

# Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз

С.В.Какорин<sup>✉1</sup>, И.А.Аверкова<sup>2</sup>, А.М.Мкртумян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения г. Москвы. 115093, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 25;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье представлен литературный обзор распространенности, патогенеза и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). СД и ХСН приобретают статус эпидемии XXI в. и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным углеводным обменом (УО), так и с СД 2. Однако риск сердечно-сосудистой смертности (ССС) у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит сложившиеся в последние годы представления улучшения прогноза лечения ССЗ. Нарушение ремоделирования миокарда при СД 2 обусловлено комбинацией факторов, связанных с диабетической кардиомиопатией, снижением метаболической активности кардиомиоцитов, недостаточным транспортом глюкозы в клетки, эндотелиальной дисфункцией, диабетической макро- и микроангиопатией, фиброзом миокарда, приводящих к нарушению наполнения левого желудочка и развитию ХСН. Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Для улучшения результатов лечения, направленного на снижение риска ХСН у больных СД 2 и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), необходимо достижение традиционной первичной цели, а именно контроля гликемии. Так как ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2 и тесно связаны с риском развития артериальной гипертензии и ССЗ, обусловленных атеросклерозом, то при лечении больных СД 2 и НТГ с ХСН необходимо применение препаратов, влияющих на ИР.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

✉ kakorin-s@yandex.ru

## Chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, prognosis

S.V.Kakorin<sup>✉1</sup>, I.A.Averkova<sup>2</sup>, A.M.Mkrtumyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital №4. 115093, Russian Federation, Moscow, Pavlovskaya str., 25;

<sup>2</sup>Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, building 1

The article presents a literature review of prevalence, prognosis and treatment of overt tactics of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Diabetes and heart failure acquire the status of the epidemic of the XXI century and require health care costs for prevention and treatment of these diseases. Application of modern pharmacological preparations and instrumental treatment of cardiovascular disease (CVD) increases life expectancy and improves the quality of life of patients with CHF as with normal carbohydrate metabolism (UO), and with type 2 diabetes. However, the risk of cardiovascular mortality (CAS) in patients with type 2 diabetes, compared to having a normal carbohydrate metabolism remains unchanged. The rapidly growing population of patients with type 2 diabetes will soon change this in recent years to improve representation treatment prognosis of cardiovascular disease. Violation of myocardial remodeling in type 2 diabetes is caused by a combination of factors associated with diabetic cardiomyopathy. Reduction of the metabolic activity of cardiomyocytes insufficient glucose transport into cells, endothelial dysfunction, diabetic macro and microangiopathy myocardial fibrosis leading to disruption of filling the left ventricle (LV) and the development of chronic heart failure.

Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (GI) play a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes. With effective treatment of chronic heart failure by cardiologists in patients with type 2 diabetes, affecting therapy with insulin resistance should be mandatory.

**Key words:** type 2 diabetes, chronic heart failure, cardiovascular mortality, hyperglycemia, glycated hemoglobin, insulin resistance, hyperinsulinemia, metformin, sulfonyleurea medications, insulin.

✉ kakorin-s@yandex.ru

Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 ассоциируется с увеличением риска

развития ХСН. Из года в год число этих больных увеличивается [1]. Однолетняя смертность больных с выраженной ХСН достигает 12%, даже в условиях лечения в специализированном стационаре. За один год в Российской Федерации умирают до 612 тыс.

больных ХСН [2]. Исследования, проводившиеся в США, продемонстрировали постоянное увеличение числа больных ХСН с сохранной систолической функцией (ССФ) сердца, что позволило определить проблему ХСН с ССФ (ХСН–ССФ) как одну из неинфекционных эпидемий XXI в. [3]. К этой категории больных ХСН в основном относятся женщины более старшего возраста с плохо леченными артериальной гипертензией (АГ) и/или СД 2, у которых ХСН–ССФ достигает 68% [2, 4]. Распространенность ХСН в РФ также неуклонно растет и составляет 7,9 (7%) млн человек. ХСН II–IV функционального класса (ФК) NYHA имеет место у 4,5% (5,1 млн человек) населения, из них высокого ФК (III–IV) достигает 2,1% (2,4 млн человек) случаев [5]. В 2011 г. на 71-м конгрессе Американской диабетологической ассоциации (ADA) было заявлено, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболет СД (ADA, 2011) [6]. В РФ на 01.01.2013 г. численность больных СД составила 3 млн 778 тыс., из них 325 тыс. – пациенты с СД 1 и 3 млн 452 тыс. – пациенты с СД 2 [7]. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит современные представления улучшения прогноза лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, СД 2, так же как и ХСН, приобретает статус эпидемии XXI в. и требует от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний.

Среди основных причин развития ХСН СД 2 стоит на 4-м месте после хронической обструктивной болезни легких, АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) [8]. Учитывая экономический рост и достижения медицинской науки, увеличивается продолжительность жизни организованного населения, поэтому в клинической практике актуальным становится вопрос лечения больных с сочетанием нескольких нозологий, т.е. коморбидными состояниями. У больных пожилого [9, 10] и старческого возраста тяжесть клинической картины ХСН зависит от коморбидности [11, 12], при этом внесердечная коморбидность может превалировать над сердечной [13], что значительно ограничивает возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов [14].

