

УДК 616.12-005.4-06:616.379-008.64]-02:616.12-008.46-036-008.9-07

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.193856

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ І СУДИН ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ ХСН

О. В. Більченко, К. Ю. Ліпакова

Мета роботи: визначення особливостей динаміки клініко-лабораторних та ультразвукових показників у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при різних варіантах перебігу ХСН.

Матеріал та методи. Після курсу терапії в стаціонарі обстежено 100 чоловіків з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2 типу із $LV\ EF \geq 50\%$, ХСН II функціонального класу, зі швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 50 мл/хв/1,73 м², рівнем NT-proBNP ≥ 125 нг/мл.

Хворі були розподілені на групи залежно від характеру перебігу ХСН: група I (n=66) – пацієнти, зі стабільним перебігом, група II (n=34) – пацієнти із несприятливим перебігом. Хворі групи II, в свою чергу, були розподілені на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу: ХСН: IIa (n=7) – ті, що померли протягом року спостереження, IIб (n=13) – зі зниженням $LV\ EF$, IIв (n=14) – з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

Проводився аналіз скарг, кардіологічного анамнезу, об'єктивного дослідження, визначали рівні NT-proBNP, загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), досліджували глікозилований гемоглобін (HbA1c), рівень глюкози сироватки крові, інсуліну, розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Виконували трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ), досліджували ендотеліязалежну вазодилатацію плечових артерій (ЕДД).

Для визначення відмінностей між незалежними вибірками використовували U-критерій Манна-Уїтні. Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Проводився однофакторний дисперсійний аналіз із застосуванням непараметричного критерію Крускала-Уолліса.

Результати. Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця і СД 2 типу, яка прогресувала і закінчилася летальним результатом, асоціювався з достовірно старшим віком чоловіків, з більш тривалим анамнезом по ІХС та ЦД 2 типу, зниженою толерантністю до фізичного навантаження, високим рівнем АГ, яка доказово є потенційною причиною розвитку ХСН. І ступінь діастолічної дисфункції, незважаючи на те, що розміри лівого передсердя не виходили за межі нормальних, відзначалася у всіх пацієнтів, але середні розміри були достовірно більшими у померлих. Достовірно меншим у цих пацієнтів був $LV\ EDV$, що свідчить про більше порушення процесів діастолічного наповнення LV .

Пацієнти, у яких через 12 місяців спостереження, відзначено зниження систолічної функції LV , характеризувалися достовірними зниженнями медіан $LV\ EF$ (на 21,5 %) і дистанції тесту з 6-хвилинної ходьби (на 4,1 %), одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани ЕДД плечових артерій. Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани параметрів ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зрушень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14 %. Зниження систолічної функції серця асоціювалося з тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням $LV\ ESV$.

Висновки. Дві третини хворих на ІХС з ХСН зі збереженою $LV\ EF$ серця в поєднанні з ЦД 2 типу, що отримують патогенетичну комплексну терапію, мають стабільний перебіг ХСН при спостереженні впродовж року, який характеризується поліпшенням клініко-лабораторного стану хворих та параметрів структурно-функціонального стану серця і судин.

Несприятливий перебіг ХСН впродовж року на тлі патогенетичного комплексного лікування у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу супроводжується зниженням систолічної та/або діастолічної функції LV серця, толерантності до фізичних навантажень з одночасною відсутністю погіршення дисліпідемії і дисглікемії.

У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та збереженою $LV\ EF$ на стан систолічної та діастолічної функції LV значний вплив мають глікемія натщесерце та рівень HbA1c, що свідчить про важливу роль супутнього ЦД 2 типу в ремоделюванні серця у даній категорії хворих

Ключові слова: прогресуюча серцева недостатність, цукровий діабет 2 типу, несприятливий перебіг, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, структурно-функціональний стан серця та судин

1. Вступ

Співіснування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзберФВ) і ЦД 2 типу віщує підвищений ризик захворюваності та смертності. Отже, існує дедалі більша необхідність у пошуку нових діагностичних інструментів і методів лікування для поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із ХСН та ЦД 2 типу.

