

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: от патогенеза к прогнозу

Фазулина К. С.

ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва, Россия

Кумулятивный вклад так называемых “обратимых” факторов риска в развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) существенен даже без значимого поражения миокарда. По существующим в настоящее время представлениям, механизм комплексного полиорганного повреждения объясняет столь высокий уровень смертности среди пациентов с острой декомпенсацией, требуя необходимости многостороннего подхода к проблеме профилактики и лечения ХСН. Учитывая, тот факт, что основные затраты на лечение отдельно взятого среднестатистического пациента с ХСН приходятся на госпитальный этап, то снижение числа госпитализаций по поводу острых декомпенсаций имеет двойной смысл. Это обеспечит не только стабильность течения заболевания, но и позволит

улучшить качество жизни тяжелых пациентов, существенно снизив затраты на их лечение.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, госпитализация, патогенез, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(6): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-78-82>

Поступила 10/08-2016

Принята к публикации 20/09-2016

Decompensated chronic heart failure: from pathogenesis to prognosis

Fazulina K. S.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

The cumulative impact of the so called “reversible” risk factors into development of chronic heart failure (CHF) is significant even with no significant myocardium injury. According to current view, mechanism of the complex multiorgan involvement does define the high level of mortality among patients with acute decompensation, demanding of the necessity of holistic approach to prevention and treatment of CHF. Taken that the main expenses on treatment of a one taken patient with CHF are mostly on in-patient management, decrease of hospitalization rates

does have two reasons. It makes to improve not just a stability of the disease, but will improve life quality of severe condition patients significantly decreasing the expenses on their management.

Key words: chronic heart failure, acute decompensated chronic heart failure, hospitalization, pathogenesis, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(6): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-78-82>

ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Госпитализация по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) на протяжении многих лет остается большой проблемой не только для РФ, но также для стран Европы и США. Тем более что она характеризуется большой вероятностью регоспитализации и даже смерти в течение первого месяца после выписки из стационара [1].

По существующей в настоящее время классификации ОДХСН следует рассматривать, как уникальный клинический синдром [1, 2], развивающийся вследствие прогрессирования длительно текущей сердечно-сосудистой патологии, и прояв-

ляющийся в присоединении или нарастании одышки, отеков, слабости и чувства тревоги [1].

Среди факторов, провоцирующих декомпенсацию, зачастую лежат экстракардиальные причины [3]. Известны данные о том, что в каждом четвертом случае ОДХСН развивалась на фоне острой респираторной инфекции [1], в т.ч. внебольничной пневмонии [3], что немаловажно с учетом климатогеографических особенностей РФ с ее умеренно-холодным климатом [1].

Среди других причин, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОРА-КУЛ-РФ (Первое Открытое исследование син-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (929) 989-44-60,

e-mail: kristy874@yandex.ru

[Фазулина К. С. — аспирантка кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета].

дромА острой деКомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации) отмечали прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), цирроз печени, анемию и др. [3]. Развитие фибрилляции предсердий (ФП), зачастую приводит к ухудшению состояния больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что может стать причиной декомпенсации [1].

Не стоит относиться к имеющимся данным, как к итоговым вершинам, а скорее наоборот их результаты могут и должны стать основой для новых вопросов и подходов к решению проблем, что в конечном итоге несомненно приблизит нас к решению проблемы.

По состоянию на 2003г распространенность ОДХСН среди населения европейских стран составляла 0,4-2% [2]. Целесообразно отметить, что в течение последнего десятилетия отмечен значительный рост числа госпитализаций по поводу ОДХСН, составивший 159% [2] и по данным Европейского регистра EHFS (EuroHeart Failure Survey) число госпитализаций у пожилых пациентов составляет 65% случаев [3]. Однако для российских пациентов эти данные скорее ориентировочные, т.к. интерполирование иностранных исследований считается некорректным ввиду их большей тяжести [3]. К тому же европейские регистры, такие как ESC-HF Pilot (EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey) стараются не использовать распространенный в РФ термин “декомпенсация”, а применять термин “острая сердечная недостаточность” [4], что естественно делает невозможным сопоставление результатов.

Подводя итог нельзя не сказать о значительном прогрессе в диагностике и лечении ХСН за последние 30 лет [3].

В РФ 2,1% населения имеют терминальную стадию ХСН — III-IV функциональный класс (ФК), что в пересчете составляет 2,4 млн человек [1]. По данным за 2006г уровень госпитализаций по поводу ОДХСН достиг в РФ 4,9% от общего числа госпитализаций [3], а среди пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) эта цифра составила 20% [2]. С другой стороны, если касаться профильных стационаров, имеющих в своем составе кардиологические отделения, то госпитализация по причине ОДХСН достигала половины случаев [1].