Изучение распространенности, прогноза и тактики лечения ХСН у больных СД 2 является важной проблемой. Фремингемское исследование было первым эпидемиологическим исследованием, доказавшим нарастание риска развития ХСН у больных СД 2 [15]. При анализе регистра OASIS (Observational Assessment of Safety in Seroquel), в котором проводилось изучение влияния СД 2 на долгосрочный прогноз при ИБС, выявлено, что риск развития ХСН у больных СД 2 в сравнении с имеющими нормальный углеводный обмен (УО) увеличивался в 3,43 раза [16]. По сравнению с пациентами, имеющими нормальный УО, у мужчин с СД 2 недостаточность кровообращения выявляется в 4 раза, а у женщин – в 8 раз чаще [15]. В популяционных исследованиях, в группе пожилых больных было доказано, что СД 2 является фактором риска развития ХСН и что риск возрастает при увеличении тяжести СД 2 [17, 18]. При этом выявлено, что от 15 до 26% больных ХСН имеют СД 2 [19]. По данным других авторов, ХСН у больных СД 2 выявляется в 78,3% среди мужчин и в 83,3% – женщин, госпитализируемых в эндокринологический стационар, и в 87,0 и 81,0% соответственно среди больных СД городского регистра [20]. На основании исследования ЭПОХА–ХСН (2003–2005 гг.) были сделаны выводы, что в РФ среди больных ХСН 11,9% болеют

СД [21]. Таким образом, в литературе обсуждается вопрос распространенности явного СД 2 у больных ХСН, а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) продолжает оставаться значимой, но малоизученной проблемой.

У пациентов с систолической формой ХСН (С-ХСН), не получающих гипогликемическое лечение, при гликозилированном гемоглобине ( $HbA_{1c}$ ) >6,7% риск смерти в течение года был почти в 2 раза выше по сравнению с больными, у которых  $HbA_{1c}$  <6,7% [22]. В этом случае важная роль принадлежит СД 2, выступающему фактором развития фиброза миокарда и нарушения наполнения левого желудочка (ЛЖ), в последующем с формированием С-ХСН, для которой характерны дилатация полости ЛЖ и снижение его сократительной функции. Пациенты с С-ХСН более молодого возраста и преимущественно мужчины [9, 23]. Основной причиной, определяющей клиническую картину и тяжесть течения у пациентов с С-ХСН, является перенесенный инфаркт миокарда – ИМ (85,2%), при этом у 1/3 больных он был повторным. Пациенты с С-ХСН – это больные преимущественно с ИБС, часть из которых в анамнезе имели значительные физические нагрузки, и это в основном мужчины [10].

В структуре причин ХСН преобладает диастолическая ХСН (Д-ХСН) [24–26], так как в старших возрастных группах высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда [27], обусловленной АГ [28], ИБС [29] и СД 2, а также их сочетанием [30, 31]. Для Д-ХСН характерны нормальные или уменьшенные размеры полости ЛЖ и сохраненная сократительная функция в отличие от С-ХСН, при которой основным критерием неблагоприятного прогноза является снижение фракции выброса (ФВ) [32]. В исследовании S.Solomon и соавт. показано, что у больных СД 2 через 2 года после ИМ размер ЛЖ увеличивается в меньшей степени, а ХСН встречается в 2 раза чаще, чем у больных без СД 2 [33]. У больных с Д-ХСН главными составляющими, определяющими особенности поражения миокарда, особенности клинической картины и тяжесть течения ХСН, являются АГ (76,7%), избыточная масса тела и ожирение (39,5 и 33,7%), СД 2 или НТГ (29,1 и 12,8%) [34]. Сочетание ИБС и СД 2 является определяющим фактором высокой летальности у больных ХСН [35].

Развитие ХСН у больных СД 2 обусловлено сочетанием ИБС с диабетической микроангиопатией, снижающей резерв коронарного кровотока, диастолической дисфункцией ЛЖ [36], а также с развитием диабетической автономной кардиальной дисфункции ЛЖ, описанной в 1984 г. D.Ewing [37]. Одним из осложнений СД 2, оказывающим существенное воздействие на клиническую картину и прогноз ССЗ, является диабетическая автономная кардионейропатия (ДАКН) [38]. Наличие ДАКН отмечается у больных с длительным течением СД 2, которое ухудшает качество жизни пациентов и сочетается с высокой летальностью [39–41]. У больных с ХСН и СД 2 риск развития ИМ выше при наличии ДАКН [42]. Метаанализ 15 продольных исследований [43], которые включали в общей сложности 2900 пациентов, наблюдавшихся в течение 1–16 лет, показал, что наличие ДАКН обуславливает более высокий риск смертности. Наиболее опасным проявлением ДАКН является бессимптомная ишемия миокарда. При наблюдении за 1468 больными СД 2 было всего 10% больных без ДАКН, а у 20% пациентов с ДАКН была выявлена бессимптомная ишемия [44, 45].