Відповідно, важливо для обох станів оптимізувати медикаментозну терапію та спосіб життя, одночасно зрівноважуючи потенціал побічних ефектів ліків. Хоча конкретних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із СНзберФВ, які страждають на ЦД, не існує [1], цій популяції ХСН необхідно приділяти особливу увагу. Проявами ураження серця при ЦД 2 типу є діастолічна і систолічна дисфункція лівого шлуночка (LV), гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, безсимптомні зони ішемії міокарда. На жаль, дані зміни часто виявляються після появи перших клінічних симптомів ураження міокарда. Тому актуальним питанням є своєчасне раннє виявлення порушень з боку серця у хворих з ЦД 2 типу за рахунок використання ехокардіографії (ЕхоКГ). Ультразвукові методи діагностики (УЗД), основною перевагою яких є неінвазивність, безпека і доступність, в даний час широко використовуються [1, 2]. Не менш важливе визначення у хворих із коморбідністю ІХС-ЦД 2 типу показників ліпідного та глікемічного профілів, що може допомогти в оптимізації лікування хворих із цією тяжкою поєднаною патологією та у профілактиці прогресування ХСН [3]. Дуже важливим аспектом вивчення даної коморбідності є визначення особливостей змін клініко-лабораторних та ультразвукових показників в динаміці спостереження та їх асоціацій з різними варіантами перебігу ХСН.

Мета дослідження – визначення особливостей динаміки клініко-лабораторних та ультразвукових показників у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при різних варіантах перебігу ХСН.

2. Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2 типу із сприятливим та несприятливим перебігом ХСН. Середній вік склав 59,0 [55,0; 61,0] років. Обстеження всіх хворих проводилося на базі терапевтичного відділення Кошарського недержавного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, протягом 2016–2017 років після курсу терапії в стаціонарі.

Для участі в дослідженні пацієнти давали письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включа-

ючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Критерії включення: вік від 50 до 70 років, LV EF ≥ 50 % (згідно критеріїв European Society of Cardiology, 2016) [4], ХСН II функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської Асоціації Серця), постінфарктний кардіосклероз, в поєднанні з ЦД 2 типу (за критеріями American Diabetes Association (ADA) American Diabetes Association Diabetes Care 2017), зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 50 мл/хв/1,73 м², рівень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл.

Всі обстежені хворі були розподілені на дві групи в залежності від характеру перебігу ХСН: група I (n=66) – пацієнти, зі сприятливим перебігом ХСН (середній вік – 60,0 [55,8; 63,3] років), група II (n=34) – пацієнти із несприятливим перебігом ХСН (середній вік – 58,0 [55,0; 60,3] років), в свою чергу хворі групи II були розділені на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу ХСН: підгрупа IIa (n=7) – пацієнти, які померли протягом року спостереження (середній вік – 63,0 [60,5; 65,0] років), підгрупа IIб (n=13) – пацієнти зі зниженням LV EF в кінці 2 місяця спостереження (середній вік – 63,0 [60,5; 65,0] років), підгрупа IIв – пацієнти з порушенням стану діастолічної функції серця в кінці періоду спостереження (середній вік – 54,5 [52,0; 57,0], (n=14).

При обстеженні проводився аналіз скарг, анамнезу, факторів судинного ризику, даних об'єктивного дослідження, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних методів дослідження.

Всім хворим визначали рівні загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЗХ ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ) ферментним методом на автоматичному біохімічному фотометрі Prestige 24 i (Японія) за допомогою наборів компанії PZ CORMAY S.A. (LQ CHOL; LQ TG; HDL DIRECT; LDL DIRECT, Польща) Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою: $КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$.

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначався в сироватці крові турбідиметричним методом з використанням набору Liquidirect (Human GmbH, Німеччина). Рівень глюкози сироватки крові досліджувався на біохімічному аналізаторі Flexor E («Vital Scientific N.V.», Нідерланди) набором «Глюкоза СПЛ» колориметричним методом GOD-POD. Рівень інсуліну визначався за допомогою набору реагентів Insulin Rapid AccuBind ELISA Kits (Monobind Insulin, США) методом твердофазного імуоферментного аналізу. Розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА) за формулою: $НОМА = \text{рівень інсуліну сироватки} \times \text{рівень глюкози} / 22,5$. Значення індексу більше 2,5 визначали як інсулінорезистентність.

NT-proBNP визначався імуоферментним методом («ELISA kit»).