Число регоспитализаций по поводу ОДХСН в течение 1 мес. после выписки из стационара составляет по данным исследований, входящих в ОРАКУЛ-РФ, ~18-30%, достигая по разным данным от 69% [3] до 89% [5] к концу года. Более того, в течение этого же года только четверть пациентов (25%) имели всего лишь одну госпитализацию, тогда как остальные 64% пациентов

госпитализировали дважды (36%), трижды (20%) и более (8%) [5].

В США прямые и косвенные затраты здравоохранения, связанные с лечением ХСН, составляли в 2008г 34,8 млрд долларов в год [6]. В РФ прямые и косвенные затраты на оказание госпитальной помощи при ХСН по данным за 2006г составляли 74 млрд рублей в год или 62,5% от суммы всех затрат на лечение пациентов с ХСН) [1].

В это же время 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН по данным Фремингемского исследования составляет лишь 25% для мужчин и 38% для женщин [6]. Госпитализация по поводу ОДХСН является самым мощным предиктором летального исхода [2], а годовая смертность после выписки из стационара достигает 30% [2, 3].

Причем если средняя выживаемость пациентов после первого эпизода ОДХСН составляет 2,4 года, то после второго — уже 1,4 года, снижаясь до 0,6 года после четвертого эпизода [2].

Максимальная смертность приходится на период, следующий за первым случаем декомпенсации, т.к. частота достижения фиксированных конечных точек в течение первых 6 мес. после первого эпизода ОДХСН (смерть или повторная госпитализация по поводу ОДХСН) достигает 50% [2]. До четвертого эпизода ОДХСН доживают только 2,9% пациентов с терминальной ХСН [2, 3].

Госпитальная летальность при ОДХСН остается на сравнительно низком уровне по данным многоцентровых регистров больных, таких как: ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), EHFS II (EuroHeart Failure Survey II) и ATTEND (Acute Decompensated Heart Failure Syndromes), составляет 4-8% [7], достигая 16% по данным ADHERE и OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) [8].

Госпитальная летальность пациентов с ОДХСН составила 11,4%, что не противоречило данным вышеупомянутых регистров [9]. При этом смерть часто наступает в течение первых сут. от момента госпитализации (36% пациентов), а среди умерших больных отмечалась распространенность коморбидной патологии, такой как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония и анемия на 33,9%; 31,2% и 33,1%, соответственно [9].

При многофакторном регрессионном анализе было установлено, что такие клинические данные, как тяжесть ХСН (IV ФК) и снижение артериального давления при поступлении <100 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м², наряду с анемией были независимыми предикторами неблагоприятного прогноза и способствовали росту риска госпитальной летальности от всех причин в 2,7; 2,4 и 1,5 раза, соответственно [9]. Единственное, что не влияло на это — параметры эхокар-

диографии, не отличавшиеся у умерших и выживших пациентов [9].

По результатам российского многоцентрового исследования РЭТРО-СН (Регистр Эноксипарина по профилактике венозных ТРОмбоэмболических осложнений при Сердечной Недостаточности), с общим числом включенных пациентов ($n=1933$), было установлено, что распространенность сопутствующих коморбидных заболеваний среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, распределяется следующим образом: на первом месте по частоте распространения — артериальная гипертензия у 91% пациентов; за ней ФП у 50% и другие нарушения ритма у 30% пациентов, на третьем месте — инфаркт миокарда у 49% и периферический атеросклероз у 37%, что не удивляет, если учесть, что гиперхолестеринемия имела место у 69% таких больных [8]. Среди более редких коморбидных заболеваний отмечались сахарный диабет (СД) в 27% и ХОБЛ в 25% случаев, а за ними — пороки сердца у 16%, вторичные тромбоэмболические осложнения у 14% и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе у 13% пациентов [7].

В работе [4] у 123 больных с ХСН IIБ-III стадии и III-IV ФК было отмечено, что увеличение риска регоспитализации почти в равной степени ассоциировалось с такими неравновесными факторами риска как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка на $>45\%$; возрастом >70 лет; увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин; ХОБЛ в анамнезе, с увеличением риска в 2,3; 1,6; 1,43 и 1,4 раза, соответственно [4]. Имеются данные, что если при госпитализации по поводу ОДХСН присутствуют такие сопутствующие заболевания как пневмония или ХБП, то вероятность годового дожития снижается у таких пациентов в 2,5 раза [3].