Важное место занимает наличие «метаболической ишемии», характерной для СД 2, проявляющейся нарушением сократительной способности кардиомиоцитов. В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования и их предшественников, что приводит к изменению структуры белков крови и внеклеточного матрикса, нарушая функции нервных волокон. Уровни всех предшествующих промежуточных продуктов гликолиза становятся повышенными, что запускает альтернативные пути: глицеральдегид-3-фосфат, глицерол и метилглиоксаль поступают в пути протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый путь, а сама глюкоза поступает в полиоловый путь. Все перечисленные выше патологические пути утилизации глюкозы и ее метаболитов являются причиной развития осложнений СД, поражения нервной ткани (нейропатия) и сосудистой стенки (ангиопатия) [46, 47]. Таким образом, имеет место характерное для СД 2 атеросклеротическое поражение проксимального и дистального отделов коронарного русла [48], сочетающихся с «метаболической ишемией» клеток миокарда [49, 50] и ДАКН [51].

Существует целый ряд ассоциированных с СД 2 механизмов прогрессирования ХСН. Среди них – диабетическая нефропатия [52] и сердечно-сосудистая автономная нейропатия [53], инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция [54], нарушения системы гемостаза [55] и гиперпродукция провоспалительных цитокинов [56]. Характерная для больных СД 2 совокупность морфофункциональных и биохимических изменений миокарда, которую принято называть диабетической кардиомиопатией, приводит как к нарушению диастолических процессов, так и к нарушению сократительной способности миокарда [57]. Поэтому больные ХСН и СД 2 имеют более низкую толерантность к физической нагрузке в сравнении с больными ХСН без СД 2 [58]. Таким образом, наличие СД 2 по сравнению с больными ХСН, имеющими нормальный УО, предопределяет более тяжелый функциональный класс ХСН и, как следствие, плохой прогноз.

По результатам популяционных и клинических исследований риск смерти больных с ХСН увеличивается в 1,29–3,19 раза при наличии СД 2 [58]. По данным исследования DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril), смертность больных СД 2 при наличии ХСН оказалась в 12 раз выше, чем у больных СД 2 без ХСН [58, 59]. Частота госпитализаций и длительность пребывания в стационаре по поводу декомпенсации ХСН у больных СД 2 значительно выше, чем у больных с нормальным УО, что подтверждено крупномасштабными исследованиями BEST (акроним от голландского *Behandel-Strategieën* – лечебные стратегии), RESOLVD (the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [58, 60]. В исследовании DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и СД 2 сердечная недостаточность была наиболее частой причиной смерти и составляла 66% от общей смертности в период первого года наблюдения [61]. У больных СД 2 течение ОИМ осложняется развитием острой левожелудочковой недостаточности в 3 раза чаще по сравнению с имеющими нормальный УО [62].

По данным наблюдения, полученного в регистре НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, у больных с

ХСН II–IV ФК, согласно критериям NYHA, наличие СД 2 достоверно ухудшало прогноз у лиц женского пола и у пациентов с ФВ менее 38%, а также при уровне систолического артериального давления (АД<sub>с</sub>) менее 120 мм рт. ст. В подгруппах больных с ФВ менее 30% и гипотонией (АД<sub>с</sub> менее 90 мм рт. ст.) тяжесть прогноза определялась выраженностью самой ХСН [63].

До 55% больных СД 2 погибают в течение 5 лет после ОИМ по сравнению с 30% среди больных с нормальным УО, а повторный ИМ развивается у больных СД 2 на 60% чаще, чем у больных, не имеющих СД 2 [64]. Результаты опубликованного в январе 2009 г. проспективного исследования Quebec Cardiovascular Study в очередной раз показали, что в популяции больных СД 2 риск сердечно-сосудистой смертности (ССС) в 3 раза, а при сочетании СД 2 с ССЗ – в 4,5 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальный УО [65]. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако соотношение риска ССС у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО, остается на прежнем уровне.

В литературе обсуждается вопрос значения СД 2 в формировании неишемической ХСН, когда нарушение УО выступает причиной развития фиброза миокарда с формированием С-ХСН [66, 67]. Фиброз сердца является ведущим морфологическим признаком у больных СД 2. В миокарде выявляются повышенный уровень коллагена и изменения диастолической функции [68]. Увеличение числа случаев ХСН у больных СД 2 нельзя объяснить только более обширным или тяжелым ИМ. Причины увеличения частоты ХСН у больных СД 2 после ОИМ не совсем понятны и требуют дальнейшего изучения [69]. Выделить ХСН, непосредственно связанную с СД 2, сложно, так как сопутствующие СД 2 заболевания могут независимо нарушать функцию миокарда. На наш взгляд, эти данные нельзя обсуждать без анализа роли гипергликемии в патологическом процессе. При СД 2 нарушение функции сердечно-сосудистой системы обусловлено особенностью повреждения сосудов в зависимости от их калибра – диабетической макро- и микроангиопатии. В патогенезе ишемического повреждения миокарда у больных СД 2 играют роль оба указанных варианта сосудистых нарушений. Ведущая роль в возникновении коронарной обструкции принадлежит диабетической макроангиопатии [70], она проявляется агрессивным течением атеросклероза коронарных артерий, характеризующимся более высокой частотой многососудистых поражений коронарного русла [71]. У больных СД 2 выявляется нарушение формирования коллатеральных сосудов в ответ на ишемию, что может обуславливать развитие ХСН и плохой прогноз после ИМ [72]. Особенности липидного спектра при СД 2 характеризуются «липидной триадой», которая включает в себя увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови атерогенной фракции – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [73, 74]. Для СД 2 характерна активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, обусловленная повышением концентрации прокоагулянтов, торможением фибринолитической системы, снижением атромбогенности сосудистой