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) виконувалася на ультразвуковому апараті Siemens-

AcUSONSC 2000 (SiemensMedicalSolution, Mountain-View, США) датчиком від 3,5 до 7 МГц за загально-прийнятою методикою. Оцінювалися найбільш інформативні показники такі як: кінцево-діастолічний об'єм LV (left ventricle end-diastolic volume) (LV EDV), кінцево-систолічний об'єм LV (left ventricle end-systolic volume) (LV ESV), лінійний розмір лівого передсердя (left atrium linear dimension) (LALD), фракція викиду лівого шлуночка (left ventricle ejection fraction) (LV EF). Маса міокарда LV (MMLV) визначалася за методикою Dereveux:

$$\text{MMLV} = 1,04 \times [(\text{ТМШПд} + \text{ТЗСЛВд} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$

Індекс маси міокарда LV (IMMLV) розраховувався як відношення MMLV до площі поверхні тіла (S): $\text{IMMLV} = \text{MMLV}/\text{S}$.

Досліджувалися час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (transmitral deceleration time) (Dt), час ізовольмічної релаксації LV (left ventricle isovolumic relaxation time) (IVRT), співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення LV в діастолу (the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole) (E/A), співвідношення максимальних швидкостей раннього наповнення LV за даними спектрального та тканинного доплерівського дослідження (the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early diastolic mitral annular velocity) (E/e'), середній тиск в легеневій артерії (mean pulmonary artery pressure) (PA MP).

Визначали також ендотеліязалежну вазодилатацію плечових артерій (endothelium dependent dilation) (EDD). Ступінь EDD визначалася в пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між спробами за методикою Celermajer D. S. [5] в модифікації Іванової О. В. [6].

Тривалість спостереження склала 12 місяців. Всі хворі отримували стандартне лікування: β-блокатор бісопролол – 2,5–5 мг один раз вранці, інгібітор АПФ раміприл – 5–10 мг один раз ввечері, амлодипін – 2,5–10 мг ввечері, аспірин – 75 мг один раз після обіду, аторвастатин 20 мг один раз після обіду, при необхідності додаткового зниження артеріального тиску – індапамід – 2,5 мг один раз вранці. Всі хворі отримували метформін 1000–1500 мг на добу.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми SPSS 19 для Windows. Кількісні змінні описували наступними параметрами: медіаною (Me), 25-им і 75-им центилями (Me [Q1; Q3]); якісні ознаки – у вигляді частоти подій (% від нормального числа спостережень). Для визначення відмінностей між незалежними вибірки використовували U-критерій Манна-Уїтні. Частоту

ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Проводився однофакторний дисперсійний аналіз із застосуванням непараметричного критерію Крускала-Уолліса, який використовує значення рангів (порядкову статистику) вимірювань.

4. Результати дослідження

В результаті проведеного дисперсійного аналізу у всіх досліджуваних хворих виявлено достовірний вплив рівня HbA1c на LV EF ($p=0,001$). Значення показника χ^2 для критерію Крускала-Уолліса склало 10,719 при $df=1$ (число ступенів свободи). Виявлено достовірний вплив рівня глюкози натщесерце на E/A ($p=0,003$) ($\chi^2=8,867$ при $df=1$).

При дослідженні впливу показників ліпідного обміну на показники структурно-функціонального стану серця виявлено вплив рівню ЗХ на LV EF ($p=0,008$) ($\chi^2=7,039$ при $df=1$), рівню ТГ на Dt ($p=0,02$) ($\chi^2=5,416$ при $df=1$). Також було виявлено асоційованість EDD із співвідношенням E/e' ($p=0,024$) ($\chi^2=5,071$ при $df=1$).

У групі хворих із стабільним перебігом ХСН виявлено вплив рівня глюкози натщесерце на Dt ($p=0,024$) ($\chi^2=5,087$ при $df=1$) та на співвідношення E/e' ($p=0,032$) ($\chi^2=4,622$ при $df=1$). Виявлено асоційованість EDD із співвідношенням E/e' ($p=0,007$) ($\chi^2=7,166$ при $df=1$).

У групі хворих зі сприятливим перебігом ХСН на тлі достовірно позитивної динаміки медіан LV EF і всіх досліджуваних параметрів його діастолічного наповнення мали місце достовірне зниження в крові рівня NT-proBNP, достовірне збільшення ступеня EDD плечових артерій і дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою, виразна позитивна динаміка показників метаболічного профілю, що свідчило про поліпшення у них функціонального стану серця, ліпідного і вуглеводного обмінів, функціонального стану ендотелію та підвищені толерантності до фізичного навантаження (табл. 1).

При дослідженні впливів початкових показників у хворих із несприятливим перебігом у підгрупі хворих з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження виявлено вплив HbA1c на IVRT ($p=0,039$) ($\chi^2=4,242$ при $df=1$).

У хворих, що померли, не було виявлено впливів досліджуваних показників на показники структурно-функціонального стану серця.