Основными факторами риска декомпенсации ХСН у 248 пожилых больных (60-85 лет) являлись параметры, отражавшие тяжесть состояния больных, такие как: ФК и ФВ $<35\%$ [7]. В то же время уровни общего холестерина и глюкозы не ассоциировались с ростом числа госпитализаций по поводу ОДХСН, в отличие от неблагоприятной ассоциации со снижением функции почек и гиперурикемией [8].

Относительно наличия в анамнезе анемии в качестве предиктора неблагоприятного исхода ОДХСН, то данные — противоречивые. Отмечено отрицательное влияние повышенной концентрации провоспалительных, равно, как и воспалительных цитокинов, на транспортную форму железа — трансферрин при ХСН III-IV ФК, что проявлялось его снижением у пациентов с ОДХСН и анемическим синдромом [10].

По данным [5] отмечалась корреляционная зависимость с увеличением риска в 2,1 раза,

но результаты работы [8] существование подобной зависимости отрицают.

При развитии ОДХСН у пациентов с анемическим синдромом отмечалось повышение активности провоспалительных интерлейкинов 6 и 10, что соответствует данным мировой литературы о присутствии высоких концентраций цитокинов у таких пациентов [10].

Патогенетическая цепь ОДХСН связывается из таких прочных звеньев, как несостоятельность миокарда; нейрогормональный дисбаланс [1] в виде повышения активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [2]. С другой стороны — это прогрессирование системного воспаления и окислительного стресса [2], проявляющихся повышением активности цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли- α [1]. Такой процесс, идущий одновременно в миокарде, почках, печени и других органах, неизбежно ведет к повреждению и гибели клеток этих органов и, следовательно, дальнейшему снижению их функций [2].

Ауторегуляция тонуса сосудов происходит за счет системы эндотелинов, синтезируемых клетками эндотелия сосудов [2]. Механизм осуществляется за счет связывания основной эффекторной молекулы данной системы эндотелина-1, со специфическими рецепторами типа А и типа В, обладающих разнонаправленностью действия [2]. Причем, имеет место неравномерность распределения последних [2]. Если при активации расположенных в гладкой мускулатуре сосудистой стенки рецепторов типа А, детерминирует спазм сосудов, то при активации рецепторов типа В, лежащих на поверхности эндотелиальных клеток, — напротив, опосредуется вазодилатация; балансом между ними достигается нормальный сосудистый тонус [2].

Очевидно, следует заметить, что при ХСН наблюдается сочетание патологически высокого уровня эндотелина со смещением равновесия системы в сторону увеличения плотности рецепторов типа А, которые приводят к повышению артериального и венозного давления [2]. Эндотелиальная дисфункция вносит существенный вклад в развитие венозных тромбоэмболий при ОДХСН [1]. Ретроспективный анализ “National Discharge Survey” отметил увеличение риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 1,2 и 2,1 раза, соответственно, при ОДХСН, по сравнению с пациентами без застойных явлений [7].

Возможно, что снижение антиокислительной защиты при ХСН может быть связано с развивающейся гипомагнемией. Она возникает как следствие активации симпатoadреналовой и РААС систем, застоя в желудочно-кишечном тракте, препят-

ствующего абсорбции магния и ятрогенного влияния диуретической терапии [11]. Вызывая появление инсулинорезистентности дис- и гиперлипидемии, она в конечном итоге способствует прогрессированию атеросклероза [11]. Ассоциируясь при этом с повышением уровня внутриклеточного кальция, она способствует повышению агрегации тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к росту числа тромбозов и тромбоэмболий, приводя в конечном итоге к двукратному увеличению смертности от ХСН [11].

У пациентов с ХСН и СД была выявлена обратная корреляция между плазменными концентрациями магния и эндотелина, в противовес прямой зависимости между концентрациями магния и нитратов [11]. При концентрации магния $\leq 0,49$ мкмоль/л уровень эндотелина соответствовал $4,28 \pm 0,52$, а при концентрации магния $\geq 0,49$ мкмоль/л содержание эндотелина снижалось до $3,01 \pm 0,2$ [11]. Что касается нитратов, то здесь чувствительность к концентрации магния несколько ниже, и при его плазменной концентрации $< 0,65$ мкмоль/л, уровень нитратов соответствует $16,81 \pm 0,86$, а при уровне магния $\geq 0,65$ содержание нитратов поднимается до $20,46 \pm 0,9$ [11].

Возвращаясь к вопросу об использовании рутинно определяемых лабораторных параметров в качестве предикторов неблагоприятного исхода, стоит остановиться на уровне мочевой кислоты. По имеющимся современным литературным данным гиперурикемия — это независимый, модифицируемый фактор неблагоприятного прогноза при ХСН и острой сердечной недостаточности [12].

Такое влияние объясняется стимулированием РААС и усугублением дисфункции эндотелия, т.к. в условиях ишемического метаболизма мочевая кислота действует как проокислитель, угнетающий синтез оксида азота [8, 12]. С мочевой кислотой связывают стимулирующее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет активации фактора роста, приводящую к развитию артериальной [12] и легочной гипертензии [8]. Отмечают, что риск развития артериальной гипертензии в течение 6 лет увеличивается при гиперурикемии на 40% [12].

Одновременно, если касаться дислипидотеи- нии как таковой, то сама по себе ХБП способствует ее развитию. И если при I-II стадиях ХБП речь идет о повышении концентрации триглицеридов в крови и снижении уровня холестерина липидов высокой плотности, то III-V стадии свидетельствуют о смешанной дислипидемии со смешанным атерогенным липидным профилем [12].

Согласно современным литературным данным повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл сопровождается повышением уровня общего холестерина на 46 мг/дл и, как следствие, ростом риска смерти на 36% [12]. При коронароангиографии степень сужения коронарных артерий коррелировала

в большей степени с гиперурикемией, чем с такими, всеми признанными факторами риска, как повышение артериального давления, возраст или снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [12].

Коррекция повышенного уровня мочевой кислоты возможна с помощью ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол), но рандомизированные исследования, посвященные вопросу целесообразности его применения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, пока отсутствуют [12].

Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, отсутствовали пациенты, высоко приверженные проводимой терапии, а низкая приверженность и ее полное отсутствие регистрировали у 77,5% и 22,5% пациентов, соответственно [13]. Постоянную диуретическую терапию на амбулаторном этапе не принимал никто, более того часто пациенты принимали диуретическую терапию по своему усмотрению (88%), и лишь 12% пациентов обращались за медицинской помощью при появлении таких первых симптомов декомпенсации, как отеки и нарастание одышки [13].

С другой стороны, обращают внимание на парадокс, связанный с возрастающей мотивированностью к лечению по мере нарастания тяжести сочетанной патологии у больных с ОДХСН и СД, в то время как арсенал терапевтических мероприятий постепенно сокращается [14]. Это приводит к неожиданному на первый взгляд результату — одинаковой эффективности лечения у “мотивированных” и “немотивированных” больных, госпитализированных по поводу ОДХСН и имеющих СД [14]. В частности, была отмечена одинаковая частота достижения целевого уровня гликированного гемоглобина у тех и других пациентов [14].

При анализе дневников самоконтроля у пациентов с ХСН пришли к выводу, что приверженность пациентов лечению сохраняется в случае проведения структурированного обучения в специальных школах для больных ХСН, однако при отсутствии интерактивности в проводимых занятиях приверженность лечению прогрессивно снижается со временем [15]. Приверженность пациентов лечению после обучения в школах составляет 90-98%, вне зависимости от того, были ли занятия интерактивными [15]. Но уже к 3 мес. она снижается до 80% при отсутствии интерактивных занятий, а затем до 67% и до 60% к концу 6 и 12 мес. при отсутствии интерактивных занятий, в то время как при интерактивности мотивированность лишь возрастала со временем [15].

Тем не менее, нельзя отрицать пользу от проводимых с пациентами занятий. Достижимые и позитивные в целом изменения в приверженности лечению не могли не сказаться на улучшении течения самой ХСН, что привело к снижению числа госпи-

тализаций за год по сравнению с предыдущим годом у всех больных, обучавшихся в школах на 31,8%, и на 39,1% при проведении с ними интерактивных занятий [15].

Подводя итог, нельзя не сказать о значительном прогрессе в диагностике и лечении ХСН за последние 30 лет [3]. Несмотря на большой диапазон исследований, посвященных вопросу использования различных лабораторных параметров в качестве предикторов неблагоприятного исхода, тем не менее, нельзя останавливаться

на достигнутом. Разностороннее представление о взаимосвязи патогенеза и прогноза при ОДХСН должно приблизить к разработке более оптимального лечения, улучшению качества жизни и прогноза для таких пациентов.

Не стоит относиться к уже существующим результатам, как к итоговым, а скорее наоборот, они могут и должны стать основой для новых вопросов и подходов к решению проблем, что в конечном итоге, несомненно, приблизит к решению проблемы в обозримом будущем.

Литература

1. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. The text of the National Guidelines issued jointly by the Society of Heart Failure Specialists, Russian Society of Cardiology and the Russian National Medical Society of General Practitioners (forth revision) was accepted at the Congress of the Society of Heart Failure Specialists on December 2012, on Board Meeting of the Society of Heart Failure Specialists on March 31, 2013 and at the Russian National Congress of Cardiology on September 25, 2013. Russ J of Heart Failure 2013; 14(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе ПКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность 2013; 14(7): 379-472).
2. Kositsyna IV, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. New opportunities in acute decompensated heart failure treatment. Russ J Kardiologicheskij Vestnik 2014; 9(2): 68-74. Russian (Косицина И.В., Терещенко С.Н., Ускач Т.Н. и др. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Кардиологический вестник 2014; 9(2): 68-74).
3. Arutyunov AG. ACE Inhibitors in CHF. Necessity despite the Change of Goals. Russ J Difficult Patient 2014; 12(5): 31-5. Russian (Арутюнов А.Г. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей. Трудный пациент 2014; 12(5): 31-5).
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J of Heart Failure 2010; 12(10):1076-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154.
5. Borisova MV. Acute decompensation of heart failure: frequency and risk factors of repeated hospitalizations. Medicine and education in Siberia 2013; (2): 38. Russian (Борисова М.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: частота и факторы риска повторных госпитализаций. Медицина и образование в Сибири 2013; (2): 38).
6. DeWolfe A, Lopez B, Arcement LM, et al. Low serum sodium as a poor prognostic indicator of mortality in congestive heart failure patients. Clin Cardiol 2010; 33(12): 13-7. doi: 10.1002/clc.20560.
7. Kobalava JD, Villevalde SV, Bagmanova NH, et al. The Ways to optimization anticoagulation prophylaxis of venous thromboembolic events in patients with decompensation of chronic heart failure: results of the Russian Register RETRO-SN. Russian Medical J 2013; 21(12): 593-600. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.Х. и др. Пути оптимизации антикоагулянтной профилактики венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: результаты российского регистра РЭТРО-СН. Русский медицинский журнал 2013; 21(12): 593-600).
8. Larina VN, Bart BE, Vartanyan EA. Factors effecting the decompensation of chronic heart failure in the elderly. J of the society of cardiology of the Russian federation 2013; 9(1): 15-24. Russian (Ларина В.Н., Барт Б.Е., Вартанян Е.А. Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(1): 15-24).
9. Borisova MV. Risk factors of hospital lethality at acute decompensation of heart failure. Medicine and education in Siberia 2012; 6: 32. Russian (Борисова М.В. Факторы риска госпитальной летальности при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Медицина и образование в Сибири 2012; 6: 32).
10. Ryndina NG. Transferrin and functional class of chronic heart failure in patients with anemic syndrome. Ukraine J of clinical and laboratory medicine. Russian (Рындина Н.Г. Трансферрин и функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемическим синдромом. Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини 2013; 8(1): 98-101).
11. Belovol AN, Kravivko SA, Kravchun PP. Hypomagnesemia as a predictor of decompensation of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus type 2. Russ J Arterial Hypertension 2013; 4(30): 35-9. Russian (Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия 2013; 4(30): 35-9).
12. Bugayenko V.V. Comorbid conditions: coronary heart disease and cardiorenal syndrome. Ukraine J Cardiol. 2012; (5):111-4. Russian (Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и кардиоренальный синдром. Украинский кардиологический журнал 2012; (5):111-4).
13. Berdnikov SV, Vishnevsky VI, Berdnikova OA. The clinical efficiency of various strategies of out-patient care among patients with severe heart failure. Russ J scientific notes of oryol state university. Series: natural, technical and medical sciences 2012; (3): 175-7. Russian (Бердников С.В., Вишневецкий В.И., Бердникова О.А. Особенности амбулаторного лечения и самоконтроля пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки 2012; (3): 175-7).
14. Strongin LG, Pochinka IG, Konysheva MC, et al. Glycemic control on development of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Russ J Diabetes 2012; (2): 17-21. Russian (Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С. и др. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом второго типа. Сахарный диабет 2012; (2): 17-21).
15. Arutunov GP, Evzerikhina AV, Rylova AK, et al. Clinical efficacy of various forms of continuing education of patients with chronic heart failure. Cardiosomatika 2013; (1): 55-62. Russian (Арутюнов Г.П., Евзерикина А.В., Рылова А.К. и др. Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Кардиосоматика 2013; (1): 55-62).