стенки и уменьшением активности эндогенных антикоагулянтов [75, 76]. При анализе патогенетической значимости гипергликемии необходимо учитывать, что она всегда сочетается с наличием дислипидемии, гиперинсулинемии (ГИ), нарушением сосудистой реактивности, которые обладают самостоятельным значением в развитии коронарной патологии [77]. Это означает, что кардиальные осложнения СД 2 не ограничиваются влиянием одной гипергликемии [78]. Таким образом, основными патогенетическими механизмами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 является гипергликемия [79], дисфункция эндотелия, нарушение реологических свойств крови и липидного обмена [80], ГИ, ИР, генетические факторы, АГ, табакокурение и др. [81]. Гипергликемия играет важнейшую роль в первичном повреждении сосудистой стенки, что создает условия для дальнейшего формирования и прогрессирования не только атеросклеротического процесса [82], но и нарушения метаболизма кардиомиоцитов.

Одним из механизмов, определяющих значимость СД 2 как фактора риска развития ИБС, является повреждающее действие гипергликемии на функцию и метаболизм клеток, особенно эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, в результате так называемой глюкозотоксичности, конечным результатом которой является клеточный апоптоз [83, 84]. Возрастание концентрации глюкозы в крови сочетается с нарушением функции эндотелия [85], причиной которой является способность глюкозы активировать фактор транскрипции NF- $\kappa$ B с гиперэкспрессией циклооксигеназы, усиленной продукцией простагландина E<sub>2</sub>, активацией каспазы-3 и апоптозом эндотелиоцитов [86]. Эндотелиальная дисфункция наблюдается и у здоровых потомков больных СД 2, что говорит о наследственном генезе этого заболевания [87]. В настоящее время изучают большое количество генов, участвующих в риске развития ССЗ, СД 2 и формирования ХСН. В метаанализе, опубликованном в 2011 г., есть данные о том, что носители аллеля А имеют в 1,5 раза больший риск развития ССЗ по сравнению с носителями генотипа GG [88]. Актуален вопрос в отношении полиморфизма генов, участвующих в формировании предрасположенности и развитии ХСН у больных СД 2, но делать практические выводы в настоящее время еще рано.

Известно, что хроническая гипергликемия увеличивает риск развития ХСН. Возрастание содержания HbA<sub>1c</sub> в крови на 1% сочетается с повышением риска развития ХСН на 16% [89]. У больных ИБС в сочетании с СД 2 без наличия признаков ХСН исходно увеличение HbA<sub>1c</sub> на 1% сопровождалось нарастанием риска развития ХСН на 36% в течение 4 лет наблюдения [90]. В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) выявлено увеличение риска кардиоваскулярной смерти и госпитализаций по поводу ХСН при нарастании HbA<sub>1c</sub> [91]. Снижение уровня HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 1% в течение года у больных СД 2 с исходно неудовлетворительным гликемическим контролем приводит к замедлению прогрессирования ХСН [92]. Однако при дальнейшем исследовании популяции больных ХСН в сочетании с СД 2 выявлен U-образный характер зависимости между уровнем HbA<sub>1c</sub> и смертностью. Это значит, что неблагоприятный прогноз имеют не только больные СД 2 с выраженным увеличением HbA<sub>1c</sub> ( $>9,5\%$ ), но и с уровнем HbA<sub>1c</sub> ниже 6,5% [93, 94]. Эти исследования показывают, что контроль глике-

мии может снизить частоту развития ХСН, но целевые уровни HbA<sub>1c</sub> должны быть на нижней границе нормы.

Известно, что нарушение нормальной секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза СД 2. Уже на стадии НТГ частота поражения коронарных артерий атеросклерозом существенно выше, чем у лиц с нормогликемией [95]. В исследовании The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart (EHS) НТГ у больных с ИБС выявлено у 36% обследованных, а у 22% больных был обнаружен впервые выявленный СД 2. Таким образом, общая доля больных с нарушением УО среди лиц с ОИМ достигала 45–53% [96, 97]. По данным Московского регистра острого коронарного синдрома (ОКС) от 2012 г. наличие нарушенного УО у больных с ОКС выявлено у 36% обследованных, из них у 20,7% он был в анамнезе и у 15,3% впервые выявленным [98].

