и 71,06 мл/мин/1,73 м²) и наиболее высокое альбумин-креатининовое отношение (68 против 18 и 30).

Таким образом, высокая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF ассоциируется с более выраженными структурно-функциональными нарушениями сердца, застойными явлениями в малом круге кровообращения, повышением сердечного стресса и снижением функции почек.

На рисунках 10 и 11 представлена реклассификация пациентов (n=164) по категориям вероятности СНсФВ (низкая, промежуточная, высокая) при переходе от шкалы HFA-PEFF к шкале H2FPEF (Рисунок 11) и обратно (Рисунок 12).

Проведенный анализ согласованности двух шкал HFA-PEFF и H2FPEF при стратификации 164 пациентов с СД2 типа и одышкой по категориям вероятности СНсФВ (низкая, промежуточная, высокая) показал, что доля полного совпадения категорий составила 82,3% (135 из 164 пациентов). Рассчитанный коэффициент каппа (κ) для номинальных категорий равен 0,71, что соответствует хорошей (существенной) степени согласованности.

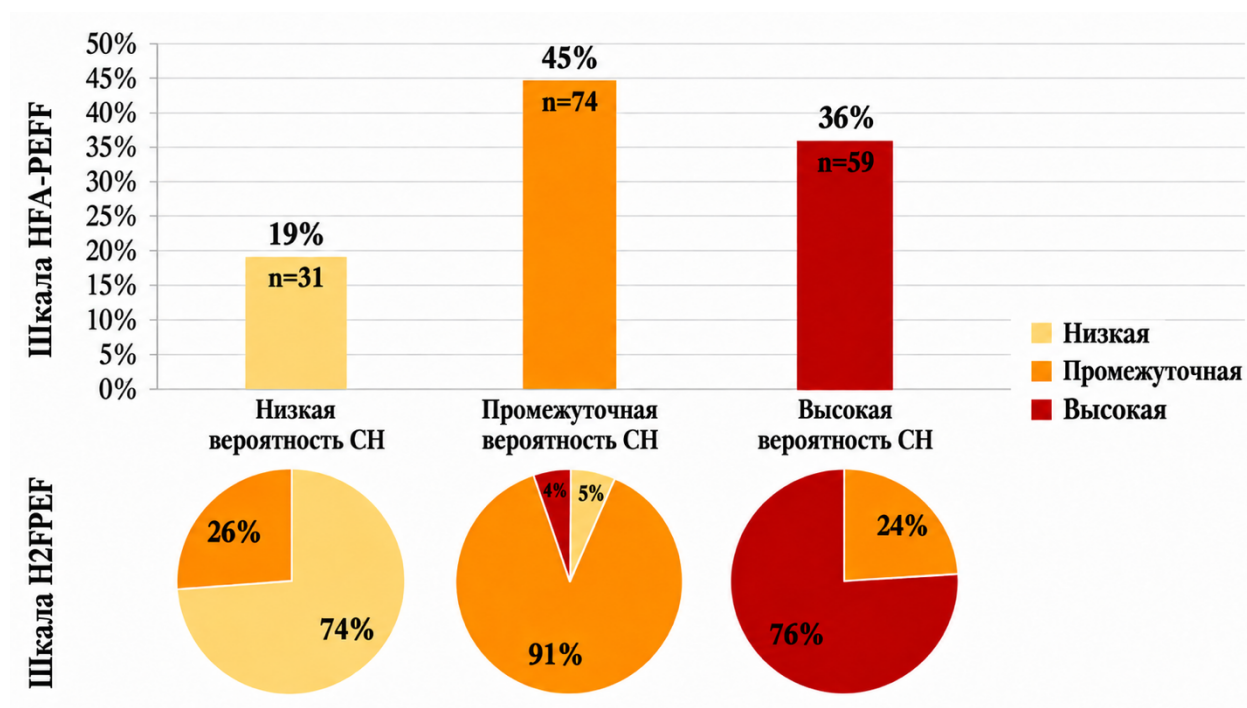


Рисунок 11 – реклассификация пациентов по категориям вероятности СНсФВ (низкая, промежуточная, высокая) при переходе от шкалы HFA-PEFF к шкале H2FPEF (n=164)



Рисунок 12 – реклассификация пациентов по категориям вероятности СНсФВ (низкая, промежуточная, высокая) при переходе от шкалы H2FPEF к шкале HFA-PEFF (n=164)

Наибольшее совпадение отмечено для крайних категорий: из 31 пациента с низкой вероятностью по HFA-PEFF 23 (74,2%) были отнесены к низкому риску и по шкале H2FPEF, а из 59 пациентов с высокой вероятностью по HFA-PEFF у 45 (76,3%) риск по H2FPEF также был высоким. Наибольшие расхождения наблюдались в группе промежуточной вероятности по HFA-PEFF (n=74): из них лишь 67 (90,5%) были классифицированы как промежуточный риск по H2FPEF, тогда как 4 (5,4%) попали в категорию низкого и 3 (4,1%) - в категорию высокого риска по H2FPEF.

Аналогично, при обратном переходе пациенты с промежуточным риском по H2FPEF (n=89) распределились по шкале HFA-PEFF следующим образом: низкий риск - 4 (4,5%), промежуточный - 67 (75,3%), высокий - 14 (15,7%).

Важно отметить, что пациенты, отнесенные к категории низкого риска по одной из шкал, не попадали в группу высокого риска по другой шкале, и наоборот. Полученные результаты подтверждают, что обе шкалы обладают хорошей дискриминационной способностью, но не являются

взаимозаменяемыми. Расхождения в категоризации, особенно в группах промежуточного риска, обосновывают целесообразность комбинированного использования обоих алгоритмов.

3.3 Верификация СНсФВ с помощью диастолического стресс-теста у пациентов с промежуточной вероятностью СН

Среди 164 пациентов, включенных в исследование, у 67 (40,9%) была выявлена промежуточная вероятность СНсФВ одновременно по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF. ДСТ выполнен у 58 из 67 пациентов (86,5%). У 9 пациентов (13,4%) проведение нагрузочной пробы оказалось невозможным по следующим причинам: низкое акустическое окно (ожирение с ИМТ > 40 кг/м²) - 5 пациентов, отказ пациента от участия в нагрузочном тестировании - 3 пациента, ортопедические заболевания, ограничивающие физическую активность - 1 пациента. Клинико-демографические и эхокардиографические характеристики пациентов, не прошедших ДСТ, не имели статистически значимых отличий от группы, в которой тест был выполнен ($p > 0,05$), что позволяет считать результаты ДСТ у 58 пациентов репрезентативными для всей когорты с промежуточной вероятностью СНсФВ по обоим шкалам.

Всем 58 пациентам, выполнившим ДСТ, также проводилась расширенная стресс-эхокардиография по протоколу ABCDE. Результаты оценки каждого из пяти шагов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты пошаговой стресс-эхокардиографии (ABCDE) у пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ (n=58)

Шаг	Параметр	Норма, n (%)	Положительный результат, n (%)
A	Нарушения локальной сократимости ЛЖ	56 (96,6%)	2 (3,4%)
B	B-линии (прирост ≥ 2)	44 (75,9%)	14 (24,1%)
C	Отношение силы ЛЖ (САД/КСО) нагрузка/покой ($\leq 2,0$)	16 (27,6%)	42 (72,4%)
D	Отношение скоростей ПМЖВ	26 (44,8%)	32 (55,2%)

	нагрузка/покой ($\leq 2,0$)		
Е	Отношение ЧСС нагрузка/покой ($< 1,8$)	24 (41,4%)	34 (58,6%)

Наибольшая доля положительных результатов по протоколу ABCDE отмечена для шага С (72,4%) и шага Е (58,6%), что свидетельствует о снижении сократительной способности левого желудочка (силы ЛЖ) и недостаточном хронотропном ответе у значительной части пациентов. Наименьшее число положительных тестов зарегистрировано для шага А (3,4%), что указывает на редкое развитие индуцированной физической нагрузкой ишемии миокарда.

У двух пациентов (3,4%) зафиксирован ишемический генез (шаг А). У одного пациента (1,7%) отмечено появление обструкции выносящего тракта левого желудочка на фоне нагрузки. У двух пациентов (3,4%) наблюдалось усугубление клапанной регургитации (митральный) при физической нагрузке. Таким образом, комплексная оценка по протоколу ABCDE позволила выявить различные патофизиологические механизмы, способствующие развитию одышки.

Положительный результат ДСТ (подтверждение СНсФВ) зарегистрирован у 17 пациентов, что составило 10,4% от общего числа пациентов исходной когорты ($n=164$) и 29,3% от числа выполненных ДСТ ($n=58$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от результата диастолического стресс-теста ($n=58$)

Параметр	ДСТ отрицательный $n=41$	ДСТ положительный $n=17$	P
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$58,95 \pm 7,25$	$64,50 \pm 6,61$	0,069
ИМТ, $кг/м^2$, ($M \pm SD$)	$30,46 \pm 5,18$	$30,00 \pm 5,56$	0,833
Длительность диабета	9 [7; 11]	10 [9; 12]	0,191

Me (IQR)			
ФВ ЛЖ % (M±SD)	58,09 ± 6,26	57,12 ± 3,23	0,682
GLS (M±SD)	15,74 ± 3,16	15,99 ± 3,47	0,852
GLS стресс (M±SD)	16,89 ± 3,35	19,80 ± 2,03	0,032*
Деформация ЛП в фазе резервуара в покое Me (IQR)	28 [24; 31,5]	18 [17; 18]	< 0,001*
Деформация ЛП в фазе резервуара на нагрузке Me (IQR)	31 [27; 35,5]	16 [15; 17]	< 0,001*
NT-proBNP Me (IQR)	71 [55; 94,5]	221 [209; 317]	< 0,001*
В-линий на нагрузке Me (IQR)	0 [0; 0,75]	4 [1,5; 5]	< 0,004*

Примечание - ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка в покое, GLS стресс – глобальная продольная деформация левого желудочка на пике физической нагрузки, ДСТ – диастолический стресс-тест, Деформация ЛП – деформация левого предсердия в фазу резервуара, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

При сравнении двух групп с положительным и отрицательным результатом диастолического стресс-теста мы получили несколько ожидаемых и важных различий.

Прежде всего, обращают на себя внимание показатели деформации левого предсердия. У пациентов с положительным ДСТ она была значительно ниже как в покое (медиана 18% против 28%), так и на нагрузке (16% против 31%). Уровень NT-proBNP в этой же группе оказался почти в три раза выше 221 пг/мл против 71 (Рисунок 14). Также при нагрузке у них чаще появлялись В-линии признак интерстициального отёка лёгких (медиана 4 против 0).

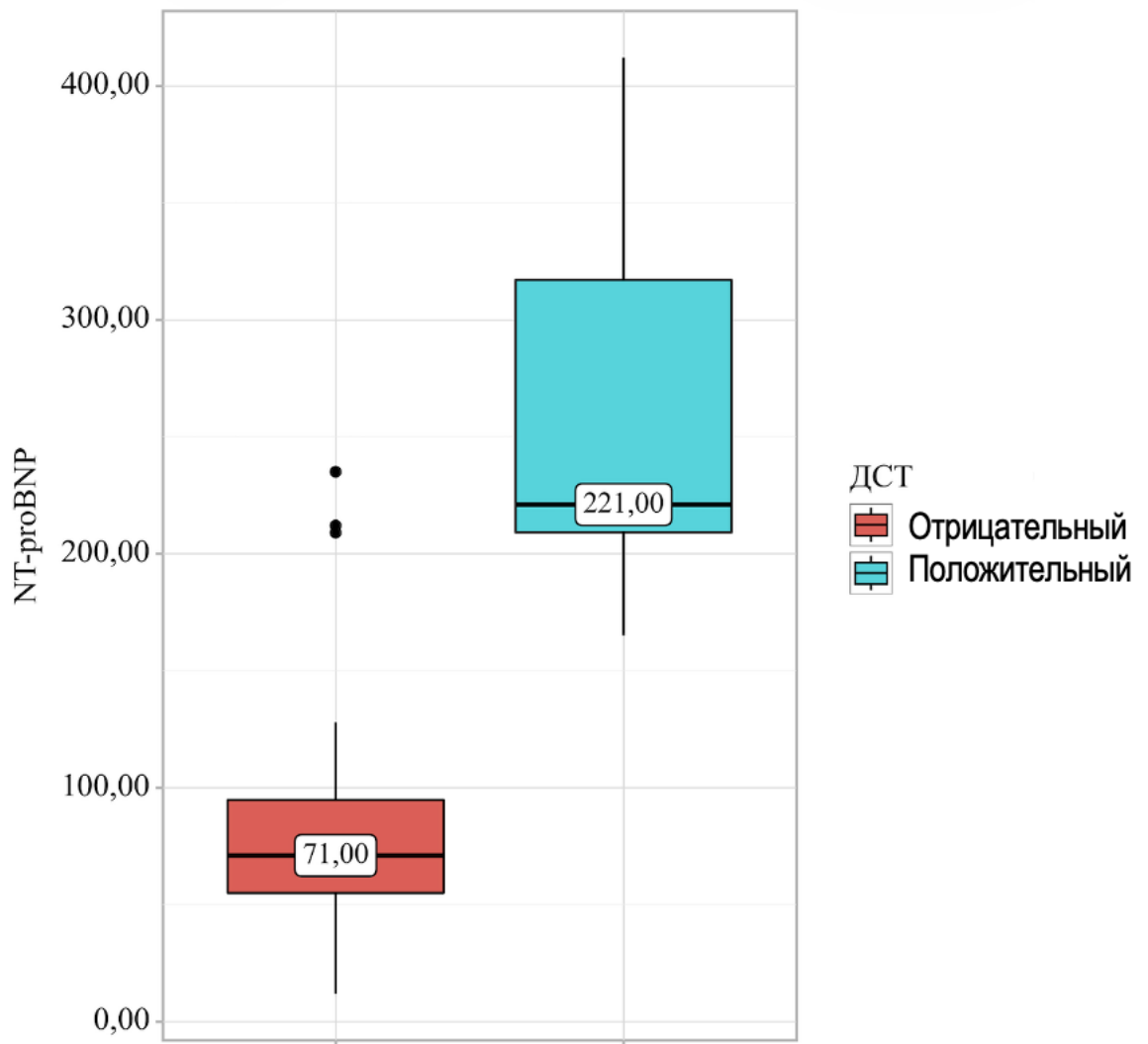


Рисунок 13 – Значения NT-proBNP среди пациентов с СД2 в зависимости от результата ДСТ (n=58)

Интересно, что глобальная продольная деформация на пике нагрузки в группе с положительным ДСТ оказалась даже выше (19,8% против 16,9%). Возможно, это связано с тем, что у части пациентов с диастолической дисфункцией сократимость на нагрузке парадоксально усиливается, но это требует отдельного обсуждения.

По другим параметрам ИМТ, длительности диабета, фракции выброса и GLS в покое - группы не различались. Возраст в группе с положительным ДСТ был несколько выше (64,5 года против 59), но разница не достигла статистической значимости ($p=0,069$).