У групі хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівня HbA1c на LV EF ($p=0,049$) ($\chi^2=3,863$ при $df=1$) та на співвідношення E/e' ($p=0,032$) ($\chi^2=4,622$ при $df=1$). Виявлено вплив EDD на LV EF ($p=0,009$) ($\chi^2=6,865$ при $df=1$) та асоційованість із співвідношенням E/e' ($p=0,038$) ($\chi^2=4,318$ при $df=1$).

При дослідженні впливу показників ліпідного обміну у хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив на показники структурно-функціонального стану серця виявлена асоціація рівню ЗХ з PA MP ($p=0,050$) ($\chi^2=3,842$ при $df=1$) та із співвідношенням E/e' ($p=0,011$) ($\chi^2=6,499$ при $df=1$) та рівню ТГ із Dt ($p=0,049$) ($\chi^2=4,181$ при $df=1$).

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників та показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу зі сприятливим перебігом ХСН (І група) після 12 місяців спостереження (n=66) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні	Через 12 місяців	p
сАТ, мм рт. ст.	135,0 [130; 145]	130,0 [130; 135]	0,001
дАТ, мм рт. ст.	82,5 [80; 90]	80,0 [75; 80]	0,001
ПАТ, мм рт. ст.	50,0 [45; 60]	50,0 [50; 55]	>0.05
ІМТ, кг/м ²	26,92 [26,07; 27,85]	26,35 [25,33; 27,51]	0,001
Тест 6-хвилинної ходьби, м	366,5 [338,7; 389,0]	377,0 [354; 400]	0,001
НbAc1, %	7,0 [6,6; 7,2]	6,7 [6,5; 6,9]	0,001
Інсулін крові, мкМО/мл	19,21 [15,32; 22,61]	17,50 [15,89; 20,69]	0,001
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,05 [5,77; 6,30]	6,0 [5,8; 6,1]	>0.05
Індекс НОМА, ум.од.	4,9 [4,04; 6,35]	4,59 [4,10; 5,56]	0,001
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	8,4 [7,8; 8,8]	7,95 [7,40; 8,30]	0,001
ЗХС, мг/дл	233,5 [224,5; 245,3]	225,5 [212,5; 233,0]	0,001
ТГ, мг/дл	167,5 [156,0; 183,3]	167,0 [155,0; 176,0]	0,001
ХС ЛПВЩ, мг/дл	42,0 [41,0; 43,0]	42,0 [41,0; 43,2]	>0.05
ХС ЛПНЩ, мг/дл	159,0 [148,6; 171,5]	149,1 [138,3; 159,0]	0,001
КА	4,6 [4,3; 4,8]	4,3 [4,1; 4,6]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	190,0 [161,5; 225,3]	156,5 [138,8; 176,0]	0,001
LALD, мм	35,5 [34,8; 36,6]	35,1 [34,1; 36,2]	0,001
LV EDV, мл	113,9 [106,4; 123,8]	112,8 [107,3; 118,2]	0,001
LV ESV, мл	37,6 [35,0; 44,1]	38,2 [35,0; 41,3]	0,001
LV EF, %	66,3 [64,4; 67,6]	66,98 [65,0; 68,3]	0,002
ММ	292,9 [202,7; 317,0]	287,5 [207,3; 313,1]	0,029
ІММ	143,3 [100,2; 154,4]	140,3 [102,4; 155,5]	>0.05
РА МР, мм рт. ст.	16,05 [14,37; 17,72]	15,38 [14,67; 16,83]	0,018
E/A, ум. од.	0,75 [0,72; 0,78]	0,90 [0,85; 0,94]	0,001
Dt, сек	0,23 [0,22; 0,25]	0,20 [0,21; 0,22]	0,001
IVRT, сек	0,13 [0,12; 0,14]	0,12 [0,11; 0,12]	0,001
E/e', ум. од.	7,28 [6,94; 7,66]	6,84 [6,27; 7,22]	0,001
EDD, %	9,0 [8,5; 9,6]	9,0 [8,7; 9,8]	0,029

При аналізі впливу початкових показників ліпідного та вуглеводного обмінів на показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів підгрупи зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження було виявлено вплив рівню НbAc1 на співвідношення E/e' (p=0,028) ($\chi^2=4,821$ при df=1).