Постпрандиальная гипергликемия значительно чаще сочетается с риском развития ИБС, чем увеличение содержания глюкозы в крови натощак [99, 100]. В исследовании, проведенном с участием здоровых лиц и пациентов с СД 2, показано, что стабильное возрастание уровня глюкозы до 15 ммоль/л на протяжении 24 ч сопровождалось развитием оксидантного стресса и дисфункцией эндотелия с уменьшением эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии. Однако колебания уровня глюкозы в пределах 5–15 ммоль/л каждые 6 ч на протяжении 24 ч исследования вызывали значительно более выраженные нарушения, чем стабильная гипергликемия в пределах 10–15 ммоль/л. Эти эффекты устранялись введением витамина С, что свидетельствовало о ведущей роли активации перекисных процессов в их возникновении. Поэтому при лечении больных СД 2 нужно не только нормализовать уровень глюкозы в крови, но и восстановить нормальную толерантность к глюкозе [101].

Ключевым фактором в развитии СД 2 является ИР, которая возрастает при прогрессировании ХСН [102]. Гипергликемия в отсутствие ГИ не сочеталась с возрастанием оксидантной активности ткани аорты. Усиление митохондриальной продукции супероксидного радикала в сердце и аорте при хронической нагрузке глюкозой может быть следствием действия не только глюкозы, а инсулина, который усиленно высвобождался под влиянием гипергликемии [103]. Это может объясняться тем, что патогенетическое действие гипергликемии определяется не только ее прямым эффектом, но и опосредуется в значительной степени ее влиянием как компонента синдрома ИР. Гиперинсулинемия и ИР являются мощными атерогенными факторами [104], ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия [105].

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не установлены. Результаты анализа процессов взаимодействия инсулина с клетками-мишенями позволяют выделить три группы механизмов, ответственных за развитие ИР: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. В большинстве случаев ИР вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне, которые обусловлены структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов. Для поддержания концентрации глюкозы в крови на нормальном уровне возникает компенсаторная ГИ. В последующем развивается НТГ с формированием метаболического синдрома [106]. Компенсаторная ГИ и ИР играют ключевую роль в патогене-

зе нарушения УО [107]. Следует отметить, что результаты проводимых в XX в. исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов производных сульфонилмочевины и инсулина, не оказывающих влияния на ГИ и ИР. В настоящее время изучение течения и прогноза ИБС и ХСН у больных СД 2 на фоне лечения препаратами, оказывающими воздействие на ГИ и ИР, представляет большой практический интерес.

## Заключение

Таким образом, СД 2 и ХСН приобретают статус эпидемии XXI в. и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако соотношение риска ССС у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Нарушение ремоделирования миокарда при СД 2 обусловлено комбинацией факторов, связанных с диабетической кардиомиопатией, снижением метаболической активности кардиомиоцитов, недостаточным транспортом глюкозы в клетки, эндотелиальной дисфункцией, диабетической макро- и микроангиопатией, фиброзом миокарда, приводящих к нарушению наполнения ЛЖ и развитию ХСН. Патогенетическое действие гипергликемии определяется не только ее прямым эффектом, но и опосредуется в значительной степени ее влиянием как компонента синдрома ИР. Ключевым фактором в развитии СД 2 является ИР, которая возрастает при прогрессировании ХСН. Гиперинсулинемия и ИР являются мощными атерогенными факторами, ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит сложившиеся в последние годы представления улучшения прогноза лечения ССЗ. Для улучшения результатов лечения, направленного на снижение риска ХСН у больных СД 2, необходимо достижение традиционной первичной цели, а именно контроля гликемии. Так как ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2 и тесно связаны с риском развития АГ и ССЗ, обусловленных атеросклерозом, то при лечении больных СД 2 и НТГ с ХСН необходимо ориентироваться на применение препаратов, влияющих на ИР.