Таким образом, положительный результат ДСТ убедительно связан с дисфункцией левого предсердия, повышением натрийуретического пептида и

появлением В-линий при нагрузке, что позволяет уверенно диагностировать СНсФВ у этих пациентов.

Клинический пример №1

Пациент П., 69 лет, пенсионер. Анамнез: АГ, СД2 типа (длительность >10 лет, уровень гликированного гемоглобина 8,8%). Госпитализирован в отделение эндокринологии для коррекции сахароснижающей терапии. При поступлении глюкоза крови 20 ммоль/л, NT-proBNP 250 пг/мл. По данным эхокардиографии: ФВ ЛЖ 66%, $E/e' = 12$. У пациента промежуточная вероятность СНсФВ по шкалам H2FPEF (3 балла) и HFA-PEFF (4 балла).

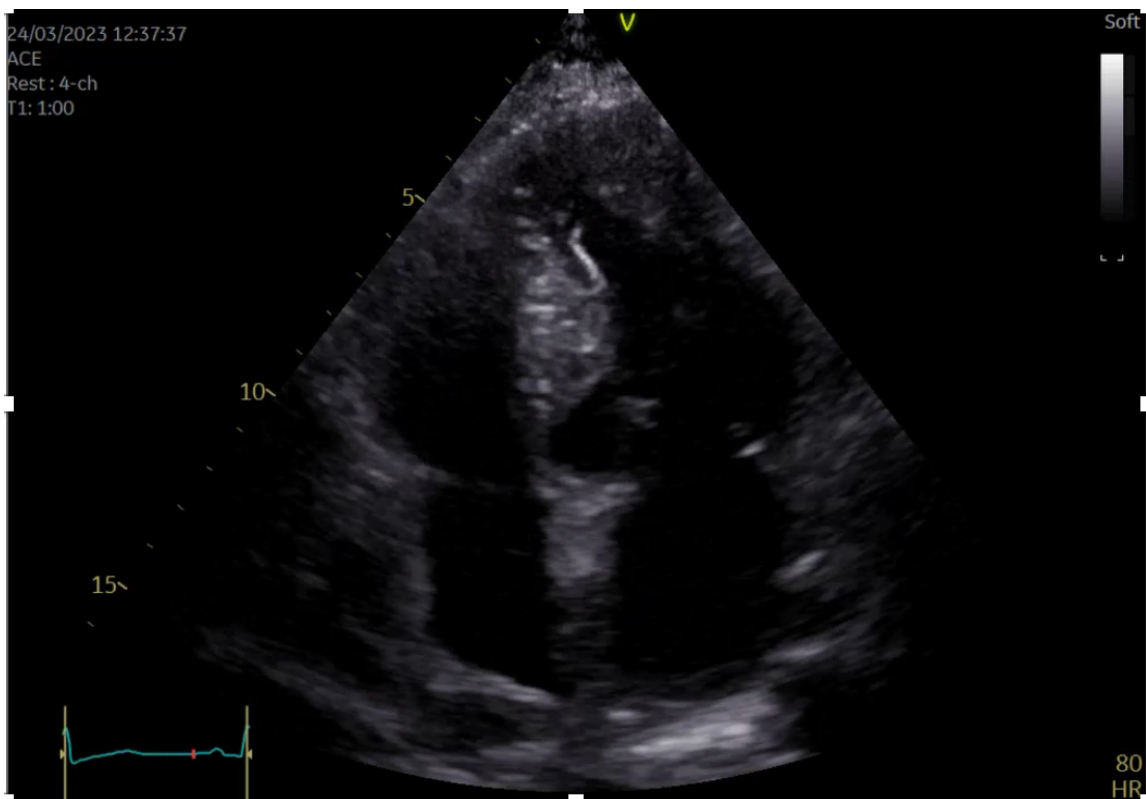


Рисунок 14 – Апикальная четырехкамерная позиция в покое. нарушений локальной сократимости не выявлено, ФВ ЛЖ 66%.

Для уточнения генеза одышки проведен ДСТ. На высоте нагрузки (7,0 METs) появились жгучие загрудинные боли с иррадиацией в левое плечо. На ЭКГ зарегистрирована депрессия сегмента ST до 1,2 мм в отведениях II, III, aVF, V5–V6, при стресс-ЭхоКГ выявлены гипокинез базально-средних задних сегментов, акинез боковых и дискинез верхне-перегородочных сегментов ЛЖ (Рисунки 14 и 15) ФВ ЛЖ снизилась с 66% до 52% (шаг А положительный).

Количество В-линий при нагрузке не изменилось (0-1), сократительный резерв ЛЖ составил 2,9 ($>2,0$ норма), коронарный резерв - 1,1 ($<2,0$), хронотропный ответ (отношение ЧСС) - 1,5 ($<1,8$). Отношение E/e' на пике нагрузки не увеличилось по сравнению с исходным уровнем.

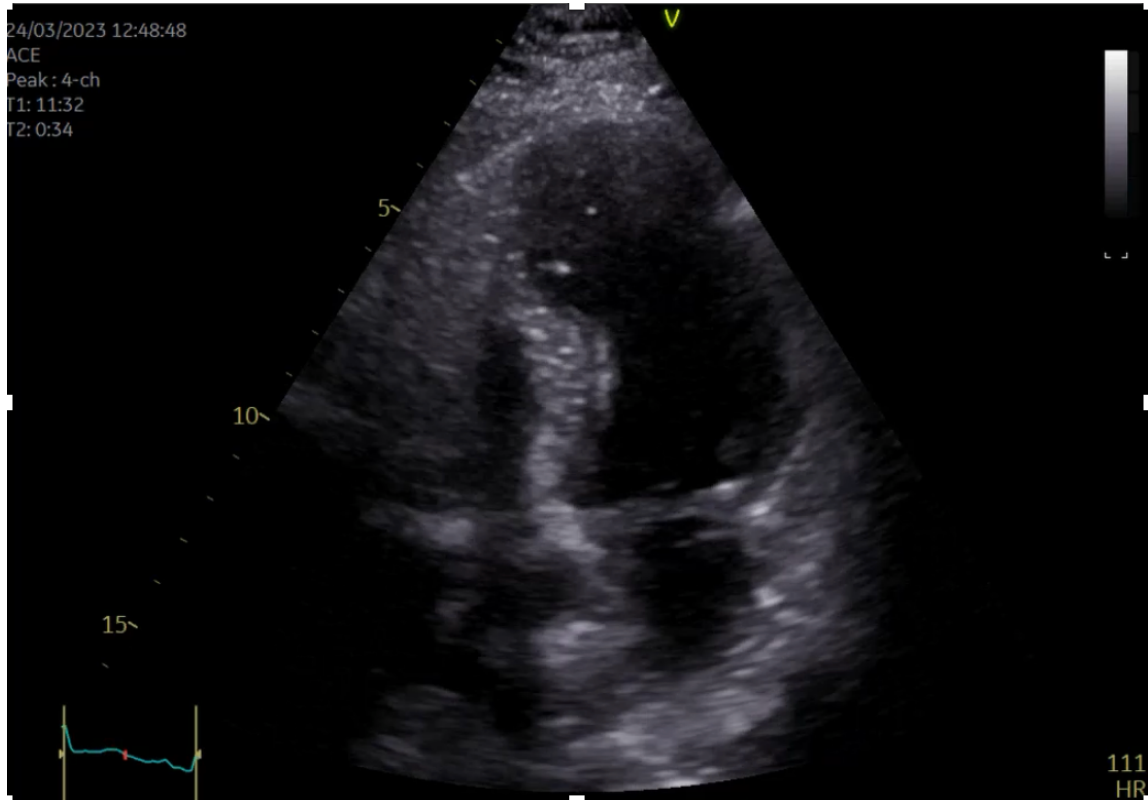


Рисунок 15 – Апикальная четырёхкамерная позиция на высоте нагрузки. Дискинез верхушки, ФВ ЛЖ 52%.

Ангинозные боли возникли только на пике нагрузки при отсутствии болевого синдрома в покое, что типично для безболевого ишемии миокарда у пациентов с диабетом.

Таким образом, несмотря на исходную промежуточную вероятность СНсФВ, отсутствие динамики E/e' и появление зон нарушенной локальной сократимости при нагрузке позволили исключить диастолическую дисфункцию как ведущую причину одышки и установить диагноз ишемической болезни сердца. Пациент направлен на коронароангиографию.

Клинический пример №2

Пациентка Г., 66 лет, пенсионерка. Анамнез: длительная артериальная гипертензия (двойная антигипертензивная терапия), сахарный диабет 2 типа.

При обследовании: NT-proBNP 210 пг/мл, HbA1c 6,9%. По данным эхокардиографии покоя: ФВ ЛЖ 60%, СДЛА 20 мм рт.ст., GLS 18,8%, $E/e' = 6$ (Рисунок 16)(e' sept 6 см/с, e' lat 9 см/с), ИММЛЖ 93 г/м².

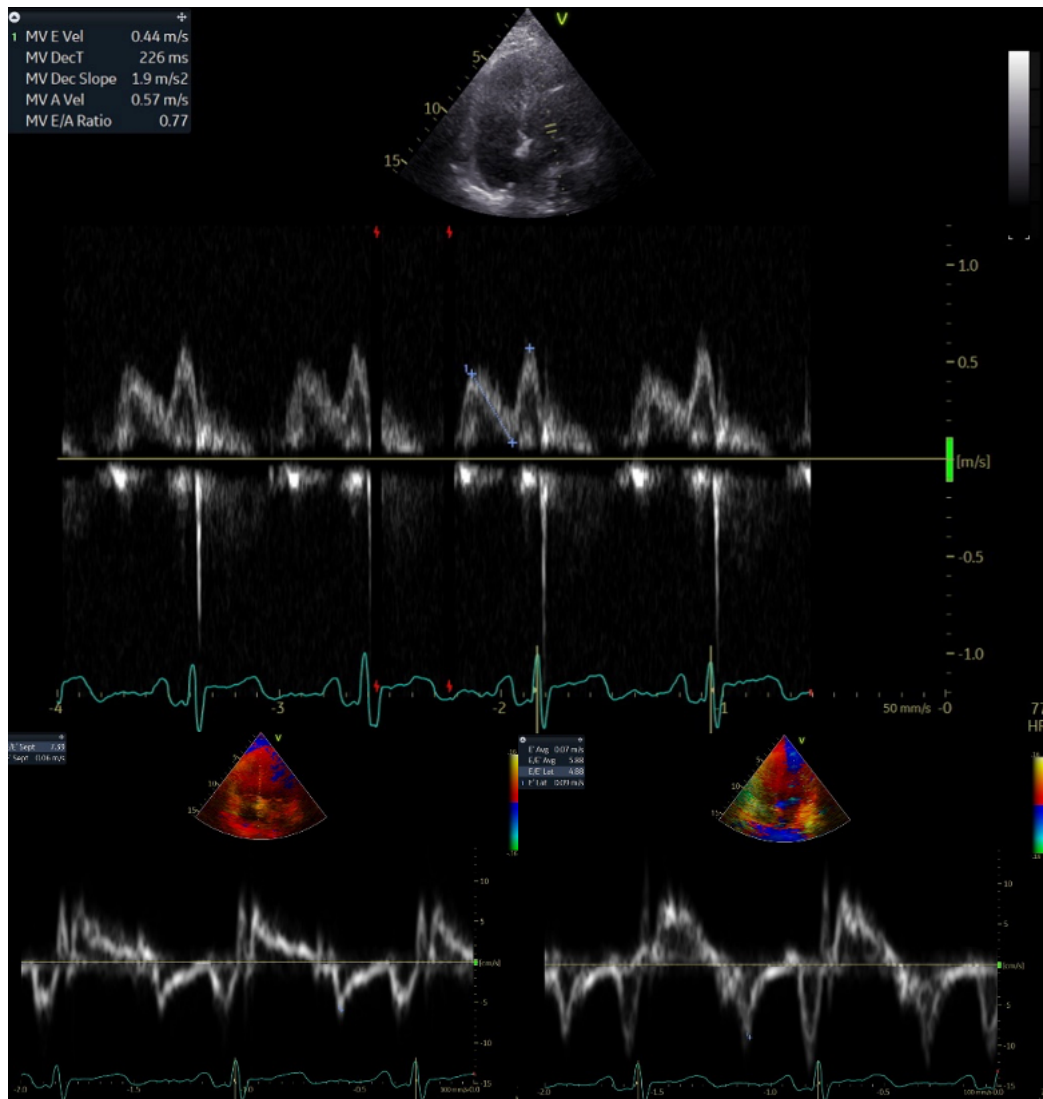


Рисунок 16 – Измерение трансмитрального потока и тканевой доплерографии у пациентки Г. в покое $E/e' = 6$

Сумма баллов по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF соответствовала промежуточной вероятности СНсФВ.

С целью уточнения генеза одышки проведен ДСТ с физической нагрузкой. При оценке по протоколу ABCDE: шаг А - нарушений локальной сократимости не выявлено (индекс нарушения локальной сократимости 1,0); шаг В - количество В-линий увеличилось с 4 в покое до 7 на нагрузке («мокрое» легкое); шаг С - сократительный резерв ЛЖ снижен (1,9 при норме

>2,0); шаг D - коронарный резерв в норме (2,3); шаг E - хронотропный ответ в норме (1,8).

Отношение E/e' увеличилось с 6 в покое до 16,2 (Рисунок 17) на нагрузке (критерий положительного ДСТ). Динамика E/e' (рост до 16,2) при отсутствии ишемии миокарда позволила верифицировать СНсФВ как основную причину одышки у пациентки с промежуточной вероятностью по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF. Увеличение количества В-линий (с 4 до 7) расценено как дополнительный признак интерстициального застоя, усиливающий диагностическую точность.