Пацієнти підгрупи Пб, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірними зниженнями медіан LV EF (на 21,5 %) і дистанції тесту

з 6-хвилинною ходьбою (на 4,1 %), що свідчило про закономірне погіршення переносимості фізичних навантажень на тлі зниження скорочувальної здатності міокарда. Одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани EDD плечових артерій. Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани параметрів ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зру-

шень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14 %. Зниження систолічної функції серця асоціювалося з тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням LV ESV. Медіани показників діастолічної функції LV мали незначно виражену, але достовірну, негативну динаміку (табл. 2).

У групі хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівня HbA_{1c} на LV EF ($p=0,049$) ($\chi^2=3,863$ при $df=1$) та на співвідношення E/e' ($p=0,032$)

($\chi^2=4,622$ при $df=1$). Виявлено вплив EDD на LV EF ($p=0,009$) ($\chi^2=6,865$ при $df=1$) та на співвідношення E/e' ($p=0,038$) ($\chi^2=4,318$ при $df=1$).

У групі пацієнтів з погіршенням діастолічної функції LV серця перш за все звертали на себе увагу достовірна негативна динаміка медіан усіх досліджуваних параметрів діастолічного наповнення LV і недостовірні позитивні зміни параметрів вуглеводного обміну. Медіана EDD плечових артерій мала тенденцію до зростання (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників та показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу у підгрупі зі зниженням LV EF після 12 місяців спостереження (підгрупа ІІб) (n=13) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні	Через 12 місяців	P
сАТ, мм рт. ст.	140,0 [140,0; 147,5]	135,0 [130,0; 135,0]	0,004
дАТ, мм рт. ст.	85,0 [77,5; 90,0]	75,0 [70,0; 75,0]	0,001
ПАТ, мм рт. ст.	50,0 [50,0; 70,0]	60,0 [60,0; 65,0]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	24,8 [23,9; 25,6]	24,3 [23,39; 24,6]	0,002
Тест 6-хвилинної ходьби, м	358,0 [340,0; 370,0]	340,0 [334,0; 348,0]	0,030
HbA _{1c} , %	7,3 [6,8; 7,5]	6,8 [6,5; 7,0]	0,005
Інсулін крові, мкМО/мл	27,7 [25,0; 32,1]	24,4 [22,8; 26,6]	0,002
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	7,0 [6,3; 7,4]	6,6 [6,3; 6,8]	0,022
Індекс НОМА, ум. од.	8,2 [7,1; 10,0]	6,93 [6,5; 8,0]	0,003
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	9,0 [8,55; 9,25]	8,5 [8,3; 8,95]	0,006
ЗХС, мг/дл	273,0 [261,5; 289,5]	265,0 [256,0; 286,5]	0,050
ТГ, мг/дл	156,0 [136,5; 173,5]	154,0 [137,0; 163,5]	>0,05
ХС ЛПВЩ, мг/дл	42,0 [41,0; 43,0]	42,0 [40,5; 43,0]	>0,05
ХС ЛПНЩ, мг/дл	197,2 [189,2; 218,4]	193,0 [182,0; 215,7]	>0,05
КА	5,7 [5,2; 5,9]	5,2 [5,1; 5,9]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	234,0 [195,0; 312,5]	208,0 [200,5; 276,0]	>0,05
LALD, мм	37,1 [35,3; 37,6]	37,4 [35,3; 37,8]	>0,05
LV EDV, мл	118,2 [111,2; 121,0]	110,2 [105,4; 112,3]	0,004
LV ESV, мл	44,1 [41,4; 46,8]	56,3 [54,3; 57,9]	0,001
LV EF, %	62,4 [61,5; 62,8]	48,9 [48,1; 49,4]	0,001
ММ	258,0 [228,3; 274,4]	242,5 [221,6; 251,6]	0,002
ІММ	130,8 [116,2; 148,4]	124,2 [114,1; 138,4]	0,006
РА МР, мм рт. ст.	18,2 [17,8; 19,1]	19,0 [18,4; 19,5]	0,001
E/A, ум. од.	0,86 [0,69; 0,78]	0,67 [0,63; 0,72]	0,001
Dt, сек	0,25 [0,23; 0,26]	0,26 [0,25; 0,28]	0,005
IVRT, сек	0,14 [0,13; 0,15]	0,15 [0,14; 0,16]	0,014
E/e E/e', ум. од.	7,99 [7,58; 8,5]	8,18 [7,63; 8,58]	0,033
EDD, %	6,3 [5,4; 6,9]	6,1 [5,3; 6,8]	>0,05

Таблиця 3

Динаміка клініко-лабораторних показників та показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу у підгрупі з порушенням стану діастолічної функції серця (підгрупа Пв) після 12 місяців спостереження (n=14) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні	Через 12 місяців	P
сАТ, мм рт. ст.	150,0 [145,0; 156,2]	140,0 [138,8; 141,2]	0,001
дАТ, мм рт. ст.	87,5 [78,7; 90,0]	80,0 [73,7; 80,0]	0,002
ПАТ, мм рт. ст.	67,5 [58,7; 75,0]	62,5 [55,0; 66,3]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	29,7 [29,3; 30,4]	29,7 [29,4; 30,3]	>0,05
Тест 6-хвилинної ходьби, м	378,0 [360,5; 385,0]	377,5 [354,0; 383,0]	>0,05
НbAc1, %	7,4 [6,8; 7,7]	7,2 [6,9; 7,3]	>0,05
Інсулін крові, мкМО/мл	30,6 [28,5; 33,8]	30,4 [29,4; 33,5]	>0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,2 [5,8; 6,]	6,3 [5,98; 6,5]	>0,05
Індекс НОМА, ум. од.	8,3 [7,97; 9,3]	6,9 [6,5; 7,97]	>0,05
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	9,0 [8,6; 9,3]	8,5 [8,1; 9,3]	0,011
ЗХС, мг/дл	252,5 [248,5; 264,8]	251,5 [240,8; 261,5]	>0,05
ТГ, мг/дл	173,0 [156,0; 182,0]	164,0 [154,8; 181,8]	>0,05
ХС ЛПВЩ, мг/дл	42,0 [41,0; 44,0]	42,0 [41,8; 44,0]	>0,05
ХС ЛПНЩ, мг/дл	177,4 [172,8; 183,5]	177,0 [164,8; 184,2]	>0,05
КА	5,05 [4,9; 5,15]	5,0 [4,7; 5,2]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	308,5 [210,0; 351,2]	289,5 [256,3; 311,0]	>0,05
LALD, мм	36,9 [35,9; 37,6]	37,3 [35,9; 37,6]	>0,05
LV EDV, мл	117,2 [107,5; 123,8]	116,9 [107,5; 118,2]	>0,05
LV ESV, мл	37,9 [35,0; 42,3]	39,1 [35,0; 41,0]	>0,05
LV EF, %	66,5 [65,9; 67,6]	66,5 [64,1; 67,9]	>0,05
ММ	306,3 [277,5; 325,1]	303,1 [285,7; 319,3]	>0,05
ІММ	146,3 [136,1; 158,7]	144,3 [136,3; 156,6]	>0,05
РА МР, мм рт. ст.	16,6 [15,4; 17,2]	18,4 [17,3; 19,1]	0,001
E/A, ум. од.	0,69 [0,66; 0,79]	0,58 [0,55; 0,65]	0,001
Dt, сек	0,26 [0,24; 0,27]	0,28 [0,26; 0,29]	0,001
IVRT, сек	0,14 [0,13; 0,14]	0,16 [0,15; 0,17]	0,001
E/e', ум. од.	6,63 [6,32; 7,61]	7,16 [6,76; 7,98]	0,001
EDD, %	9,5 [8,5; 10,4]	9,6 [8,8; 10,5]	>0,05

Таким чином, несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу у вигляді зниження систолічної функції LV серця асоціювався з одночасними наростанням порушень його діастолічного наповнення і зниженням толерантності до фізичних навантажень. Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу у вигляді зниження діастолічної функції LV серця асоціювався з наростанням ступеня діастолічних розладів і тенденцією до зниження толерантності до фізичних навантажень. Сприятливий перебіг ХСН зі збереженою LV EF серця у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ЦД

2 типу асоціювався з одночасними позитивними зрушеннями як у клінічному стані та структурно-функціональному стані серця і судин, так і у метаболічному статусі хворих.

4. Обговорення результатів дослідження

Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця і ЦД 2 типу, яка прогресувала і закінчилася летальним результатом, асоціювався з достовірно старшим віком чоловіків, з більш тривалим анамнезом по ІХС та ЦД 2 типу, зниженою фізичною активністю, високим рівнем АГ, яка доказово є потен-

ційною причиною розвитку ХСН. І ступінь діастолічної дисфункції, незважаючи на те, що розміри лівого передсердя не виходили за межі нормальних, відзначалася у всіх пацієнтів, але середні розміри були достовірно більшими у померлих. Достовірно меншим у цих пацієнтів був LV EDV, що свідчить про більшу порушення процесів діастолічного наповнення LV.

Накопичені дотепер дані спростовують чільне значення систолічної дисфункції LV як єдиного гемодинамічного предиктора виникнення клінічних виявів ХСН. Для визначення ХСН при відсутності зниження LV EF було запропоновано термін «СНзберФВ». А з огляду на те, що першопричиною виникнення ХСН у більшості таких пацієнтів є порушення діастолічної функції LV, можливим є використання й терміну «діастолічна СН» [7], що також співпадає з даними, які отримані в нашому дослідженні.

Гіперглікемія також має великий вплив на зміни серця і судин при ЦД 2 типу і може безпосередньо спричинити скоротливу дисфункцію кардіоміоцитів, фрагментацію мітохондріальної мережі та підвищення активності протеїнкінази С [8, 9]. До того, це викликає активацію активних форм кисню та вивільнення ВЖК як в ендотеліальних, так і у клітинах гладеньких м'язів, що призводить до концентричного ремоделювання LV і підвищує діастолічну жорсткість LV [10].

Дослідники відзначають у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД U-подібну залежність між рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1) та ризиком смерті [11]. Так, оптимальний рівень HbA1c перебуває в межах 7–8 ммоль/л. Відзначають, що низький рівень HbA1 властивий гетерогенній групі хворих, яка складається не тільки з добре компенсованих хворих на ЦД, а й пацієнтів із коморбідними захворюваннями, які мають зниження глікемії і відзначаються несприятливим прогнозом (онкологічні захворювання в термінальній стадії, виражена хронічна ниркова недостатність, печінкова недостатність, кахексія будь-якого генезу).

З іншого боку, є очевидним прямий зв'язок між збільшенням рівня HbA1c з ризиком смертельного результату [12]. Проведені дослідження, що охоплювали пацієнтів із початково високим рівнем HbA1, демонструють, що зниження HbA1c на ≥ 1 % призводить до уповільнення прогресування ХСН упродовж 12 міс. [13]. Проте метааналіз досліджень UKPDS, ACCORD, ADVANCE та VADT не виявив впливу більш інтенсивного контролю глікемії у порівнянні з менш інтенсивним (Δ HbA1c склало 0,9 %) на ризик госпіталізацій з приводу ХСН або смерті, зумовленої ХСН, HR склало 1,0 (95 % ДІ 0,86–1,16) [14]. Згідно з іншими рекомендаціями, при наявності ХСН у хворих на ЦД похилого віку та/або з очікуваною тривалістю життя менш ніж п'ять років цільовим значенням HbA1c є рівень менш як 8,0 %, у хворих середнього віку – менше ніж 7,5 % [15].

У процесі проспективного когортного дослідження FRAIL-HF 450 пацієнтів старіших за 70 років, госпіталізованих з приводу СН, перевірена загальна

слабкість відповідно до зазначених клінічних маркерів. Однорічна виживаність була значно нижче у слабкій групі (75 %) у порівнянні з фізично більш витривалими пацієнтами (89 %). Швидкість ходьби була найпомітнішою відзнакою між слабкими та витривалими пацієнтами [16]. Важливість загальної слабкості як чинника ризику розвитку ХСН відбивається у вікових групах. У недавньому дослідженні A. Bottle et al. [17] перша госпіталізація мала найвищий коефіцієнт ризику для фізично слабких осіб у віці понад 65 років проти осіб такого ж віку, але фізично більш витривалих.

Ці дані свідчать про необхідність ретельного активного динамічного контролю у даній категорії хворих за рівнями АТ, ЧСС, толерантністю до фізичного навантаження, показниками функціонального стану серця і судин за даними УЗД, а також про важливість постійного контролю прихильності до антигіпертензивного, ліпідкоригуючого і цукрознижувального лікування і моніторингу ліпідного і глікемічного профілів.

Обмеження дослідження. Невелика кількість досліджених хворих не дозволяє розповсюдити отримані дані на всю популяцію хворих, що потребує подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Внаслідок підвищеного ризику серцево-судинної смерті пацієнти із СНзберФВ та ЦД 2 типу заслуговують більш ретельної оцінки, якщо симптоми припускають наявність ІХС. Хоча результати нашого аналізу підтверджують це, необхідні подальші дослідження з вивчення діастолічної дисфункції міокарда у хворих на ХСН із ЦД 2 типу для визначення оптимальних стратегій ведення пацієнтів з цієї групи високого ризику та розробки рекомендацій для клінічної практики.

5. Висновки

1. Дві третини хворих на ІХС з ХСН зі збереженою LV EF серця в поєднанні з ЦД 2 типу, що отримують патогенетичну комплексну терапію, мають стабільний перебіг ХСН при спостереженні впродовж року, який характеризується поліпшеннями клініко-лабораторного стану хворих та параметрів структурно-функціонального стану серця і судин.

2. Несприятливий перебіг ХСН впродовж року на тлі патогенетичного комплексного лікування у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу супроводжується зниженням систолічної та/або діастолічної функції LV серця, толерантності до фізичних навантажень з одночасною відсутністю погіршення дисліпідемії і дисглікемії.

3. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та збереженою LV EF на стан систолічної та діастолічної функції LV значний вплив мають глікемія натщесерце та рівень HbA1c, що свідчить про важливу роль супутнього ЦД 2 типу в ремоделюванні серця у даній категорії хворих.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Bowes, C. D., Lien, L. F., Butler, J. (2019). Clinical aspects of heart failure in individuals with diabetes. *Diabetologia*, 62 (9), 1529–1538. doi: <http://doi.org/10.1007/s00125-019-4958-2>
2. Maggioni, A. P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Leiro, M. C. et al. (2013). EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, 15 (7), 808–817. doi: <http://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
3. Yahagi, K., Kolodgie, F. D., Lutter, C., Mori, H., Romero, M. E., Finn, A. V., Virmani, R. (2017). Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37 (2), 191–204. doi: <http://doi.org/10.1161/atvbaha.116.306256>
4. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37 (27), 2129–2200. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
5. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D. et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*, 340 (8828), 1111–1115. doi: [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](http://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f)
6. Иванова, О. В., Рогоза, Т. В., Балахонова, Г. Н. (1998). Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. *Кардиология*, 3, 37–41.
7. Гаврюшина, С. В., Агеев, Ф. Т. (2018). Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*, 58 (4), 55–64.
8. Falcão-Pires, I., Hamdani, N., Borbély, A., Gavina, C., Schalkwijk, C. G., van der Velden, J. et al. (2011). Diabetes Mellitus Worsens Diastolic Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis Through Altered Myocardial Structure and Cardiomyocyte Stiffness. *Circulation*, 124 (10), 1151–1159. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.111.025270>
9. Van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, M. L., Falcao-Pires, I., Musters, R. J., Kupreishvili, K. et al. (2008). Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart. *Circulation*, 117 (1), 43–51. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.107.728550>
10. Joubert, M., Manrique, A., Cariou, B., Prieur, X. (2019). Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes & Metabolism*, 45 (3), 238–247. doi: <http://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.003>
11. Elder, D. H. J., Singh, J. S. S., Levin, D., Donnelly, L. A., Choy, A.-M., George, J. et al. (2015). Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *European Journal of Heart Failure*, 18 (1), 94–102. doi: <http://doi.org/10.1002/ejhf.455>
12. Rubin, J., Matsushita, K., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R., Coresh, J., Selvin, E. (2012). Chronic Hyperglycemia and Subclinical Myocardial Injury. *Journal of the American College of Cardiology*, 59 (5), 484–489. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.875>
13. Починка, И. Г. (2017). Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка» (обзор). *Медицинский альманах*, 6 (51), 103–118.
14. Giorgino, F., Home, P. D., Tuomilehto, J. (2016). Glucose Control and Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Is the Picture Clear? *Diabetes Care*, 39 (2), 187–195. doi: <http://doi.org/10.2337/dcs15-3023>
15. Дедов, И. И., Шестакова, М. В., Майоров, А. Ю. (Ред.) (2017). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 20 (1S), 112.
16. Vidán, M. T., Blaya-Novakova, V., Sánchez, E., Ortiz, J., Serra-Rexach, J. A., Bueno, H. (2016). Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 18 (7), 869–875. doi: <http://doi.org/10.1002/ejhf.518>
17. Bottle, A., Kim, D., Hayhoe, B., Majeed, A., Aylin, P., Clegg, A., Cowie, M. R. (2019). Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. *Age and Ageing*, 48 (3), 347–354. doi: <http://doi.org/10.1093/ageing/afy194>

Received date 19.12.2019

Accepted date 16.01.2020

Published date 31.01.2020

Ліпакова Катерина Юрївна, асистент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: ekaterinalipakova@gmail.com

Більченко Олександр Вікторович, завідувач кафедри, кафедра внутрішньої медицини, нефрології та загальної практики-сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176