## Литература/References

1. Bauters C, Lamblin N, McFadden EP et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 1.
2. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Danielian M.O. Prognoz i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (dannye 20-letnego nabludeniia). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. [in Russian]
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355 (3): 251–9.
4. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. *Журн. сердечная недостаточность*. 2006; 7 (4): 164–71. / Mareev V.Iu., Danielian M.O., Belenkov Iu.N. Ot imeni rabochei gruppy issledovaniia EPOKHA–O–KhsN. Sravnitel'naia kharakteristika bol'nykh s KhsN v zavisimosti ot velichiny FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOKHA–O–KhsN. *Zhurn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (4): 164–71. [in Russian]
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11; 1 (57): 3–62. / Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhsN (3-i peresmotr). *Zhurn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11; 1 (57): 3–62. [in Russian]
6. Майоров А.Ю. 71-й Ежегодный конгресс Американской диабетологической ассоциации (ADA). Сахарный диабет. 2011; 3: 120–1. / Maiorov A.Iu. 71-i Ezhгодnyi kongress Amerikanskoi diabetologicheskoi assotsiatsii (ADA). *Sakharnyi diabet*. 2011; 3: 120–1. [in Russian]
7. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013; (3): 2–10. / Dedov I.I. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharного diabeta i ego oslozhenii. *Sakharnyi diabet*. 2013; (3): 2–10. [in Russian]
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 г. *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11 (1): 3–62. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhsN (3-i peresmotr). Utverzhdeny konferentsiei OSSN 15 dekabria 2009 g. *Zhurn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11 (1): 3–62. [in Russian]
9. Gray LK, Smyth KA, Palmer RM et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (12): 1955–61.
10. Bayliss EA, Bayliss MS, Ware JE Jr, Steiner JF. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: what we can learn from the medical problem list. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 47.
11. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2269–76.
12. Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (1): 91–8.
13. Van der Wel MC, Jansen RW, Bakx JC et al. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (6–7): 709–15.
14. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Europ Heart J* 2005; 7: 10–3.
15. Clark C, Perry R. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J* 1999; 138: 330–3.
16. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102 (9): 1014–9.
17. Ryden L, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1967–78.
18. Панова Е.И. Инфаркт миокарда и сахарный диабет типа 2; некоторые особенности сочетанной патологии. *Нижегородский мед. журн.* 2008; 1: 10–4. / Panova E.I. Infarkt miokarda i sakharnyi diabet tipa 2; nekotorye osobennosti sochetannoi patologii. *Nizhegorodskii med. zhurn.* 2008; 1: 10–4. [in Russian]

19. Bauters C, Lamblin N, Fadden ER et al. Influence of diabetes mellitus in heart failure risk an outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2 (1).
20. Литаева Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. / Litaeva T.Iu. *Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' u bol'nykh sakharным диабетом 2-go tipa: rasprostranennost', osobennosti diagnostiki i lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Orenburg, 2011. [in Russian]*
21. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА–ХСН, госпитальный этап). *Журн. сердечная недостаточность*. 2012; 13; 1 (69): 3–9. / Fomin I.V., Mareev V.Iu., Ageev F.T. i dr. *Sakharный diabet kak etiologicheskaia pričina KbSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (Issledovanie EPOKhA–KbSN, gospital'nyi etap). Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'. 2012; 13; 1 (69): 3–9. [in Russian]*
22. Goode KM, John J, Rigby AS et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009; 95 (11): 917–23.
23. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 442–63.
24. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 136–41.
25. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11: 1 (57): 69–76. / Ageev F.T. *Diastolicheskaia serdechnaia nedostatochnost': 10 let znakomstva. Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'. 2010; 11: 1 (57): 69–76. [in Russian]*
26. Wu AH, Smith A, Wiecezorek S et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628–31.
27. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журн. сердечная недостаточность*. 2004; 5 (1): 4–7. / Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Iu. i dr. *Bol'nye s khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatornoj praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOKhA–O–KbSN). Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'. 2004; 5 (1): 4–7. [in Russian]*
28. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации: последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*. 2007; 6; 3 (35): 120–2. / Fomin I.V. *Arterial'naia gipertoniiia v Rossiiskoi Federatsii: poslednie 10 let. Chto dal'she? Serdtse. 2007; 6; 3 (35): 120–2. [in Russian]*
29. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части РФ. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 5–18. / Fomin I.V. *Epidemiologiia khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti RF. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost'. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 5–18. [in Russian]*
30. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348 (20): 2007–18.
31. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289 (2): 194–202.
32. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D et al. The role of NT-pro BNP in the diagnosis of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26 (21): 2277–84.
33. Solomon SD, St. John Sutton M, Lamas GA et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1251.
34. Соломахина Н.И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста. *Журн. сердечная недостаточность*. 2009; 6: 298–303. / Solomakhina N.I. *Serdechnaia i vneserdechnaia komorbidnost' u bol'nykh sistoliceskoi i diastolicheskoj KbSN pozbilogo i starcheskogo vozrasta. Zhurn. serdechnaia nedostatochnost'. 2009; 6: 298–303. [in Russian]*
35. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25 (8): 656–62.
36. Detry J. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1996; 17 (1): 48–52.
37. Ewing D. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R (ed). *Diabetes and heart disease. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 99–132.*
38. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Vascular Disease Research* 2008; 5: 336–44.
39. Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и лечение. *Клинич. фармакология и фармакотерапия*. 2004; 6 (4): 14–6. / Vertkin A.L. *Diabeticheskaia autonomnaia neiropatii: diagnostika i lechenie. Klinich. farmakologiya i farmakoterapiia. 2004; 6 (4): 14–6. [in Russian]*
40. Vinik A, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003; 23: 365–72.
41. Vinik A, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
42. Ботова С.Н. Диагностика и прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Нижний Новгород, 2009. / Botova S.N. *Diagnostika i prognosticheskoe znachenie kardiovaskuliarnoi avtonomnoi neiropatii u bol'nykh sakharным диабетом 2-go tipa v sochetanii s khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'iu. Nizhnii Novgorod, 2009. [in Russian]*
43. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 27 (7): 639–53.
44. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (5): 1553–79.
45. Young L, Wackers F, Chyun D et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–55.
46. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2012; 1: 48–52. / Podachina S.V. *Ot klassicheskoi terapii diabeticheskoj neiropatii k resheniiu problemy giperglikemicheskoi pamiatii. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. 2012; 1: 48–52. [in Russian]*
47. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54 (6): 1615–25.
48. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (Report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am J Cardiol* 1994; 74 (4): 334–9.
49. Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена. Сахарный диабет. 2008; 1: 4–10. / Dedov I.I., Aleksandrov A.A. *Problemy ostrogo infarkta miokarda u bol'nykh sakharным диабетом: эхо Мюнхена. Сахарный диабет. 2008; 1: 4–10. [in Russian]*