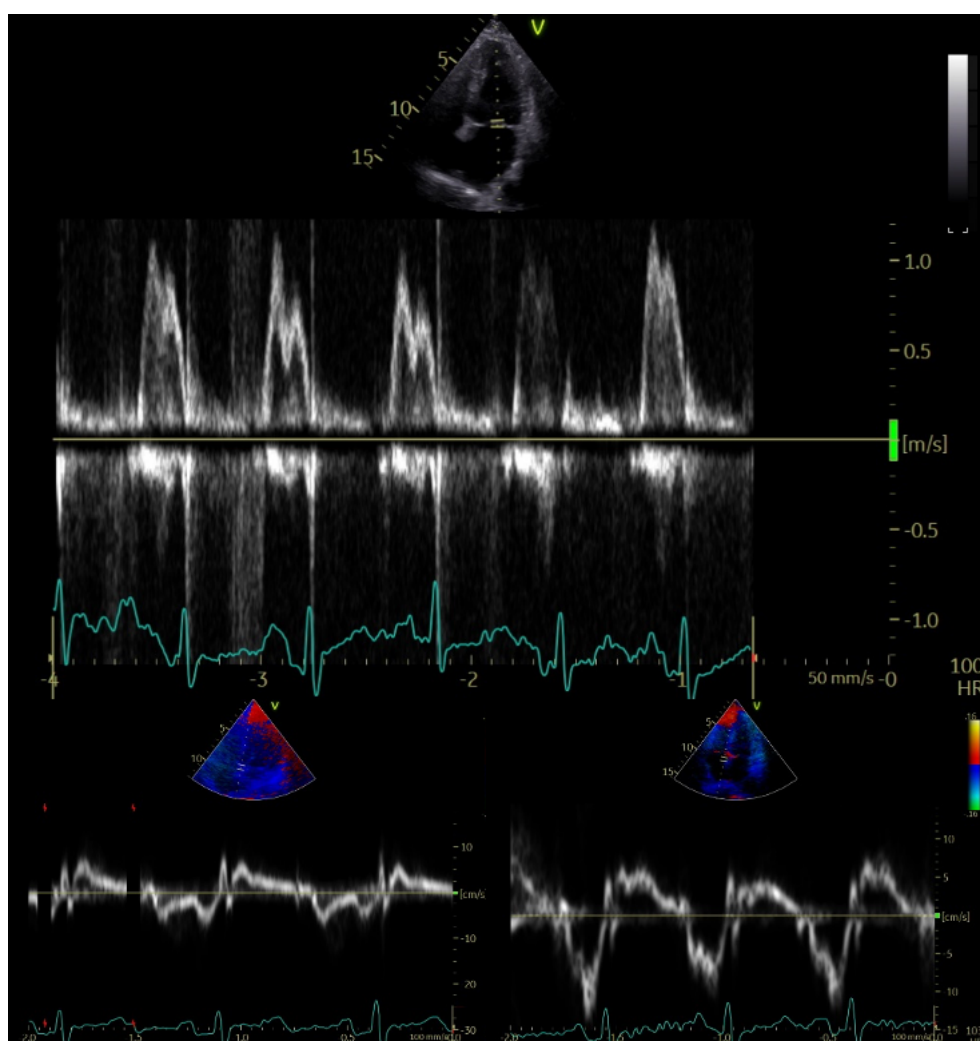


Рисунок 17 – Трансмитральный кровоток и тканевой доплер у пациентки Г. на пике физической нагрузки. Увеличение E/e' до 16,2 (положительный диастолический стресс-тест)

3.4. Показатели деформации левого предсердия у пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ

У пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ по шкалам H2FPEF и HFA-PEFF проведен анализ деформации левого предсердия (ДЛП) в фазе резервуара в покое и при физической нагрузке с использованием спекл-трекинговой эхокардиографии. Оценке подвергалась именно деформация ЛП в фазе резервуара, поскольку данный параметр продемонстрировал наиболее сильную ассоциацию с результатом ДСТ. Медиана ДЛП в фазе резервуара в состоянии покоя составило $25,97 \pm 7,41$, исходно 12 (20%) пациентов имели значение ≤ 18 . Значения ДЛП как в покое, так и при нагрузке были достоверно ниже у пациентов с положительным ДСТ ($p < 0,001$), что подтверждает высокую дискриминационную способность этого показателя в диагностике СНсФВ (таблица 17). Клинико-демографическая характеристика 58 пациентов, которым проводилась оценка ДЛП, представлена в таблице 18. Лабораторно-инструментальные и гемодинамические показатели приведены в таблице 19.

Таблица 18 – Клинико-демографические данные пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ, проведением ДСТ и оценкой ДЛП в фазе резервуара (n=58)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	30 (52%) / 28 (48%)
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	61,39 $\pm$ 7,75
ИМТ, кг/м ² , (M $\pm$ SD)	29,67 $\pm$ 5,03
Ожирение ст., n (%)	25 (43%)
Курение, n (%)	28 (48%)
ФВ ЛЖ, % (M $\pm$ SD)	58,29 $\pm$ 5,54
Артериальная гипертензия, n (%)	53 (91%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (5,1%)
Фибрилляция/трепетание предсердий, (n (%))	4 (6,8%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	20 (34,4%)

Примечание - ИМТ - индекс массы тела, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, СНсФВ, сердечная

недостаточность с сохраненной фракцией выброса, данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для количественных признаков или абсолютное число и процент от общего числа пациентов (n (%)) для качественных признаков.

Таблица 19 - Лабораторно-инструментальные и гемодинамические показатели пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ, проведением ДСТ и оценкой ДЛП в фазе резервуара ($n=58$)

Показатель	Значение
САД, мм рт. ст. ($M \pm SD$)	$131,89 \pm 16,73$
ДАД, мм рт. ст. ($M \pm SD$)	$79,73 \pm 9,99$
ЧСС в минуту ($M \pm SD$)	$76,13 \pm 13,75$
NT-proBNP (Ме (IQR))	94,10 (57,75; 209,75)
HbA1c, % ($M \pm SD$)	$7,12 \pm 2,77$
Общий холестерин, ммоль/л (Ме (IQR))	5,27 (4,46; 6,42)
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л (Ме (IQR))	1,6 (1,2; 2,28)
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm SD$)	$3,17 \pm 1,44$
Креатинин крови, мкмоль/л ($M \pm SD$)	$80,26 \pm 19,55$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M \pm SD$)	$77,79 \pm 17,74$
Альбумин/креатинин в моче, мг/г (Ме (IQR))	45,25 (42,88; 67)
Общ. билирубин, мкмоль/л (Ме (IQR))	3,07 (1,78; 4,80)

Примечание - САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, NT-proBNP - N-концевой промозговой натрийуретический пептид, HbA1c - гликированный гемоглобин, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме(IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

В группе с положительным ДСТ (подтвержденный СНсФВ) медиана ДЛП составила 18% (межквартильный интервал 17-18%), в группе с отрицательным ДСТ - 28% (24-31,5%). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Положительный результат диастолического стресс-теста ассоциируется с достоверно более низкими значениями ДЛП в покое в фазе резервуара (Рисунок 18).

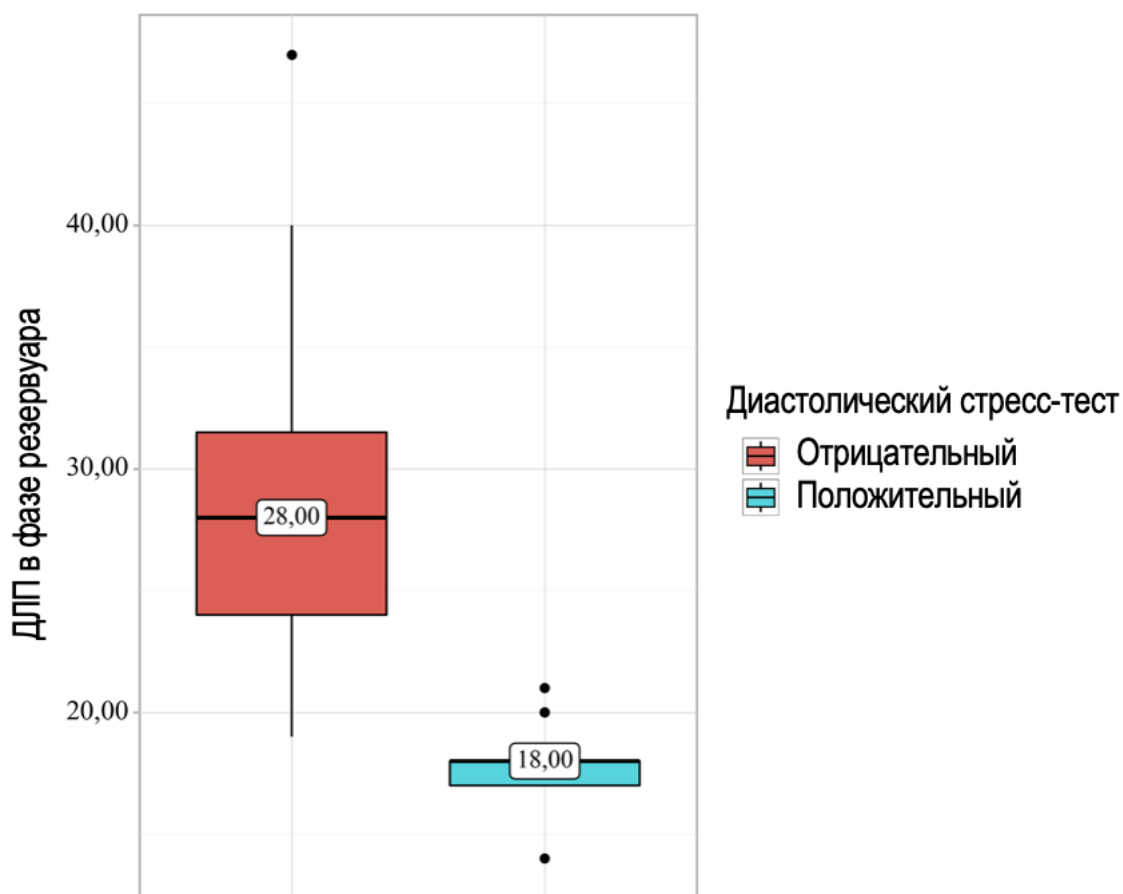


Рисунок 18 – Показатели ДЛП в фазе резервуара в покое в зависимости от результата диастолического стресс-теста

Для оценки прогностической способности ДЛП в фазе резервуара в отношении положительного ДСТ проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,989 (95% ДИ: 0,965–1,000; $p < 0,001$), что свидетельствует об отличной дискриминационной способности показателя (Рисунок 19). Пороговое значение ДЛП в фазе резервуара, определенное по наибольшему индексу Юдена, составило 21%. При значении ДЛП в фазе резервуара $< 21\%$ чувствительность составила 94,1%, специфичность - 95,0% (Рисунок 20).

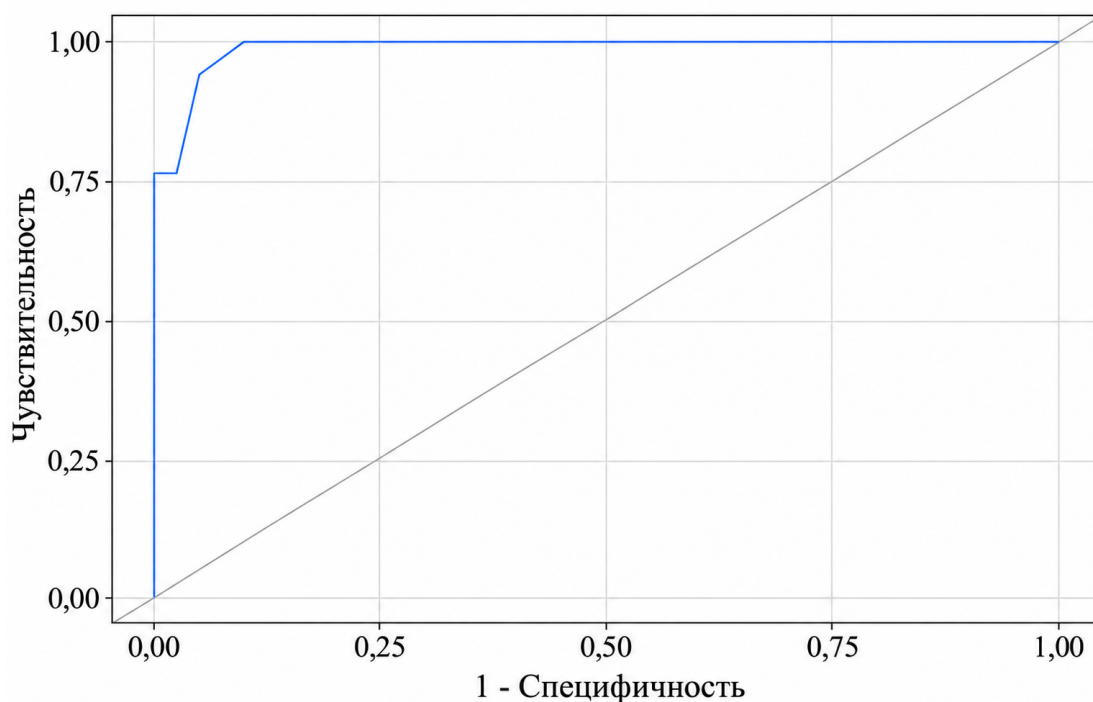


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ДЛП в фазе резервуара в прогнозировании положительного результата ДСТ

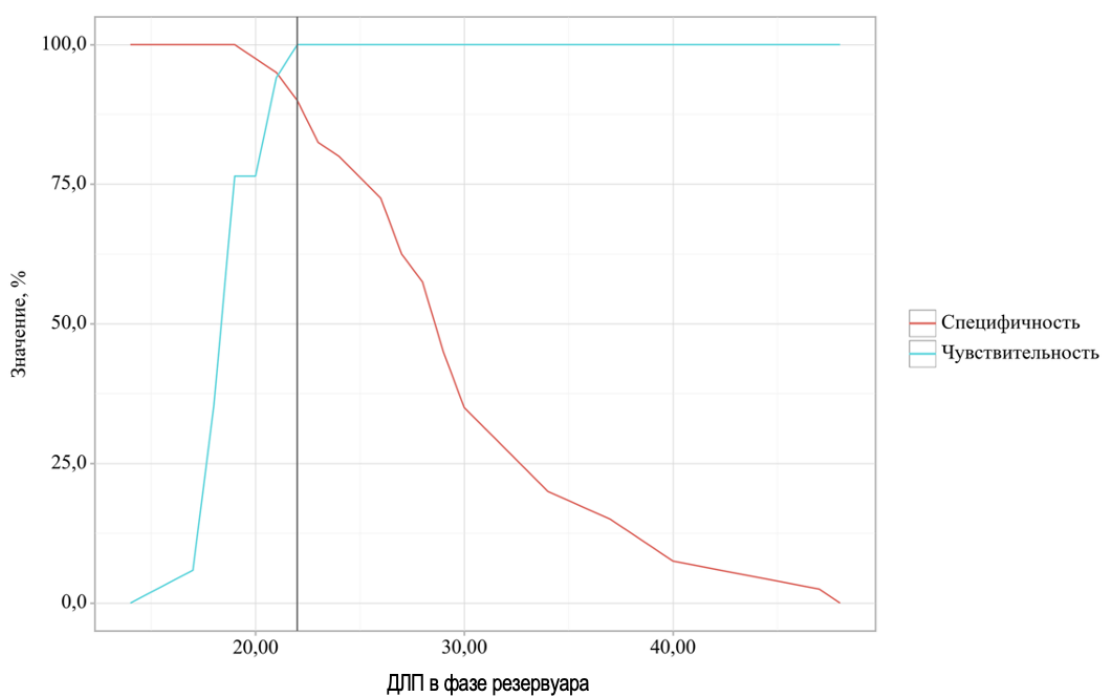


Рисунок 20 – Зависимость чувствительности и специфичности модели от порогового значения ДЛП в фазе резервуара

По результатам корреляционного анализа установлена высокая прямая связь между значениями ДЛП в фазе резервуара в покое и при нагрузке ($r =$

0,792; $p < 0,001$). Регрессионная модель показала, что увеличению ДЛП в фазе резервуара в покое на 1% соответствует прирост ДЛП при нагрузке на 1,107%. Таким образом, пациенты с исходно более низкой деформацией левого предсердия сохраняют низкие показатели и при физической нагрузке.

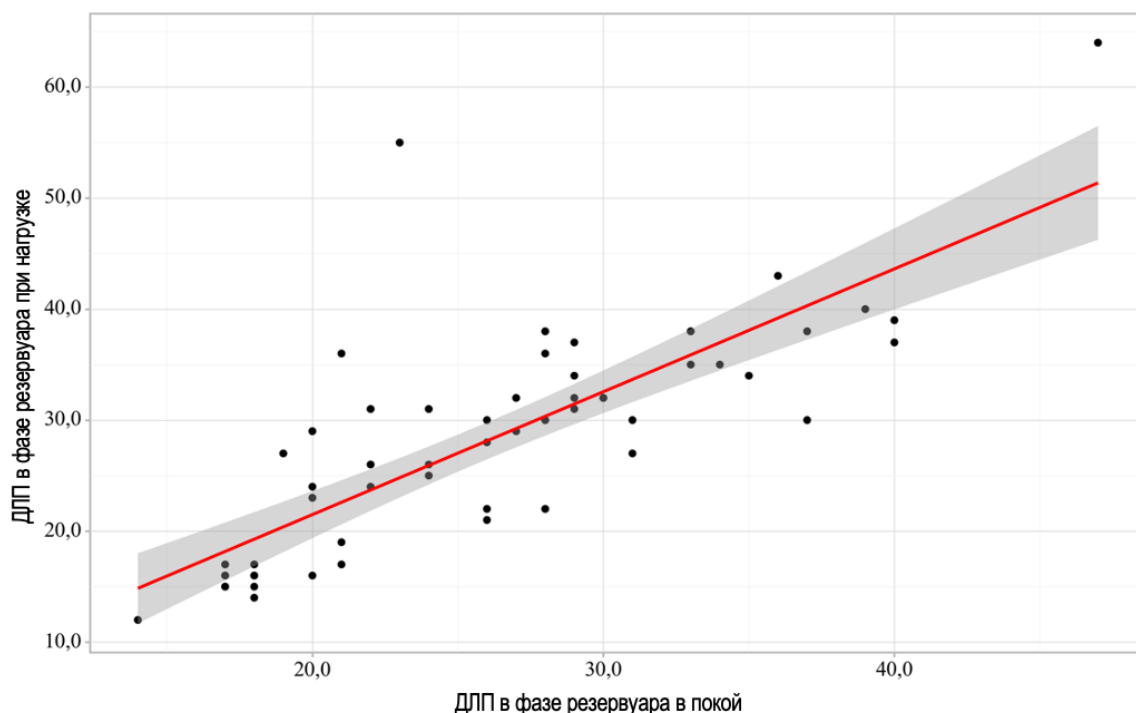


Рисунок 21 – Линейная регрессия, отражающая взаимосвязь ДЛП в фазу резервуара при физической нагрузке и в покое

Диаграмма рассеяния с линией регрессии иллюстрирует выраженную прямую линейную зависимость между изучаемыми показателями. Компактное расположение точек относительно линии регрессии свидетельствует о высокой тесноте корреляционной связи (Рисунок 21).

3.5. Прогностическая ценность шкалы WATCH-DM в отношении верификации СНсФВ по алгоритмам HFA-PEFF и H2FPEF

При сопоставлении категорий риска по шкале WATCH-DM с вероятностью СНсФВ, определенной по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF, установлено, среди пациентов с высоким риском по WATCH-DM (≥ 14 баллов, $n=64$) высокая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF зарегистрирована у 48 (75,0%) пациентов, по шкале H2FPEF - у 46 (71,9%) пациентов. Среди

пациентов с низким риском по WATCH-DM (≤ 10 баллов, $n=36$) низкая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF выявлена у 27 (75,0%), по шкале H2FPEF также у 27 (75,0%) пациентов. Ни у одного пациента с низким риском по WATCH-DM не было зарегистрировано высокой вероятности СНсФВ ни по одной из шкал, что свидетельствует о высокой отрицательной прогностической ценности метода. Распределение пациентов по категориям вероятности СНсФВ согласно каждой из шкал представлено в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Совпадение категорий риска по шкале WATCH-DM с вероятностью СНсФВ по шкале HFA-PEFF ($n=164$)

Категорий риска по шкале WATCH-DM	Низкая вероятность по шкале HFA-PEFF (n, %)	Промежуточная вероятность по шкале HFA-PEFF (n, %)	Высокая вероятность по шкале HFA-PEFF (n, %)
Низкий риск (≤ 10 баллов) ($n=36$)	27 (75,0%)	9 (25,0%)	0 (0%)
Средний риск (11–13 баллов) ($n=64$)	4 (6,25%)	49 (76,56%)	11 (17,19%)
Высокий риск (≥ 14 баллов) ($n=64$)	0 (0%)	16 (25,0%)	48 (75,0%)

Таблица 21 – Совпадение категорий риска по шкале WATCH-DM с вероятностью СНсФВ по шкале H2FPEF ($n=164$)

Категорий риска по шкале WATCH-DM	Низкая вероятность по шкале H2FPEF (n, %)	Промежуточная вероятность по шкале H2FPEF (n, %)	Высокая вероятность по шкале H2FPEF (n, %)
Низкий риск (≤ 10 баллов) ($n=36$)	27 (75%)	9 (25%)	0 (0%)
Средний риск (11–13 баллов) ($n=64$)	0 (0%)	62 (96,9%)	2 (3,1%)
Высокий риск (≥ 14 баллов) ($n=64$)	0 (0%)	18 (28,1%)	46 (71,9%)

Для оценки согласованности между категориями риска по шкале WATCH-DM (низкий, средний, высокий) и категориями вероятности СНсФВ по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF был рассчитан коэффициент каппа (κ). Согласованность с HFA-PEFF оказалась хорошей ($\kappa = 0,62$; $p < 0,001$), с H2FPEF существенной ($\kappa = 0,72$; $p < 0,001$).

Для количественной оценки способности шкалы WATCH-DM предсказывать наличие высокой вероятности СНсФВ был проведен ROC-анализ. В качестве предиктора использовался суммарный балл WATCH-DM, в качестве исхода категория высокая вероятность по каждой из шкал.

При прогнозировании высокой вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF: чувствительность составила 81,4% (48 из 59), специфичность - 84,8% (89 из 105), площадь под ROC-кривой - 0,831 (95% ДИ: 0,76–0,90), что соответствует хорошей дискриминационной способности (Рисунок 22).

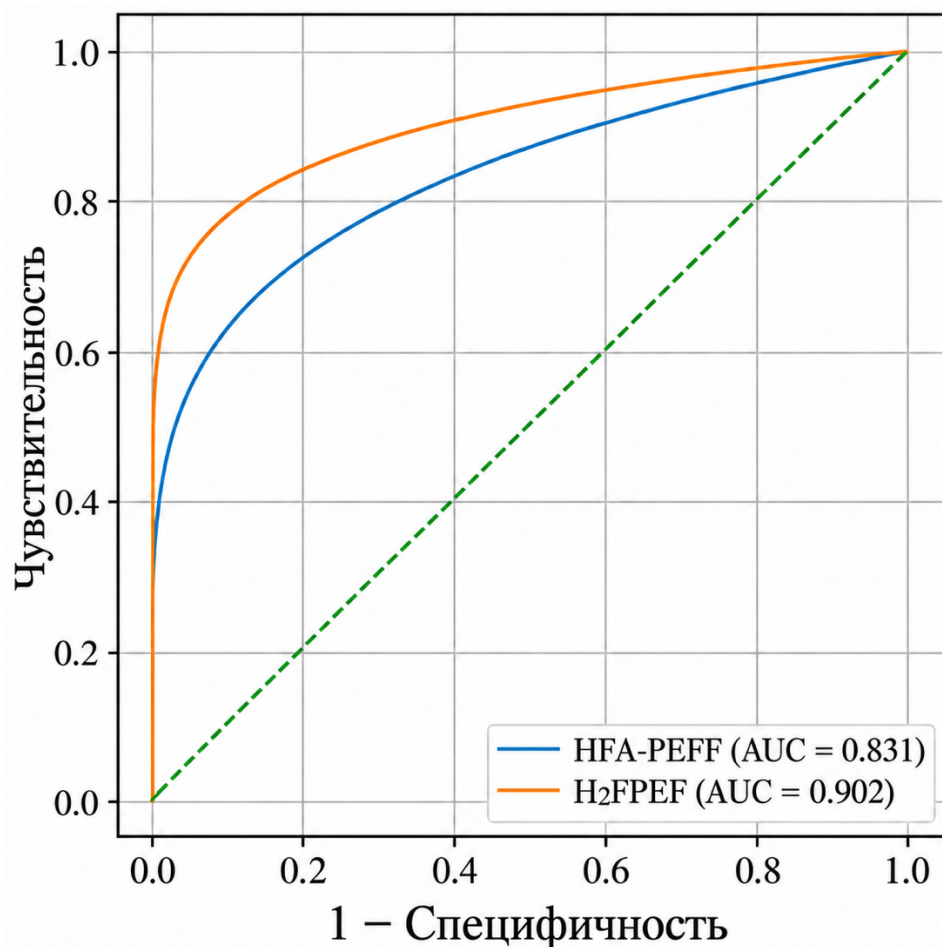


Рисунок 22 – Чувствительность и специфичность шкалы WATCH-DM для диагностики СНсФВ: ROC-кривые алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF

При прогнозировании высокой вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF: чувствительность достигла 95,8% (46 из 48), специфичность - 84,5% (98 из 116), AUC - 0,902 (95% ДИ: 0,85-0,95), что свидетельствует об отличной дискриминационной способности.

Низкий балл (≤ 10) практически исключает наличие верифицированной СНсФВ (отрицательная прогностическая ценность 100%), высокий балл (≥ 14) с высокой вероятностью (до 96% чувствительности) предсказывает подтвержденный диагноз, особенно при использовании шкалы H2FPEF.

3.6. Клинические исходы (повторные госпитализации по поводу МАСЕ и общая смертность) в течение 365 дней наблюдения

В течение 365 дней наблюдения среди 164 пациентов с СД2 типа было зарегистрировано 30 неблагоприятных событий. Из них 5 случаев составила смерть от всех причин, 25 - повторные госпитализации по поводу МАСЕ (Major Adverse Cardiovascular Events), т.е. госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми причинами (декомпенсация СН, острый коронарный синдром, нарушения ритма, ОНМК).

При стратификации пациентов по шкале WATCH-DM частота событий распределилась следующим образом: в группе низкого риска (≤ 10 баллов, $n=36$) - 3 события (8,3%), все госпитализации по МАСЕ, в группе среднего риска (11–13 баллов, $n=64$) - 7 событий (10,9%), все госпитализации по МАСЕ, в группе высокого риска (≥ 14 баллов, $n=64$) - 20 событий (31,3%), из них 5 летальных исходов (смерть от всех причин) и 15 госпитализаций по МАСЕ.

Анализ кривых Каплана-Мейера (Рисунок 23) показал, что кумулятивная выживаемость без неблагоприятных исходов была значительно ниже в группе высокого риска по сравнению с группой низкого риска. Отношение рисков (HR) для комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + госпитализация по МАСЕ) в группе высокого риска составило 8,9 (95% доверительный интервал 2,0–39,0; $p=0,004$). В группе среднего риска увеличение риска не достигло статистической значимости (HR 4,7; 95% ДИ 0,57–7,70; $p=0,11$).

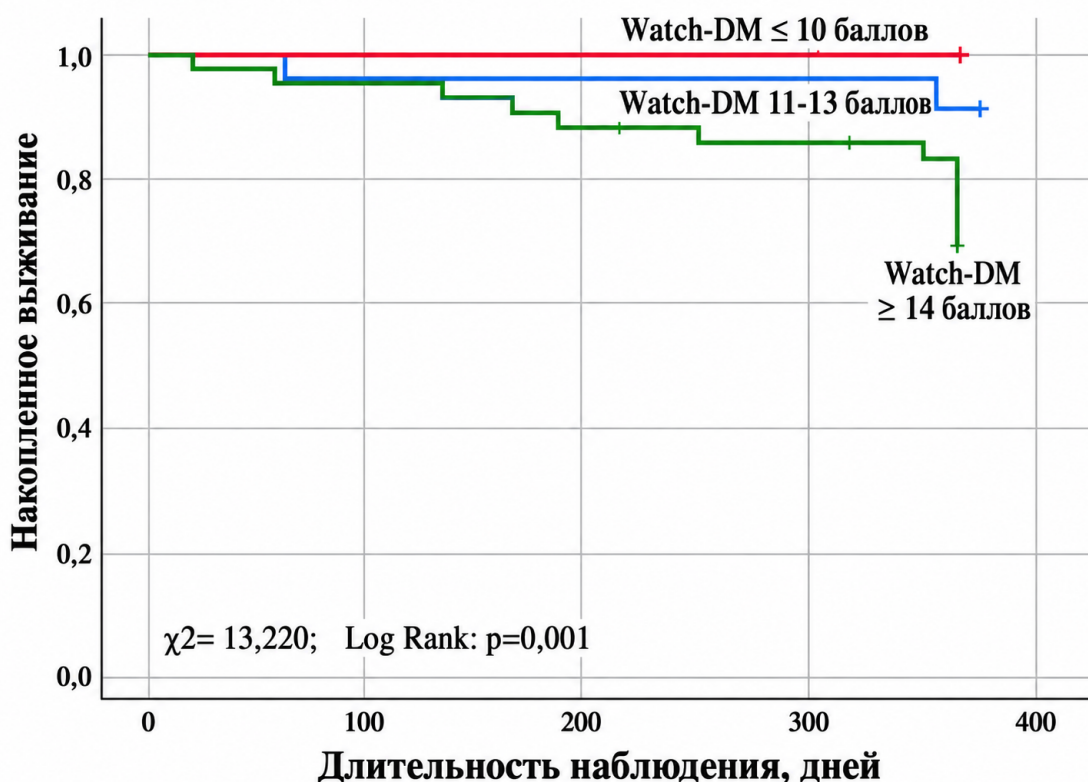


Рисунок 23 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу MACE) у пациентов с СД 2 типа в зависимости от категории риска по шкале WATCH-DM

Таким образом, шкала WATCH-DM позволяет не только стратифицировать риск развития СНсФВ у пациентов с СД2, но и успешно прогнозировать частоту повторных госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и смертность от всех причин в течение года наблюдения. Наиболее высокий риск неблагоприятных исходов отмечен в группе с исходным баллом ≥ 14 .

При стратификации пациентов по шкале H2FPEF распределение неблагоприятных исходов (смерть + повторные госпитализации по MACE) составило: в группе низкой вероятности ($n=27$) 1 событие, в группе промежуточной вероятности ($n=89$) - 9 событий (10,1%), в группе высокой вероятности ($n=48$) - 20 событий (41,7%), из них 5 летальных исходов и 15 госпитализаций по MACE.

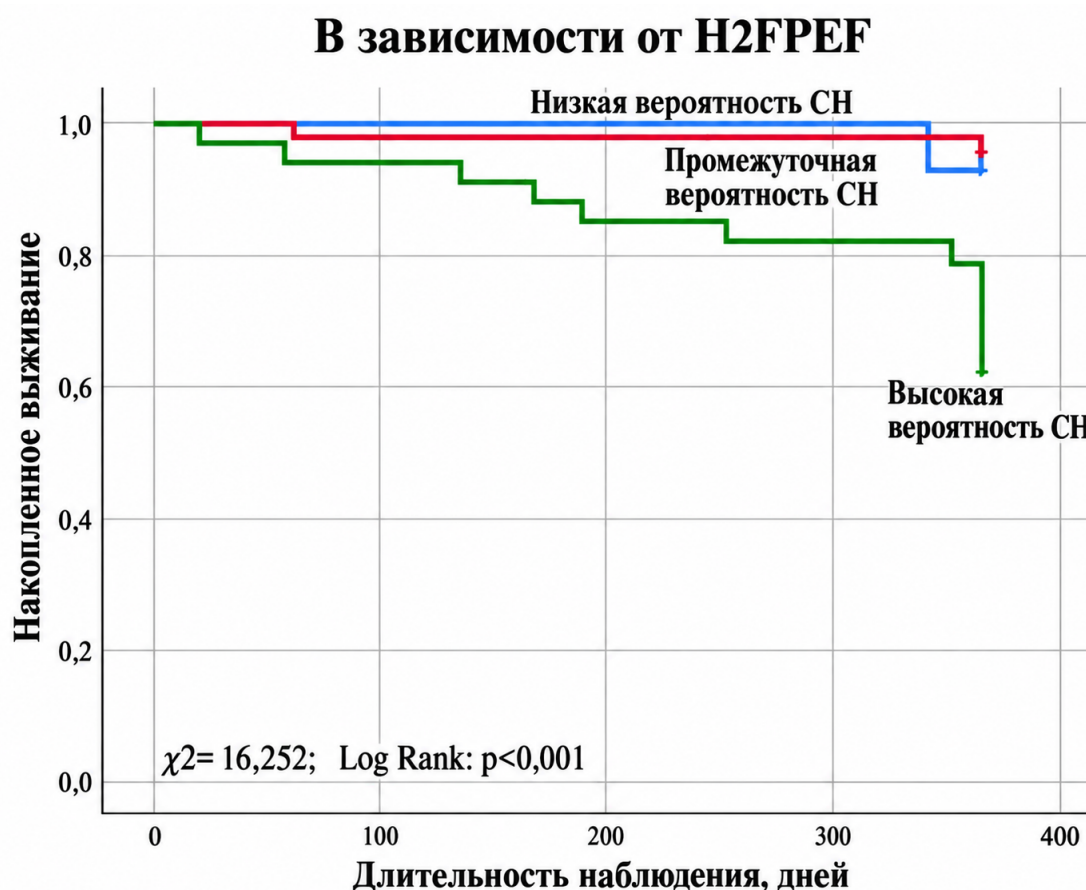


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие кумулятивную выживаемость (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу MACE) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от категории вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF

Кривые Каплана-Мейера (Рисунок 24) демонстрируют статистически значимое различие в кумулятивной выживаемости между группами ($\chi^2 = 16,252$; log-rank $p < 0,001$). Наиболее низкая выживаемость отмечена в группе высокой вероятности.

При стратификации пациентов с СД2 типа по категориям вероятности СНсФВ согласно шкале HFA-PEFF (низкая, промежуточная, высокая) были построены кривые Каплана-Мейера для комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу MACE).

Распределение неблагоприятных исходов составило: в группе низкой вероятности ($n=31$) – 1 событие (3,2%), в группе промежуточной вероятности ($n=74$) – 9 событий (12,2%), в группе высокой вероятности ($n=59$) - 20 событий

(33,9%).

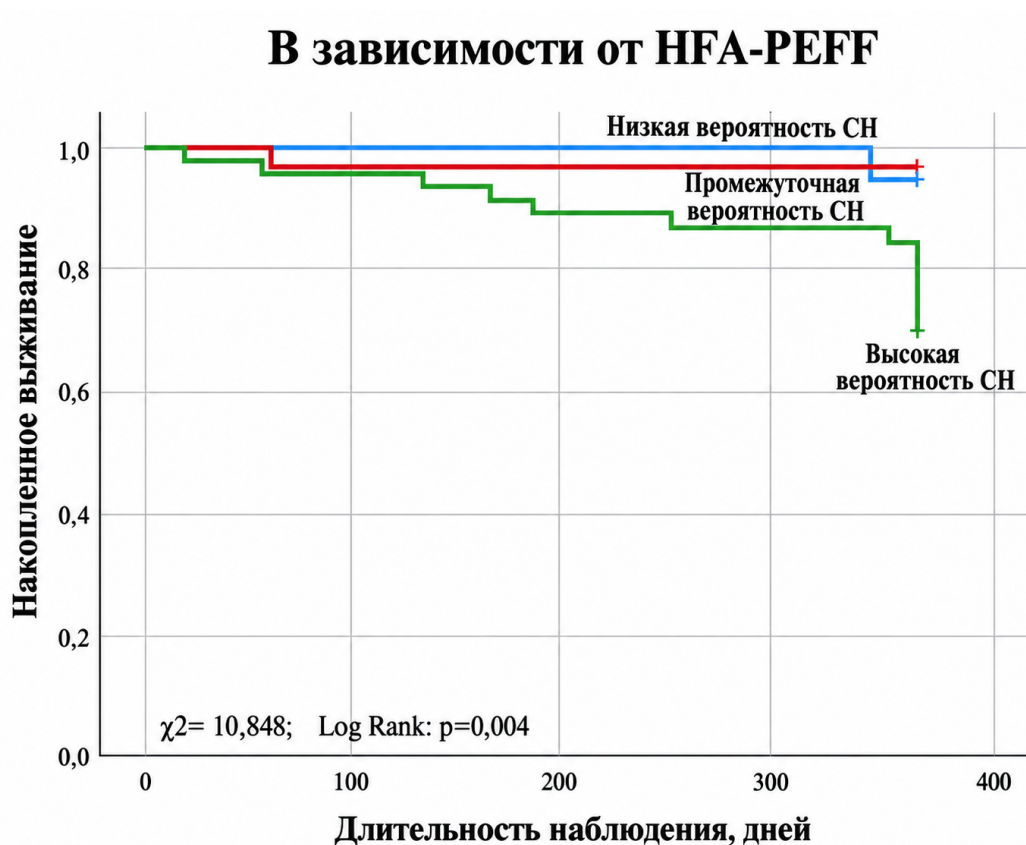


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие кумулятивную выживаемость (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу MACE) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от категории вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF

Кривые Каплана-Мейера (Рисунок 25) демонстрируют статистически значимое различие в кумулятивной выживаемости между группами ($\chi^2 = 10,848$; log-rank $p = 0,004$). Наиболее низкая выживаемость отмечена в группе высокой вероятности.

У 58 пациентов с СД2 типа и промежуточной вероятностью СНсФВ оценивали ДЛП в фазе резервуара. В течение 365 дней наблюдения зарегистрировано 9 неблагоприятных исходов (15% от группы из 58 пациентов): 8 повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (в том числе 5 - по поводу декомпенсации СН, 2 - острого инфаркта миокарда, 1 - впервые выявленной фибрилляции предсердий) и 1 случай сердечно-сосудистой смерти.

Для оценки прогностической значимости ДЛП пациенты были разделены на две группы: с ДЛП $\leq 18\%$ (аномальная) и ДЛП $> 18\%$. Кривые Каплана-Мейера (Рисунок 26) продемонстрировали статистически значимое различие в кумулятивной выживаемости без комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу МАСЕ) между группами (Log Rank = 14,72; $p < 0,001$). У пациентов с ДЛП $\leq 18\%$ вероятность неблагоприятных исходов была значительно выше на протяжении всего периода наблюдения.

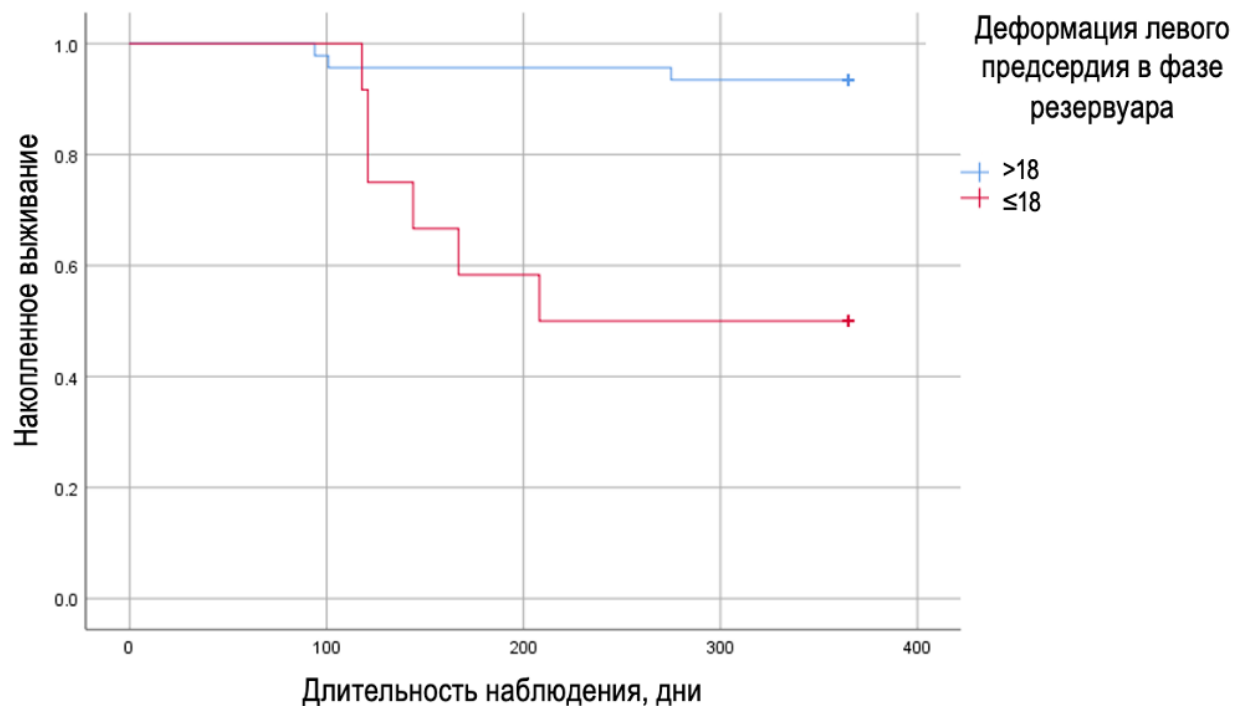


Рисунок 26 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной выживаемости (смерть от всех причин + повторные госпитализации по поводу МАСЕ) у пациентов с СД 2 типа в зависимости от ДЛП в фазе резервуара (ДЛП $\leq 18\%$ vs $> 18\%$).

Таблица 22 – Регрессионный анализ Кокса для клинико-демографических и эхокардиографических параметров в отношении МАСЕ (повторные госпитализации + сердечно-сосудистая смерть) в течение 365 дней наблюдения у пациентов с СД2 и промежуточной вероятности СН

	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
--	----------------------	-----------------------

Показатель	ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
Е/е' в покое	1,22 (1,03-1,82)	0,037	1,62 (1,27-2,44)	0,025
Е/е' на нагрузке	2,22 (1,21-3,50)	0,029	2,11 (1,38-2,82)	0,012
ДЛП в покой	2,14 (1,55-2,97)	0,013	2,07 (1,51-2,89)	0,009
ДЛП на нагрузке	2,07 (1,56-2,99)	<0,001	2,01 (1,135-2,60)	<0,001
NT-proBNP	1,88 (1,32-2,67)	0,006	1,61 (1,12-2,30)	0,010

Регрессионный анализ Кокса (таблица 22) показал, что ДЛП как в покое (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,55–2,97; $p=0,013$), так и на нагрузке (ОР 2,07; 95% ДИ 1,56–2,99; $p<0,001$) является независимым предиктором комбинированной конечной точки. Предикторная значимость ДЛП сохранялась и в многофакторной модели (ОР 2,07 и 2,01, $p<0,01$).

Таким образом, снижение деформации левого предсердия в фазе резервуара $\leq 18\%$ служит значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью СНсФВ.

3.7. Оптимизация медикаментозной терапии после верификации СНсФВ

На момент включения в исследование все 164 пациента с СД2 типа получали сахароснижающую терапию. Анализ исходной медикаментозной терапии показал следующее распределение:

Пероральные сахароснижающие препараты (без инсулина) получали 96 пациентов (58,5%). Инсулинотерапию (в виде монотерапии или в комбинации с пероральными препаратами) получали 68 пациентов (41,5%). Из них в

комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами - 50 пациентов (30,5% от общей когорты, 73,5% от всех пациентов на инсулине), в виде монотерапии - 18 пациентов (11,0% от общей когорты, 26,5% от всех пациентов на инсулине).

Структура назначения отдельных классов сахароснижающих препаратов среди всех 164 пациентов распределилась следующим образом: метформин - 98 пациентов (59,8%), производные сульфонилмочевины - 54 пациента (32,9%), ингибиторы ДПП-4 - 32 пациента (19,5%), агонисты рецепторов ГПП-1 - 8 пациентов (4,8%).

На момент включения в исследование артериальная гипертензия была диагностирована у 162 пациентов (99%). Анализ антигипертензивной терапии показал следующее распределение:

Монотерапию получали 38 пациентов (23,5%). Наиболее часто назначаемыми препаратами в режиме монотерапии были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) - 22 пациента (13,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) - 10 пациентов (6,2%), а также антагонисты кальция и диуретики - 6 пациентов (3,7%).

Двойную антигипертензивную терапию получали 82 пациента (50,6%). Наиболее частыми комбинациями являлись: иАПФ/БРА + диуретики (38 пациентов, 23,5%), иАПФ/БРА + антагонисты кальция (30 пациентов, 18,5%), другие комбинации (14 пациентов, 8,6%).

Тройную и более антигипертензивную терапию получали 42 пациента (25,9%). В данной группе наиболее часто использовались комбинации иАПФ/БРА + антагонисты кальция + диуретики (28 пациентов, 17,3%) и иАПФ/БРА + бета-блокаторы + диуретики (14 пациентов, 8,6%).

На момент включения в исследование 54 пациента (32,9%) уже получали терапию препаратами класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Среди них эмпаглифлозин принимали 34 пациента (63,0%), дапаглифлозин - 20 пациентов (37,0%).

После завершения полного диагностического алгоритма и верификации

СНсФВ у 76 пациентов, всем им была рекомендована инициация или продолжение терапии иНГЛТ-2 с учетом наличия СНсФВ и сопутствующего СД2.

Назначение препарата было осуществлено у 73 из 76 пациентов с впервые верифицированной СНсФВ. Из них 54 пациента уже получали иНГЛТ-2 на этапе скрининга, у 19 пациентов терапия была инициирована впервые после установления диагноза СНсФВ.

Таким образом, у 19 пациентов (11,5% от общей когорты) с впервые верифицированной СНсФВ и отсутствием иНГЛТ-2 на этапе скрининга терапия данным классом была инициирована дополнительно.

У пациентов с верифицированной СНсФВ и признаками застойной сердечной недостаточности была скорректирована диуретическая терапия. Наличие клинических или инструментальных признаков застоя послужило основанием для назначения или увеличения дозы петлевых диуретиков. Таких пациентов оказалось 26 (34,2% от 76). Им были назначены или увеличены дозы фуросемида или торасемида для достижения эволемического состояния.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании впервые на российской популяции проведена комплексная оценка роли современных диагностических алгоритмов (шкалы WATCH-DM, возраст-зависимых порогов NT-proBNP, алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF), диастолического стресс-теста и деформации левого предсердия в фазе резервуара в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Полученные результаты подтверждают, что СД2 является независимым фактором риска развития СН [39; 67; 108], частота недиагностированной СН у пациентов с СД2 старше 60 лет достигает 28% в мире [27] и 27,9% в РФ [4]. В нашей когорте из 164 пациентов с СД2 и одышкой (средний возраст $65,9 \pm 9,6$ лет, 44% мужчин) высокий риск развития СН по шкале WATCH-DM (≥ 14 баллов) выявлен у 39% пациентов. При этом шкала продемонстрировала хорошую согласованность с оценкой сердечного стресса по NT-proBNP (коэффициент каппа 0,66), в группе высокого риска частота сердечного стресса достигла 87%. Полученные данные согласуются с результатами исследования Iwakura и соавт. [58], в котором у 418 госпитализированных пациентов с СД2 и СНсФВ шкала WATCH-DM была независимым предиктором смертности от всех причин (отношение рисков на 1 балл 1,10; 95% ДИ 1,03–1,19), а группы «высокого» (11–13 баллов) и «очень высокого» (≥ 14 баллов) риска демонстрировали достоверно более высокую смертность по сравнению с группой «среднего или низкого» риска (≤ 10 баллов) ($p=0,047$).

Диагностика СНсФВ с использованием алгоритмов HFA-PEFF [97] и H2FPEF [99] выявила существенные различия в распределении пациентов по категориям вероятности. По шкале HFA-PEFF диагноз подтверждён у 36% пациентов, отвергнут у 19%, промежуточная вероятность составила 45%. По шкале H2FPEF подтверждение получено у 29%, отвергнуто у 16%, промежуточная вероятность - у 54%. Согласованность между шкалами была хорошей ($\kappa=0,71$). В ранее опубликованном исследовании Mert и соавт. [80] на

основе турецкого регистра APOLLON (n=819) была показана низкая согласованность между шкалами (коэффициент Кендалла $\tau\text{-}b=0,242$), что отражает сохраняющиеся трудности в диагностике СНсФВ и гетерогенность данного синдрома. В нашем исследовании более высокая согласованность, вероятно, связана с формированием однородной когорты пациентов с СД2 и использованием расширенного диагностического алгоритма, включающего ДСТ и оценку ДЛП. Обе шкалы продемонстрировали прогностическую ценность: стратификация по категориям вероятности ассоциировалась со значимыми различиями в кумулятивной выживаемости (log-rank $p<0,01$ для обеих шкал), с наихудшими исходами в группах высокой вероятности. Важно отметить, что пациенты, отнесённые к категории низкого риска по одной из шкал, не попадали в группу высокого риска по другой шкале, что указывает на высокую специфичность обеих шкал при различении крайних категорий вероятности.

Диастолический стресс-тест, выполненный 58 пациентам с промежуточной вероятностью по обеим шкалам, подтвердил СНсФВ у 17 пациентов (29,3% от числа выполненных ДСТ, 10,4% от общей когорты). Положительный результат ДСТ ассоциировался с достоверно более низкими значениями ДЛП в фазе резервуара как в покое (медиана 18% против 28%, $p<0,001$), так и на нагрузке (16% против 31%, $p<0,001$), более высоким уровнем NT-proBNP (221 против 71 пг/мл, $p<0,001$) и появлением В-линий при нагрузке (медиана 4 против 0, $p<0,004$). В исследовании Kubicius и соавт. [66] показано, что ДСТ позволяет дополнительно выявить СН у пациентов с промежуточной вероятностью, а Гудиева и соавт. [7] продемонстрировали дополнительное выявление СНсФВ у 16,7% пациентов при использовании модифицированного алгоритма HFA-PEFF с пассивным подъёмом ног. В нашем исследовании ДСТ также позволил выявить альтернативные причины одышки: ишемию миокарда (3,4%), обструкцию выносящего тракта левого желудочка (1,7%) и усугубление митральной регургитации (3,4%), что подчёркивает его высокую дифференциально-диагностическую ценность у

пациентов с СД2, согласуясь с данными Карева и соавт. [10].

Особый интерес представляют данные о прогностической ценности деформации левого предсердия. ROC-анализ показал, что ДЛП в фазе резервуара в покое обладает отличной дискриминационной способностью в отношении положительного результата ДСТ (AUC 0,989; 95% ДИ 0,965-1,000; $p < 0,001$). Пороговое значение ДЛП $\leq 21\%$ позволяло предсказать положительный ДСТ с чувствительностью 94,1% и специфичностью 95,0%. При невозможности выполнения ДСТ положительный результат может быть предсказан при снижении ДЛП в фазе резервуара до 21% и менее. Аналогичные данные получены Мазуром и соавт. [12] у пациентов с артериальной гипертензией, где снижение ДЛП в фазе резервуара $< 23\%$ позволяло прогнозировать положительный результат ДСТ с вероятностью 88,9%. В нашем исследовании снижение ДЛП $\leq 18\%$ ассоциировалось с ухудшением GLS, дилатацией левого предсердия, повышением СДЛА, E/e' (покой и нагрузка), NT-proBNP и появлением В-линий при нагрузке ($p < 0,05$ для всех), что подтверждает роль ДЛП как интегрального маркера тяжести СНсФВ [56; 116].

В течение 365 дней наблюдения неблагоприятные исходы (повторные госпитализации по поводу MACE и общая смертность) зарегистрированы у 30 (18%) пациентов. Развитие исходов ассоциировалось с высоким риском по WATCH-DM (≥ 14 баллов), высокой вероятностью СНсФВ по HFA-PEFF и H2FPEF, положительным результатом ДСТ и снижением ДЛП $\leq 18\%$ ($p < 0,05$ для всех факторов). Регрессионный анализ Кокса подтвердил, что ДЛП как в покое (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,55–2,97; $p = 0,013$), так и на нагрузке (ОР 2,07; 95% ДИ 1,56–2,99; $p < 0,001$) является независимым предиктором комбинированной конечной точки. Полученные данные согласуются с результатами нашего ранее опубликованного исследования [53], в котором снижение ДЛП $\leq 18\%$ у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СНсФВ было значимым предиктором неблагоприятных событий в течение года наблюдения (Log Rank 14,72, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что комплексный подход, включающий стратификацию риска по шкале WATCH-DM и NT-proBNP, диагностику по алгоритмам HFA-PEFF [97] и H2FPEF [99] с последующей верификацией с помощью ДСТ и оценкой ДЛП, позволяет эффективно выявлять СНсФВ у пациентов с СД2 и прогнозировать неблагоприятные исходы. Предложенный диагностический алгоритм может быть рекомендован для широкого внедрения в клиническую практику, особенно у пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ, у которых традиционные методы диагностики недостаточно информативны.

В крупном исследовании Ostrominski J.W. с соавторами, основанном на объединенном анализе данных пяти международных рандомизированных клинических исследований (CHARM-Preserved, I-Preserve, TOPCAT-Americas, PARAGON-HF и DELIVER) с общим числом участников 15 318, проведена комплексная оценка диагностических алгоритмов HFpEF-ABA, H2FPEF и HFA-PEFF у пациентов с верифицированной СНсФВ [74]. В подгруппе пациентов с доступными эхокардиографическими данными ($n=1\ 300$) выявлена статистически значимая связь показателей H2FPEF (HR на 1 балл 1,06; 95% ДИ 1,00–1,11) и HFA-PEFF (HR на 1 балл 1,10; 95% ДИ 1,03–1,19) с неблагоприятными исходами, однако все модели продемонстрировали крайне низкую дискриминационную способность (С-статистика $<0,53$) [92]. Авторы приходят к заключению, что, несмотря на ассоциацию диагностических шкал с риском неблагоприятных событий, их полезность для стратификации риска у пациентов с уже установленной СНсФВ является ограниченной [92].

Полученные нами результаты согласуются с данными Ostrominski и соавт.: в нашем исследовании обе шкалы HFA-PEFF и H2FPEF также продемонстрировали прогностическую ценность (группы высокой вероятности имели наихудшие исходы, log-rank $p<0,01$). Однако важно подчеркнуть, что согласованность между шкалами в нашем исследовании была хорошей ($\kappa=0,71$), что, вероятно, связано с формированием однородной когорты пациентов с СД2 и использованием расширенного диагностического

алгоритма, включающего диастолический стресс-тест и оценку деформации левого предсердия. Тем не менее, как и в исследовании Ostrominski, мы наблюдали, что значительная часть пациентов с промежуточной вероятностью по шкалам требовала дополнительного нагрузочного тестирования для окончательной верификации диагноза, что отражает ограниченную способность самих шкал к окончательному исключению или подтверждению СНсФВ.

В пилотном исследовании STRONG-DM (Screening and Treatment Using a Risk-Based Approach with NT-proBNP Guidance in Diabetes Mellitus) Subramanian V. с соавторами оценили эффективность виртуальной стратегии профилактики сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без установленного диагноза сердечной недостаточности [120]. В исследование было включено 545 пациентов (средний возраст 64,5 года, 62,4% женщин), наблюдавшихся у врачей первичного звена. Вмешательство включало обучение врачей, рекомендации в электронной медицинской карте по скринингу NT-proBNP и виртуальные консультации для пациентов с высоким риском развития СН на основе шкалы WATCH-DM (≥ 12 баллов) или уровня NT-proBNP (≥ 125 пг/мл) [120].

Ключевым результатом, имеющим непосредственное отношение к нашему исследованию, явилось то, что скрининг NT-proBNP позволил выявить дополнительно 16,7% пациентов высокого риска развития СН, которые были отнесены к группе низкого риска на основе только шкалы WATCH-DM [25]. Это подтверждает наш подход к двухэтапной стратификации, где шкала WATCH-DM и оценка сердечного стресса по NT-proBNP являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими методами. В нашей когорте из 164 пациентов с СД2 мы также наблюдали, что комбинированное использование WATCH-DM и NT-proBNP позволило выявить пациентов высокого риска (каппа=0,66), при этом в группе высокого риска по WATCH-DM частота сердечного стресса достигала 87%.

Кроме того, в исследовании STRONG-DM показано, что применение стратегии скрининга и виртуальных консультаций привело к значительному увеличению назначений кардиопротективной терапии: частота новых назначений ингибиторов ИГЛТ-2 составила 20,3% в группе вмешательства против 5,8% в контрольной группе ($p < 0,001$), а финерина — 4,1% против 0,2% ($p < 0,001$) [25]. Полученные данные подчеркивают клиническую значимость предложенного нами двухэтапного диагностического алгоритма (WATCH-DM $\rightarrow$ NT-proBNP $\rightarrow$ ДСТ и ДЛП), который не только позволяет верифицировать СНсФВ у пациентов с СД2, но и создает основу для своевременной инициации патогенетической терапии [120].

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают и развивают современные представления о ключевой роли эхокардиографии в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Как подчеркивается в обзоре Lee S.H. и Park J.H., эхокардиография является основным неинвазивным инструментом для оценки структурных и функциональных изменений сердца у этой категории больных, позволяя выявлять ранние (субклинические) стадии диастолической дисфункции, которая часто предшествует манифестной СНсФВ [69]. Это положение напрямую обосновывает дизайн нашего исследования, в котором комплексная эхокардиография, включающая оценку деформации левого предсердия и диастолический стресс-тест, была использована для верификации СНсФВ у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью заболевания.

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что у пациентов с высоким риском по шкале WATCH-DM (≥ 14 баллов) наблюдались достоверно более низкие показатели ДЛП в фазе резервуара (18% против 28%, $p < 0,001$), более высокий уровень NT-proBNP и более выраженные структурные изменения сердца. Эти данные согласуются с выводами Lee S.H. и Park J.H., эхокардиографические параметры, особенно при нагрузке, позволяют объективизировать диастолическую дисфункцию, которая может оставаться

незамеченной при стандартном обследовании в покое [69]. Такой подход критически важен, поскольку, как показали авторы обзора, нагрузочные пробы (включая диастолический стресс-тест) имеют решающее значение для обнаружения скрытых нарушений у пациентов с СД2, что и было подтверждено в нашем исследовании положительный результат ДСТ был зарегистрирован у 17 пациентов (10,4% от общей когорты) с промежуточной вероятностью СНсФВ.

Наши данные о высокой частоте диастолической дисфункции и снижении резервуарной деформации левого предсердия у пациентов с СД2 согласуются с современными представлениями о метаболических нарушениях в миокарде, описанными в обзоре Mann С. и соавт. Авторы подчеркивают, что нарушение использования глюкозы и липотоксичность, индуцированная инсулинорезистентностью, являются ключевыми факторами, приводящими к миокардиальной ригидности и снижению податливости левого желудочка, что обуславливает наблюдаемое нами снижение ДЛП и повышение E/e' у пациентов с высокой вероятностью СНсФВ [74].

Патофизиологические механизмы, описанные Mann С. и соавт., приводят к структурно-функциональным изменениям миокарда, которые могут быть объективизированы с помощью современных эхокардиографических методов [74]. В частности, одним из наиболее ранних и чувствительных маркеров диастолической дисфункции и повышенного давления наполнения левого желудочка, особенно у пациентов с СД2, является снижение резервуарной деформации левого предсердия (ДЛП) [13]. В нашей работе мы подтвердили высокую диагностическую ценность этого показателя: площадь под ROC-кривой для ДЛП в прогнозировании положительного результата диастолического стресс-теста составила 0,989 (95% ДИ 0,965–1,000; $p < 0,001$), что свидетельствует об отличной дискриминационной способности. Пороговое значение ДЛП $\leq 21\%$ позволяло предсказать положительный ДСТ с чувствительностью 94,1% и специфичностью 95,0%.

Эти результаты согласуются с данными других исследователей. Так,

Benchet L.C. и соавт. в кросс-секционном исследовании показали, что у пациентов с СД2 значения ДЛП в фазу резервуара и кондуита были значительно ниже, чем в контрольной группе, оба параметра являлись независимыми предикторами наличия диабета [25]. ROC-анализ в их работе продемонстрировал хорошую дискриминационную способность этих показателей (AUC: LAscd = 0,78; LAsr = 0,73) [25]. В долгосрочном исследовании Özderya A. и соавт., включившем 121 пациента с диабетом и гипертонией (наблюдение в среднем 10 лет), параметры деформации левого предсердия были достоверно хуже в группе умерших пациентов, а в многофакторном анализе именно конduitная деформация оказалась независимым предиктором смертности ($p=0,043$) [112].

В масштабном ретроспективном когортном исследовании, охватившем более 3,1 млн пациентов из 28 медицинских систем США (данные за 2022–2023 гг.), было показано, что частота назначений иНГЛТ-2 среди пациентов с прямыми показаниями (класс рекомендаций IA) не превышала 11,9%, а ни в одной из медицинских систем не удалось достичь порога в 25% назначений [115]. Что согласуется с нашими данными.

Проведенная нами коррекция терапии с назначением иНГЛТ-2 у 19 пациентов (11,5% от общей когорты, у которых препарат отсутствовал на скрининге) имеет важное клиническое значение. Согласно данным масштабного систематического обзора и мета-анализа, иНГЛТ-2 у пациентов с СНсФВ обеспечивают снижение риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) на 27%, при этом эффект сопоставим как у пациентов с СД2, так и без него [82]. Эти результаты согласуются с данными реальной клинической практики из исследования REFINE-HFrEF (общенациональная когорта ветеранов США), где применение иНГЛТ-2 ассоциировалось с более низкой смертностью в популяции пациентов с тяжелой СНсФВ, демонстрируя тем самым эффективность препаратов даже в группах высокого риска, которые часто исключаются из рандомизированных клинических исследований [111].

В исследовании, основанном на данных французского национального регистра REMOTE-HF с использованием системы удаленного мониторинга, было показано, что, несмотря на значительный прогресс в назначении иНГЛТ-2 у пациентов со сниженной фракцией выброса (до 57%), у пациентов с СНсФВ частота назначений не превышала 38% [84].

В исследовании Suliman и соавт., проведенном в немецкой университетской клинике, общая частота назначений иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и прямыми показаниями (сердечно-сосудистые заболевания, СН или ХБП) составила 27,3% [121]. При этом факторами, ассоциированными с более низкой вероятностью назначения, являлись пожилой возраст, женский пол и наличие множественных коморбидностей.

Важно подчеркнуть, что полученные в нашем исследовании данные о динамике назначений иНГЛТ-2 согласуются с общероссийскими тенденциями. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, доля иНГЛТ-2 в структуре сахароснижающей терапии в России по состоянию на 2025 год достигла 21,5% [9], что соответствует результатам нашего исследования. Частота назначений иНГЛТ-2 за последние 10 лет выросла в 24,4 раза (с 0,8% до 19,5%) [9]. Современный консенсус экспертов подчеркивает, что применение иНГЛТ-2 при СД2 дает дополнительные возможности по предупреждению фатальных и нефатальных осложнений у больных с СД2 и ассоциированными с ним заболеваниями [2].

Эффективность иНГЛТ-2 в реальной клинической практике подтверждается результатами российского исследования CARDIA-MOS, которое продемонстрировало значительное снижение общей смертности на фоне терапии дапаглифлозином, в исследовании было показано, что применение дапаглифлозина ассоциируется с увеличением продолжительности жизни: для пациентов в возрасте 60 лет добавлено 3,7 года жизни, для пациентов в возрасте 75 лет - 1,4 года [3; 22].

Проведённая после верификации СНсФВ коррекция терапии подтвердила клиническую значимость диагностики: иНГЛТ-2 были

дополнительно назначены 19 пациентам (11,5% общей когорты), петлевые диуретики — 26 пациентам с застойными явлениями (34,2% от числа пациентов с СНсФВ). Полученные данные согласуются с результатами EMPEROR-Preserved и DELIVER [21, 57], а также с общероссийскими тенденциями увеличения частоты назначения иНГЛТ-2 [22]. Таким образом, своевременная диагностика СНсФВ у пациентов с СД2 является необходимым условием для ранней инициации патогенетической терапии, способной улучшить прогноз.

Выводы

1. Установлено, что высокая вероятность сердечного стресса с использованием возраст-зависимых порогов NT-proBNP отмечалась у 46% пациентов, пограничные значения (серая зона) - у 29%, у 25% сердечный был стресс маловероятен.

Высокий балл риска развития СН по шкале WATCH-DM (≥ 14) ассоциируется с высокой вероятностью СНсФВ (75% по HFA-PEFF и 72% по H2FPEF), низкий балл (≤ 10) практически исключает СНсФВ. Выявлено прогностическое значение шкалы WATCH-DM в отношении неблагоприятных СС исходов (повторных госпитализаций по причине ССЗ и общей смертности) в течение года наблюдения.

2. СНсФВ подтверждена у 36% и 29% пациентов по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF, промежуточная вероятность СН – у 45% и 54%, отвергнут - у 19% и 16%, соответственно. Наиболее неблагоприятные исходы (повторные госпитализации по причине ССЗ, общая смертность) наблюдались в группах высокой вероятности СН по обеим шкалам.

3. По результатам диастолического стресс-теста частота подтверждения СНсФВ среди пациентов с промежуточной вероятностью СН составила 29,3%. Выявлены альтернативные причины одышки: нарушения локальной сократимости (3,4%), обструкция выносящего тракта ЛЖ (1,7%) и усугубление митральной недостаточности (3,4%), что подчёркивает дифференциально-диагностическую ценность данного теста.

4. ДЛП в фазе резервуара $\leq 21\%$ в покое ассоциируется с высоким уровнем NTproBNP, $E/e' \geq 15$ и появлением В-линий на нагрузке. ДЛП в фазе резервуара $\leq 18\%$ на нагрузке явилась предиктором неблагоприятных СС событий в течение года.

Практические рекомендации

1. Для первичной стратификации риска СНсФВ у пациентов с СД2 и одышкой рекомендуется использовать шкалу WATCH-DM и возраст-зависимые пороги NT-proBNP. Пациенты с WATCH-DM ≥ 14 или уровнем NT-proBNP $\geq 75/150/300$ пг/мл (в зависимости от возраста) составляют группу высокого риска, требующую углублённого обследования для верификации СНсФВ.
2. При промежуточной вероятности СНсФВ по шкалам HFA-PEFF/H2FPEF у пациентов с СД2 рекомендуется проведение диастолического стресс-теста (ДСТ) для верификации диагноза и выявления альтернативных причин одышки (ишемия миокарда, обструкция выносящего тракта ЛЖ, усугубление митральной регургитации).
3. При невозможности выполнения ДСТ для неинвазивной диагностики СНсФВ может быть использована деформация левого предсердия в фазе резервуара в покое. Снижение ДЛП $\leq 21\%$ предсказывает положительный результат ДСТ с высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (95,0%).
4. Для выделения пациентов с СД2 крайне высокого риска неблагоприятных исходов (повторные госпитализации по ССЗ, общая смертность) в течение года необходимо оценивать комплекс факторов: высокий балл WATCH-DM (≥ 14), высокую вероятность СНсФВ по HFA-PEFF/H2FPEF, положительный ДСТ и снижение ДЛП. Такие пациенты требуют более частого динамического контроля.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	скорости раннего диастолического
АД – артериальное давление	смещения фиброзного кольца
А/К – альбумин-креатининовое	митрального клапана
отношение	е' – скорость раннего
АЛТ – аланинаминотрансфераза	диастолического смещения
АМКР – антагонисты	фиброзного кольца митрального
минералокортикоидных рецепторов	клапана
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ЕОК – Европейское общество
БА – бронхиальная астма	кардиологов (ESC)
БРА – блокаторы рецепторов	ИБС – ишемическая болезнь сердца
ангиотензина II	ИМ – инфаркт миокарда
В-линии – вертикальные артефакты	ИММЛЖ – индекс массы миокарда
при УЗИ лёгких	левого желудочка
ВЭМ – велоэргометрия	ИМТ – индекс массы тела
ГЛЖ – гипертрофия левого	иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-
желудочка	глюкозного котранспортера 2 типа
ГЛС – глобальная продольная	ИОЛП – индексированный объем
деформация (Global Longitudinal	левого предсердия
Strain)	иАПФ – ингибиторы ангиотензин-
ДАД – диастолическое	превращающего фермента
артериальное давление	КДО – конечно-диастолический
ДД – диастолическая дисфункция	объем
ДЗЛА – давление заклинивания	КДР – конечно-диастолический
легочной артерии	размер
ДЛП – деформация левого	КСО – конечно-систолический
предсердия	объем
ДСТ – диастолический стресс-тест	КСР – конечно-систолический
Е/е' – отношение скорости раннего	размер
диастолического наполнения к	ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие	СНнФВ – сердечная
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	недостаточность со сниженной фракцией выброса
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	СНсФВ – сердечная
МЖП – межжелудочковая перегородка	недостаточность с сохраненной фракцией выброса
НПВ – нижняя полая вена	ТГ – триглицериды
НУП – натрийуретические пептиды	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ОЛП – объем левого предсердия	ТР – трикуспидальная регургитация
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка	ФП – фибрилляция предсердий
ОХС – общий холестерин	ХБП – хроническая болезнь почек
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ПП – правое предсердие	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ППТ – площадь поверхности тела	ЧСС – частота сердечных сокращений
РКО – Российское кардиологическое общество	ЭКГ – электрокардиография
САД – систолическое артериальное давление	ЭхоКГ – эхокардиография
СД – сахарный диабет	AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve)
СД2 – сахарный диабет 2 типа	BNP – мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide)
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging
СН – сердечная недостаточность	

GLS – глобальная продольная деформация (Global Longitudinal Strain)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HFA – Heart Failure Association

HFA-PEFF – диагностический алгоритм Ассоциации сердечной недостаточности ESC

H2FPEF – шкала оценки вероятности СНсФВ

IQR – межквартильный размах (Interquartile Range)

LASr – деформация левого предсердия в фазу резервуара

MACE – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (Major Adverse Cardiovascular Events)

NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид

WATCH-DM – шкала оценки риска развития СН у пациентов с СД

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алёхин М.Н. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Алёхин М.Н., Калинин А.О. // Медицинский алфавит. – 2020. – № 32. – С. 24–29.
2. Аметов А.С. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов: место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Аметов А.С., Салухов В.В., Баранова Е.И., Бакулина Н.В., Тыренко В.В., Лискер А.В. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 63–73.
3. Анциферов М.Б. Влияние дапаглифлозина на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рутинной клинической практике / Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Табакаев Н.А. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 328–333.
4. Анциферов М.Б. Оценка распространенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО) / Анциферов М.Б., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю. // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 4–14.
5. Борисов А.А. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению / Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 6–15.
6. Галявич А.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.
7. Гудиева Х.М. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Гудиева Х.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 47–50.
8. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123.

9. Дедов И.И. Клинико-эпидемиологический анализ показателей сахарного диабета в Российской Федерации, статус 01.01.2026 г. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Железнякова А.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Корчуганова Е.А., Исаков М.А., Серков А.А. // Сахарный диабет. – 2026. – Т. 29, № 2. – С. 104–136.
10. Карев Е.А. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии / Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербилло С.Л., Прокудина М.Н. // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 62–68.
11. Кобалава Ж.Д. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом / Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4. – С. 76–87.
12. Мазур Е.С. Стрейн левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией / Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О. // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 9. – С. 9–17.
13. Мазур Е.С. Увеличение объема левого предсердия при физической нагрузке ассоциируется с положительным результатом диастолического стресс-теста / Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О., Алексеев Д.В. // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 11–17.
14. Мареев Ю.В. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF / Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 12S. – С. 37–45.
15. Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Мрикаев Д.В. // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 145–158.
16. Овчинников А.Г. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов / Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н. [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 48–63.
17. Павлюкова Е.Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики / Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 4147.

18. Солдатов А.М. Роль эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Солдатов А.М., Широков Н.Е., Ярославская Е.И. // Медицинская визуализация. – 2024. – Т. 28, № 2. – С. 10–21.
19. Шупенина Е.Ю. Возможности кардиопульмонального тестирования и диастолического стресс-теста в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией и ожирением / Шупенина Е.Ю., Сафарова Г.А., Васюк Ю.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 8. – С. 4296.
20. Alsuwayh A.F. Potential of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Narrative Review / Alsuwayh A.F., et al. // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No. 11. – Article e73906.
21. Anker S.D. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / Anker S.D., et al. // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, No. 16. – P. 1451–1461.
22. Antsiferov M.B. Influence of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin) on the indicators of total mortality in patients with type 2 diabetes (CARDIA-MOS study, Moscow) / Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Lobanova O.V., Mudrikova I.G., Gusenbekova D.G. // Diabetes Mellitus. – 2022. – Vol. 25, No. 5.
23. Balagopalan J.P. Concurrent diabetes and heart failure: revisiting epidemiological and clinicopathological interplay / Balagopalan J.P., Bansal S., Bhattacharyya A., Zargar A.H., Dani S., Taraphder A., Almeida A., Deka N., Jain S., Swami O.C. // Diabetology International. – 2025. – Vol. 17, No. 1. – P. 12.
24. Bayes-Genis A. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC / Bayes-Genis A., et al. // European Journal of Heart Failure. – 2023. – Vol. 25, No. 11. – P. 1891–1898.
25. Benchea L.C. Impaired Left Atrial Strain as an Early Marker of Cardiac Involvement in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study / Benchea L.C., Anghel L., Dubei N., Zangfirescu R.L., Bîrgoan G.S., Sascău R.A., Stătescu C. // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2025. – Vol. 12, No. 9. – P. 369.
26. Bertoni A.G. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly with Diabetes / Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W., Bonds D.E.,

- Burke G.L., Goff D.C. Jr. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, No. 3. – P. 699–703.
27. Boonman-de Winter L.J. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J., Landman M.J., Liem A.H., Rutten G.E., Hoes A.W. // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, No. 8. – P. 2154–2162.
 28. Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment / Borlaug B.A., Paulus W.J. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, No. 6. – P. 670–679.
 29. Bouthoorn S. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure with reduced ejection fraction in men and women with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Bouthoorn S., Gohar A., Valstar G., et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17, No. 1. – P. 58. doi: 10.1186/s12933-018-0690-3.
 30. Bouthoorn S. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Bouthoorn S., Valstar G.B., Gohar A., et al. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2018. – Vol. 15, No. 6. – P. 477–493. doi: 10.1177/1479164118787415.
 31. Brennan A.C. Exercise echocardiography is not needed for a diagnosis of HFpEF / Brennan A.C., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2026. – (in press).
 32. Burgess M.I. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.
 33. Cameli M. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes / Cameli M., Lisi M., Focardi M., et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110, No. 2. – P. 264–269.
 34. Cameli M. Correlation of left atrial strain and doppler measurements with invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction / Cameli M., Sparla S., Losito M., et al. // *Echocardiography*. – 2016. – Vol. 33, No. 3. – P. 398–405.
 35. Cannata A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Cannata A., McDonagh T.A. // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392, No. 2. – P. 173–184.
 36. Cavender M.A. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the

- Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / Cavender M.A., et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, No. 10. – P. 923–931.
37. Delalat S. Dysregulated inflammation, oxidative stress, and protein quality control in diabetic HFpEF: unraveling mechanisms and therapeutic targets / Delalat S., et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24, No. 1. – P. 211.
 38. Dunlay S.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, No. 10. – P. 591–602.
 39. Dunlay S.M. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America / Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, No. 7. – P. e294–e324.
 40. Estes-Schmalzl K.J. Discordance Between H2FPEF Score and HFA-PEFF Diagnostic Score in HFpEF: A Systematic Review and SDoH Integration / Estes-Schmalzl K.J., Wolden M., Lefebvre K.M. // *Journal of Clinical Practice and Research*. – 2025. – Vol. 47, No. 5. – P. 462–471.
 41. Fan L. Optimal management of blood glucose, blood pressure and atrial fibrillation to reduce the risk of heart failure with preserved ejection fraction / Fan L., Pan J.A., Lin H., Wang C.Q., Zhang J.F., Gu J. // *Internal Medicine Journal*. – 2022. – Vol. 52, No. 2. – P. 301–309.
 42. Franssen C. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Franssen C., et al. // *JACC: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4, No. 4. – P. 312–324.
 43. From A.M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study / From A.M., Scott C.G., Chen H.H. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 300–305.
 44. Gerstein H.C. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
 45. Grapsa J. Diastolic dysfunction: a comparison of 2025 ASE, 2024 BSE and 2022 EACVI guidelines / Grapsa J., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2025. – Vol. 26, No. 11. – P. 1725–1727.
 46. Gu J. Association of hemoglobin A1c variability and the incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension / Gu J., Fan Y.Q., Zhang J.F., Wang C.Q. // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 59, No. 2. – P. 91–97.

47. Ha J.-W. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography / Ha J.-W., Oh J.K., Pellikka P.A., Ommen S.R., Stussy V.L., Bailey K.R., et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – Vol. 18. – P. 63–68.
48. Ha J.-W. Diastolic stress test: Invasive and noninvasive testing / Ha J.-W., Andersen O.S., Smiseth O.A. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – P. 272–282.
49. Harada T. Echocardiographic Diastolic Function Grading in HFpEF: Testing the Updated 2025 ASE Criteria / Harada T., Sorimachi H., Obokata M., et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2025. – Vol. 87, No. 10. – P. 1261–1275.
50. Hassan A.K. Correlation between left ventricular diastolic dysfunction and dyslipidaemia in asymptomatic patients with new-onset type 2 diabetes mellitus / Hassan A.K., Abdallah M.A., Abdel-Mageed E.A., Marwa S., Soliman M.M., Kishk Y.T. // *Egyptian Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 33. – P. 8.
51. Hegab Z. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease / Hegab Z., Gibbons S., Neyses L., Mamas M.A. // *World Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 4. – P. 90–102.
52. van Heerebeek L. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, No. 1. – P. 43–51.
53. Hoek A.G. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise / Hoek A.G., et al. // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, No. 4. – P. 574–601.
54. Hong S.-J. Dynamic change in left ventricular apical back rotation: a marker of diastolic suction with exercise / Hong S.-J., Shim C.Y., Kim D., Cho I.-J., Hong G.-R., Moon S.-H., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 19. – P. 12–19.
55. Hwang I.-C. H2FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Hwang I.-C., et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27, No. 2. – P. 198–207.
56. Inoue K. Clinical utility of the left atrial strain analysis / Inoue K., Obokata M. // *Journal of Echocardiography*. – 2025. – Vol. 23, No. 3. – P. 145–155.
57. Inzucchi S.E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-

- blind, randomised, placebo-controlled trial / Inzucchi S.E., et al. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2022. – Vol. 10, No. 12. – P. 869–881.
58. Iwakuma K. The WATCH-DM risk score estimates clinical outcomes in type 2 diabetic patients with heart failure with preserved ejection fraction / Iwakuma K., Onishi T., Okamura A., et al. // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1746.
 59. Jehn S. BNP and NT-proBNP Thresholds for the Assessment of Prognosis in Patients Without Heart Failure / Jehn S., Mahabadi A.A., Pfohl C., et al. // *JACC: Advances*. – 2023. – Vol. 2, No. 10. – Article 100688.
 60. Jia F. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Jia F., Chen A., Zhang D., et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article 935103.
 61. Joher I. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Heart Failure Hospitalization in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Joher I., et al. // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 11. – Article e96456.
 62. Kannel W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. // *American Journal of Cardiology*. – 1974. – Vol. 34. – P. 29–34.
 63. Khan H. Heart failure epidemiology in patients with diabetes mellitus without coronary heart disease / Khan H., Anker S.D., Januzzi J.L. Jr., et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2019. – Vol. 25, No. 2. – P. 78–86.
 64. Kotecha D. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins / Kotecha D., Lam C., Van Veldhuisen D., et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, No. 20. – P. 2217–2228.
 65. Kristensen S.L. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the PARADIGM-HF trial / Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S., et al. // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 9. – Article e002560.
 66. Kubicius A. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnostic value of HFA-PEFF score, H₂FPEF score, and the diastolic stress echocardiography / Kubicius A., Gašior Z., Haberka M. // *Cardiology Journal*. – 2024. – Vol. 31, No. 5. – P. 708–715.
 67. Lala A. The Continuum of Prevention and Heart Failure in Cardiovascular Medicine: A Joint Scientific Statement from the Heart Failure Society of America and The American Society for Preventive Cardiology / Lala A., et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2025. – Vol. 32, No. 1. – P. 75–105.

68. Lebedev D.A. Association between markers of fibrosis and heart failure incidence in patients with type 2 diabetes mellitus / Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., Likhonosov N.P., Sitnikova M.Y., Babenko A.Y. // *Journal of Diabetes Research*. – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 9589185.
69. Lee S.H. The Role of Echocardiography in Evaluating Cardiovascular Diseases in Patients with Diabetes Mellitus / Lee S.H., Park J.H. // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2023. – Vol. 47, No. 4. – P. 470–483.
70. Lee Y.H. Cardiometabolic and renal benefits of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors / Lee Y.H., Lim S., Davies M.J. // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2025. – Vol. 21. – P. 783–798.
71. Liu J.J. Risk of incident heart failure in individuals with early-onset type 2 diabetes / Liu J.J., Liu S., Wang J., et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2022. – Vol. 107, No. 1. – P. e178–e187.
72. Lundberg A. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study / Lundberg A., Johnson J., Hage C., Bäck M., Merkely B., Venkateshvaran A., Lund L.H., Nagy A.I., Manouras A. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2019. – Vol. 108, No. 6. – P. 703–715.
73. Luo L. Metabolic rewiring and inter-organ crosstalk in diabetic HFpEF / Luo L., Zuo Y., Dai L. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24. – P. 155.
74. Mann C. Diabetic cardiomyopathy revisited: The interplay between diabetes and heart failure / Mann C., Braunwald E., Zelniker T.A. // *International Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 438. – Article 133554.
75. Masuda T. Why are SGLT2 inhibitors effective in HFpEF? Implications for interstitial fluid retention and cardio-renal interaction / Masuda T., Kariro K., Morishita Y. // *Hypertension Research*. – 2026. – Vol. 49. – P. 724–733.
76. McDonagh T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A., et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 36. – P. 3599–3726.
77. McDonagh T.A. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – P. 3627–3639.
78. McMurray J.J. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored / McMurray J.J., Gerstein H.C., Holman R.R., Pfeffer M.A. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 843–851.

79. Meagher P. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management / Meagher P., et al. // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 34, No. 5. – P. 632–643.
80. Mert G.Ö. Comparing the Diagnostic Performance of HFA-PEFF and H2FPEF Scoring Systems in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients: Insights from the APOLLON Registry / Mert G.Ö., et al. // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 27, No. 9. – P. 539–548.
81. Metra M. SGLT2 inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: A scientific statement of the HFA and the HFAI / Metra M., et al. // *ESC Heart Failure*. – 2025. – Vol. 12, No. 6. – P. 3806–3825.
82. Minisy M.M. The role of SGLT 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Minisy M.M., Abdelaziz A. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2025. – Vol. 25. – P. 765.
83. Mitchell C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–64.
84. Monzo L. Temporal trends and factors associated with SGLT2 inhibitor prescription in a nationwide French heart failure remote monitoring program / Monzo L., Hanon O., Savarese G., et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2026. – Vol. 462. – Article 134683.
85. Mordi I.R. Microvascular disease and heart failure with reduced and preserved ejection fraction in type 2 diabetes / Mordi I.R., Tee A., Palmer C.N., McCrimmon R.J., Doney A.S.F., Lang C.C. // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, No. 3. – P. 1168–1177.
86. Nagueh S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29, No. 4. – P. 277–314.
87. Nagueh S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update From the American Society of Echocardiography / Nagueh S.F., et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2025. – Vol. 38, No. 7. – P. 537–569.
88. Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-

- analysis / Natriuretic Peptides Studies Collaboration // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2016. – Vol. 4, No. 10. – P. 840–849.
89. Nishi T. Incremental value of diastolic stress test in identifying subclinical heart failure in patients with diabetes mellitus / Nishi T., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21, No. 8. – P. 876–884.
 90. Obokata M. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: A simultaneous invasive-echocardiographic study / Obokata M., Kane G.C., Reddy Y.N.V., Olson T.P., Melenovsky V., Borlaug B.A. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. 825–838.
 91. Obokata M. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction / Obokata M., et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, No. 30. – P. 2810–2821.
 92. Ostrominski J.W. Performance of the HFpEF-ABA, H2FPEF, and HFA-PEFF Algorithms in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials / Ostrominski J.W., Lara Lince F.A., et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2026.
 93. Patel K.V. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD trial / Patel K.V., Bahnson J.L., Gaussoin S.A., et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, No. 25. – P. 2420–2430.
 94. Patel K.V. Optimal Screening for Predicting and Preventing the Risk of Heart Failure Among Adults With Diabetes Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Pooled Cohort Analysis / Patel K.V., et al. // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149, No. 4. – P. 293–304.
 95. Pathan F. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis / Pathan F., D'Elia N., Nolan M.T., et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2017. – Vol. 30. – P. 59–70.
 96. Patil V.C. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function / Patil V.C., Patil H.V., Shah K.B., Vasani J.D., Shetty P. // *Journal of Cardiovascular Disease Research*. – 2011. – Vol. 2. – P. 213–222.
 97. Pieske B. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, No. 40. – P. 3297–3317.

98. Pop-Busui R. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association / Pop-Busui R., Januzzi J.L., Bruemmer D., Butalia S., Green J.B., Horton W.B., et al. // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45. – P. 1670–1690.
99. Reddy Y.N.V. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M., Redfield M.M., Borlaug B.A. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, No. 9. – P. 861–870.
100. Reddy Y.N.V. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea / Reddy Y.N.V., et al. // *JAMA Cardiology*. – 2022. – Vol. 7, No. 9. – P. 891–899.
101. Reddy Y.N.V. Evidence-Based Application of Natriuretic Peptides in the Evaluation of Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Ambulatory Outpatient Setting / Reddy Y.N.V., et al. // *Circulation*. – 2025. – Vol. 151, No. 14. – P. 976–989.
102. Robinson S. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography / Robinson S., et al. // *Echo Research and Practice*. – 2024. – Vol. 11, No. 1. – P. 16.
103. Rowley W.R. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends / Rowley W.R., et al. // *Population Health Management*. – 2017. – Vol. 20, No. 1. – P. 6–12.
104. Samuel T.J. Isometric handgrip echocardiography: A noninvasive stress test to assess left ventricular diastolic function / Samuel T.J., Beaudry R., Haykowsky M.J., Sarma S., Park S., Dombrowsky T., et al. // *Clinical Cardiology*. – 2017. – Vol. 40. – P. 1247–1255.
105. Sanchis L. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / Sanchis L., Gabrielli L., Andrea R., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 62–67.
106. Santos A.B. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction / Santos A.B., Kraigher-Krainer E., Gupta D.K., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16, No. 10. – P. 1096–1103.
107. Santos M. E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea: Lack of Accuracy in Estimating Left Ventricular Filling Pressure / Santos M., et al. // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8, No. 4. – P. 749–756.
108. Seferović P.M. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, No. 5. – P. 853–872.

109. Seferović P.M. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases / Seferović P.M., Paulus W.J., Rosano G., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26, No. 9. – P. 1893–1903.
110. Segar M.W. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score / Segar M.W., et al. // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, No. 12. – P. 2298–2306.
111. Selvaganesan P. Clinical effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: nationwide cohort study (REFINE-HFpEF) / Selvaganesan P., Karnib M., Helmy I., Reddy Y.N.V., Osman M., Sahadevan J., et al. // *BMJ Medicine*. – 2026. – Vol. 5. – Article e002380.
112. Seçkin Ö. The hidden role of left atrial strain: insights into end-organ damage in dipper and nondipper hypertension / Seçkin Ö., Ünlü S., Yalçın M.R. // *Journal of Human Hypertension*. – 2025. – Vol. 39, No. 6. – P. 425–431.
113. Shah S.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap / Shah S.J., Kitzman D.W., Borlaug B.A., van Heerebeek L., Zile M.R., et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, No. 1. – P. 73–90.
114. Shah S.J. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary / Shah S.J., et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, No. 12. – P. 1001–1026.
115. Shin J.I. Prescription Patterns for Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in U.S. Health Systems / Shin J.I., Xu Y., Chang A.R., Carrero J.J., Flaherty C.M., Mukhopadhyay A., Inker L.A., Blecker S.B., Horwitz L.I., Grams M.E. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 84, No. 8. – P. 683–693.
116. Smiseth O.A. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / Smiseth O.A., Morris D.A., Cardim N., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 23. – P. e34–e61.
117. Soltani S. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction / Soltani S., Bauersachs J. // *Herz*. – 2025. – Vol. 50, No. 5. – P. 395–404.
118. Steeds R.P. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review /

- Steeds R.P., Garbi M., Cardim N., et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18, No. 11. – P. 1191–1204.
119. Su A.Y. Comparative efficacy and safety of SGLT2 inhibitor class members in patients with heart failure and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / Su A.Y., et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2025. – Vol. 224. – Article 112219.
 120. Subramanian V. Screening and Treatment Using a Risk-Based Approach with NT-proBNP Guidance in Diabetes Mellitus: The STRONG-DM Pilot Study / Subramanian V., Patel K.V., Moutchia Suh J., et al. // *JACC: Heart Failure*. – 2026. – Article 103153.
 121. Suliman K. Implementation of guideline-recommended organ-protective therapy in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease, heart failure, or kidney disease: real-world evidence from a German University Hospital / Suliman K., Lee-Barkey Y.H., Brehmer A. et al. // *Frontiers in Endocrinology*. – 2026. – Vol. 16. – Article 1736984.
 122. Suzuki S. H2FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors / Suzuki S., et al. // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, No. 1. – P. 65–74.
 123. Talreja D.R. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study / Talreja D.R., Nishimura R.A., Oh J.K. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20. – P. 477–479.
 124. Targher G. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry / Targher G., Dauriz M., Laroche C., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – P. 54–65.
 125. Verbrugge F.H. Diagnostic scores predict morbidity and mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction / Verbrugge F.H., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Omote K., Carter R.E., Borlaug B.A. // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23. – P. 954–963.
 126. Welsh P. Reference Ranges for NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and Risk Factors for Higher NT-proBNP Concentrations in a Large General Population Cohort / Welsh P., Campbell R.T., Mooney L., et al. // *Circulation: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 15. – Article e009427.
 127. Zhang X. Watch-DM risk score predicts the prognosis of diabetic phenotype patients with heart failure and preserved ejection fraction / Zhang X., Xin L.V., Wang N., et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 385. – P. 34–40.