- ekbo Miunkbena. *Sakbarnyi diabet*. 2008; 1: 4–10. [in Russian]
50. Valensi P, Pariès J, Bruilport-Cerisier V et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005; 28 (11): 2722–7.
  51. Sina AA, Thomas PK, Isbii D, Vinik A. *Diabetic neuropathies*. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl. 3): B74–7.
  52. Стронгин ЛГ, Починка ИГ, Алейник ДЯ, Чарыкова ИИ. Прогностические факторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2004; 4: 14–8. / Strongin LG, Pochinka IG, Aleinik DIa, Charykova IN. *Prediktory vyzhivaemosti bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu, stradaiushchikh sakbarnym diabetom tipa 2*. *Sakbarnyi diabet*. 2004; 4: 14–8. [in Russian]
  53. Стронгин ЛГ, Ботова СН, Починка ИГ. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2010; 2: 26–9. / Strongin LG, Botova SN, Pochinka IG. *Prognosticheskoe znachenie kardiiovaskuliarnoi avtonomnoi neiropatii u bol'nykh s sochetaniem sakbarnogo diabeta 2-go tipa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti*. *Kardiologiya*. 2010; 2: 26–9. [in Russian]
  54. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004; 25 (1): 153–75.
  55. Северина АС, Шестакова МВ. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2004; 1: 62–7. / Severina AS, Shetakova MV. *Narushenie sistemy gemostaza u bol'nykh sakbarnym diabetom*. *Sakbarnyi diabet*. 2004; 1: 62–7. [in Russian]
  56. Починка ИГ. Особенности продукции фактора некроза опухоли у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Сборник статей X Межрегионального кардиологического форума. Нижний Новгород, 2006; с. 135–8. / Pochinka IG. *Osobennosti produktsii faktora nekroza opukholi u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu, stradaiushchikh sakbarnym diabetom 2-go tipa*. *Sbornik statei X Mezhregional'nogo kardiologicheskogo foruma*. Nizhnii Novgorod, 2006; s. 135–8. [in Russian]
  57. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 543–67.
  58. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29 (10): 1224–40.
  59. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26: 855–60.
  60. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins N et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
  61. Nichols G, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614–9.
  62. Какорин СВ, Сангар КА, Бочков ПА. Острый коронарный синдром, осложненный острой сердечной недостаточностью у больных с нарушением углеводного обмена. V Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии – 2012», 28–29 ноября 2012 г, г. Москва. Тезисы. С. 19. / Kakorin SV, Sangar KA, Bockov PA. *Ostryi koronarnyi sindrom, oslozhnennyi ostroi serdechnoi nedostatochnost'iu u bol'nykh s narusheniem uglevodnogo obmena*. V *Vserossiiskii forum «Voprosy neotlozhnoi kardiologii – 2012»*, 28–29 noiabria 2012 g, g. Moskva. *Tezisy*. S. 19. [in Russian]
  63. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Даниелян МО. Регистр НИИ кардиологии им. АЛМясникова, 2002. / Belenkov IuN, Mareev VJu, Ageev FT, Danielian MO. *Registr NII kardiologii im. ALMiasnikova*, 2002. [in Russian]
  64. Александров АА, Бондаренко ИЗ, Кухаренко СС и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 34–8. / Aleksandrov AA, Bondarenko IZ, Kukharenko SS. *i dr. Sakbarnyi diabet i ishemicheskaiia bolezn' serdtsa: poiski resheniia*. *Sakbarnyi diabet*. 2005; 3: 34–8. [in Russian]
  65. Бильченко АВ. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Журн. Лики Украины*. 2009; 4 (130): 78–81. / Bil'chenko AV. *Sakbarnyi diabet i serdechno-sosudistyie zabol-evaniia*. *Zburn. Liki Ukrainy*. 2009; 4 (130): 78–81. [in Russian]
  66. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (2): 421–8.
  67. Kamalesh M, Subramanian U, Sawada S et al. Decreased survival in diabetic patients with heart failure due to systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (4): 404–8.
  68. Picano E. Diabetic cardiomyopathy. The importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 454.
  69. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: From ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455.
  70. Балаболкин МИ. Эндокринология. М.: Универсум пabлицинг, 1994. / Balabolkin MI. *Endokrinologiya*. M.: *Universum pablisling*, 1994. [in Russian]
  71. Superko HR, Krauss RM, Di Ricco C. Effect of fluvastatin on low-density lipoprotein peak particle diameter. *Am J Cardiol* 1997; 80 (1): 78–81.
  72. Sasso FC, Torella D, Carbonara O et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 827.
  73. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371 (9626): 1800–9; [http://doi:10.1016/S0140-6736\(08\)60768-0](http://doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0)
  74. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep* 2010; 10 (4): 316–20; <http://doi:10.1007/s11892-010-0124-4>
  75. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262 (2): 157–72.
  76. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8 (8): 1663–9; <http://doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
  77. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 124–31.
  78. Werner A, Travaglini M. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (9): 1082–99.
  79. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
  80. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary angiography. *Diabet Care* 2001; 24: 897–901.
  81. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 28–36.
  82. Северина АС, Галицина НА, Парфенова ЕВ и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макро-

- ангиопатий. М., 2007. / Severina AS, Galitsina NA, Parfenova E.V. i dr. Rol' disfunktsii endotelii v razvitiu diabeticheskikh makroangiopatii. М., 2007. [in Russian]
83. Favaro E, Miceli I, Bussolati B, Schmitt-Ney M. Hyperglycemia induces apoptosis of human pancreatic islet endothelial cells. *Am J Pathol* 2008; 173 (2): 442–50.
  84. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Acute myocardial infarction, hyperglycemia, and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1437–9.
  85. Hong Z, Guo Liang L, Qiu Yue W, Li Ying D. Effect of ghrelin on human endothelial cells apoptosis induced by high glucose. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2007; 362: 677–81.
  86. Sheu M, Ho F, Yang R et al. High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a p38 $\beta$  kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 539–47.
  87. Goldfine AB, Beckman JA, Betensky RA et al. Family history of diabetes is a major determinant of endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2456.
  88. Zhang H-F, Xie S-L, Wang J-F et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: An updated meta-analysis. *Thromb Res* 2011.
  89. Nichols G, Gullion C, Koro C et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879–84.
  90. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
  91. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J et al. CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008; 168 (15): 1699–704.
  92. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшьева М.С. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2012; 2: 17–21. / Strongin L.G., Pochinka I.G., Konysheva M.S. Glikemicheskii kontrol' i techenie khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2. *Sakharnyi diabet*. 2012; 2: 17–21. [in Russian]
  93. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
  94. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2004; 4: 14–8. / Strongin L.G., Pochinka I.G., Aleinik D.Ya., Charykova I.N. Prediktory vyzhivaemosti bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti u stradaiuschikh sakharnym diabetom tipa 2. *Sakharnyi diabet*. 2004; 4: 14–8. [in Russian]
  95. Saely CH, Drexel H, Sourij H et al. Key role of post challenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: An angiographic study. *Atherosclerosis* 2008; 199 (2): 317–22.
  96. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
  97. Bartnik M. Glucose regulation and coronary artery disease: Studies on prevalence recognition and prognostic implication. Karolinska Institutet. Stockholm 2005.
  98. Какорин С.В., Эрлих А.Д., Калинин А.А. Уровень декомпенсации углеводного обмена у больных острым коронарным синдромом при явном и впервые выявленном сахарном диабете типа 2 (регистр острого коронарного синдрома г. Москвы). VI Всероссийский форум «Неотложная кардиология – 2013». Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома. 28–29 ноября 2013 г., г. Москва. Тезисы. С. 22. / Kakorin S.V., Erlikh A.D., Kalinkina A.A. Uroven' dekompensatsii uglevodnogo obmena u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom pri iavnom i pervyye vyavlennom sakharnom diabeto tipa 2 (registr ostrogo koronarnogo sindroma g. Moskvy). VI Vserossiiskii forum «Neotlozhnaya kardiologiya – 2013». Sovremennyye podkhody k lecheniiu ostrogo koronarnogo sindroma. 28–29 noiabria 2013 g, g. Moskva. Tezisy. S. 22. [in Russian]
  99. Smith NL, Barzilay JK, Shaffer D et al. Fasting and 2-hour post challenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 209–16.
  100. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koebler C et al. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45: 151–6.
  101. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–54.
  102. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
  103. Midaoui A, Champlain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 23 (3): 581–8.
  104. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
  105. Chris PH Lexis, Braim M Rabel, Joan G Meeder et al. Felix Zijlstra and Iwan CC van der Horst Cardiovascular Diabetol 2009; 8: 41; <http://doi:10.1186/1475-2840-8-41>
  106. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Europ Heart J* 2005; 7: 10–3.
  107. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2. *Фармацевтика*. 2010; 16: 18–24. / Demidova T.Yu. Etiopatogeneticheskaya rol' insulinorezistentnosti v razvitiu metabolicheskikh i sosudistykh narushenii pri sakharnom diabeto tipa 2. *Far-mateka*. 2010; 16: 18–24. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Какорин Сергей Валентинович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №4. E-mail: kakorin-s@yandex.ru

**Аверкова Ирина Александровна** – ассистент каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова