

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Н.А. Ткач, О.Л. Філатова, Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник,
Н.Г. Ліпкан, Л.Г. Воронков

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) залежно від наявності в них цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи. Проаналізовано 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу за NYHA, ФВЛШ $\leq 40\%$, віком 40–80 років (медіана (верхній; нижній квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). До досліджуваної групи увійшли переважно хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Для аналізу всіх пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ розподілили на дві групи: в I групу увійшли 338 (69 %) хворих без ЦД, II групу становили 152 (31 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2-го типу.

Результати та обговорення. За результатами аналізу не виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за віком пацієнтів, загальними показниками гемодинаміки, середньодобовою частотою серцевих скорочень, функціональним класом ХСН за NYHA, частотою супутнього хронічного обструктивного захворювання легень та тривалістю існування ознак ХСН. Зафіксовано меншу частку пацієнтів з фібриляцією передсердь у II групі, більший показник індексу маси тіла пацієнтів у I групі, показник E/e' та індекс маси міокарда лівого шлуночка були більшими в пацієнтів без супутнього ЦД. У ході дослідження виявили значно вищий рівень сечової кислоти в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, за показниками оксидативного стресу та прозапальних маркерів, рівня NT-proBNP та інсуліну статистично значущої різниці між групами не встановлено. Також не спостерігали статистично значущої різниці між групами щодо значень потокозалежної вазодилатації. Показано, що поєднання ІХС та ЦД 2-го типу є основним фактором високої летальності в пацієнтів з ХСН. Утім не виявлено різниці щодо тривалості життя пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД. Також виявлено статистично значуще гірше виживання пацієнтів з рівнем глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

Висновки. П'ятирічна виживаність пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД статистично значуще не відрізнялася, тоді як у загальній групі гіршу 5-річну виживаність зареєстровано для тих хворих, які мали показник глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, виживаність.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – одна з провідних проблем сучасної медицини, що характеризується значною поширеністю, несприятливим прогнозом та вагомими фінансовими витратами за рахунок частих госпіталізацій пацієнтів з приводу декомпенсації захворювання [2, 29]. За останні десятиліття суттєво розширилися можливості лікування таких хворих, завдяки чому збільшилася тривалість їх життя. З огляду на це постає низка питань щодо ведення пацієнтів, в яких ХСН поєднується із супутніми захворюваннями, а також вплив останніх на перебіг ХСН та її прогноз [14]. Завчасне діагностування коморбідних станів та реалізація належної стратегії комплексного лікування пацієнтів з ХСН та супутньою патологією вбачається вельми актуальним завданням.

Поєднання ХСН та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу – досить поширене явище, яке суттєво впливає на клінічний перебіг і прогноз хворих. Обидві патології часто трапляються в дорослій популяції: ЦД 2-го типу виявляють із частотою 8,5 %, ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) – 3,3 % [27]. Частота виникнення ХСН у хворих на ЦД 2-го типу, за даними різних досліджень, становить 10–30 % [11, 19]. Водночас частота виникнення ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН сягає 40–45 % (за даними європейських та північноамериканських реєстрів) [26].

Наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів з ХСН пов'язана з гіршим клінічним станом та підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинних причин незалежно від величини ФВЛШ порівняно з пацієнтами з ХСН без супутнього ЦД 2-го типу [16]. Причинами ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу є не тільки ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія, а й розвиток специфічної для цього захворювання діабетичної кардіоміопатії [20]. Своєю чергою, ХСН зі зниженою ФВЛШ є незалежним предиктором фатальних та нефатальних клінічних наслідків у пацієнтів із ЦД 2-го типу [28].

На сьогодні бракує досліджень, які б оцінювали особливості перебігу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, а також повною мірою пояснювали взаємозв'язок між ХСН та ЦД 2-го типу.

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі сер-

цевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, ФВЛШ ≤ 40 %, віком 40–80 років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь (ФП). Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок.

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років; ФВЛШ > 40 %; з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 6 міс; набутими органічними та вродженими вадами серця; запальними та рестриктивними (такими як амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз) ураженнями міокарда; вираженою нирковою та печінковою недостатністю; бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV стадії; з клінічними ознаками або підтвердженим діагнозом онкологічних та інфекційних захворювань; цукровим діабетом 1-го типу.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Усі пацієнти були проконсультовані ендокринологом. Діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [24].

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI) та визначали показники оксидативного стресу (2,4-динітрофенілгідрозони, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза), визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Лікування хворих здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1]. Як правило, воно передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сар-

танів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. ЦД лікували відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [24].

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм Statistica 12.0. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Для аналізу даних використовували методи описової статистики. Кількісні параметри представляли у вигляді n, середнього арифметичного, стандартного відхилення, медіани, нижнього та верхнього квантилів; категорійні параметри – як кількість випадків і частка. Оскільки, як правило, розподіл показників у групах відрізнявся від нормального, порівняння груп за кількісними параметрами проводили з використанням критерію Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ

Для аналізу всіх пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ розподілили на дві групи: в I групу увійшли 338 (69 %) хворих без ЦД, II групу становили 152 (31 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2-го типу.

Групи статистично значуще не відрізнялися за віком, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю ГХ, співвідношенням статей, частотою перенесеного інфаркту міокарда та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. Також не виявлено статистично значущої різниці між групами за такими гемодинамічними показниками, як частота серцевих скорочень (ЧСС) (зокрема середньодобова ЧСС за даними холтерівського моніторингування ЕКГ), систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск), а також за ФК за NYHA, частотою виявлення супутнього хронічного обструктивного захворювання легень та тривалістю існування ознак ХСН. Водночас зафіксовано статистично значуще меншу частку пацієнтів з ФП у II групі, ніж у I, – відповідно 44,7 і 62,1 % ($p=0,034$; *табл. 1*).

Досить очікуваним у пацієнтів із ЦД 2-го типу виявився статистично значуще вищий індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів: 27,76 г/м² у I групі проти 29,75 г/м² у II групі ($p=0,0001$; *табл. 2*).

При зіставленні показників структурно-функціонального стану серця у порівнюваних групах статистично значущі відмінності були виявлені лише за показниками E/e' та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) – вони виявилися більшими в пацієнтів без супутнього ЦД 2-го типу (*табл. 3*).

Групи не відрізнялися за основними показниками загального та біохімічного аналізів крові, окрім рівня холестерину ліпопротеїнів високої

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка у групах залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Чоловіки	269 (79,6 %)	104 (68,42 %)
Жінки	69 (20,4 %)	48 (31,58 %)
ІХС у поєднанні з ГХ	276 (81,7 %)	127 (83,6 %)
ІХС	41 (12,1 %)	14 (9,2 %)
ГХ	21 (6,2 %)	11 (7,2 %)
Інфаркт міокарда	130 (38,5 %)	63 (41,4 %)
ХОЗЛ	68 (20,1 %)	41 (26,97 %)
ФП	210 (62,1 %)	68 (44,7 %)*
ФК за NYHA		
II	74 (21,9 %)	49 (32,3 %)
III–IV	264 (78,1 %)	103 (67,7 %)

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ($p=0,034$). ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика обстежених хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за віком, тривалістю серцевої недостатності, параметрами гемодинаміки та індексом маси тіла (медіана (верхній; нижній квантиль))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Вік	63 (55; 70)	64 (59; 69)
Тривалість ХСН, міс	24 (6; 45)	15,5 (6; 36)
ЧСС за 1 хв	90 (78; 105)	90 (80; 105)
Середньодобова ЧСС за 1 хв	82 (66; 93)	73 (63; 91)
САТ, мм рт. ст.	130 (115; 142)	130 (115; 150)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70; 90)	80 (70; 90)
ІМТ, кг/м ²	27,76 (24,33; 32,1)	29,75 (26,7; 34,8)*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ($p=0,0001$).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній кuartилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
ЛП, см	4,9 (4,55; 5,34)	4,9 (4,5; 5,15)
Індекс об'єму ЛП, см ³	135 (114; 171)	125 (105; 155)
ПП, см	5 (4,45; 5,58)	5,0 (4,3; 5,4)
Площа ПП, см ²	30 (25,8; 35)	28 (26; 55)
ФВЛШ, %	30 (25; 37)	29 (23; 35)
Індекс КДО, мл/м ²	98,7 (81,9; 128,29)	95,97 (81,9; 119,5)
Індекс КСО, мл/м ²	86,11 (56,98; 120,62)	68,45 (55,87; 87,72)
Індекс УО, мл	29,22 (23,81; 36,36)	28,8 (22,14; 35,48)
E/e'	12 (9,5; 16,5)	14,27 (11,5; 17,8)**
IVRT, мс	80 (70; 110)	80 (60; 100)
ММЛШ, г	300 (253; 365)	293,5 (245; 342)
ІММЛШ, г/м ²	150,71 (125; 179,1)	140,7 (117,9; 159,7)*
СТЛА, мм рт. ст.	55 (45; 65)	55 (49,5; 65)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,016; ** p=0,003. ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; УО – ударний об'єм; E/e' – відношення ранньодіастолічної швидкості трансмітрального потоку до швидкості раннього діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана; IVRT – час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

щільності (ХСЛПВЩ), який виявився нижчим у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу (табл. 4).

У ході дослідження виявлено статистично значуще вищий рівень сечової кислоти в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу. За показниками оксидативного стресу та прозапальних маркерів, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та інсуліну групи статистично значуще не відрізнялися (табл. 5, 6).

Не зафіксовано статистично значущої різниці між групами щодо показника потокозалежної вазодилатації плечової артерії. Аналіз функціонального стану нирок у досліджуваних групах засвідчив статистично значуще вищий рівень креатиніну крові й меншу швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із ЦД 2-го типу. За іншими показниками, які характеризують функціональний стан нирок, групи статистично значуще не відрізнялися (табл. 7).

Не встановлено різниці щодо тривалості життя між досліджуваними групами пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД (рис. 1).

У частини пацієнтів загальної групи (n=45) оцінювали виживаність упродовж 5 років залежно від рівня HbA1c. При розподілі пацієнтів за медіа-

ною HbA1c, яка становила 7,4 %, спостерігали статистично значуще гірший прогноз у хворих, у яких цей показник був більшим за медіану (рис. 2).

ОБГОВОРЕННЯ

В обстеженій когорті хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ цукровий діабет 2-го типу зареєстровано у 31 % випадків. Цей показник дещо нижчий за дані європейських та північноамериканських реєстрів, в яких частка осіб із ЦД 2-го типу серед хворих з ХСН становила 40–45 % [26], але близький до відповідного показника в багатоцентрових дослідженнях, в які залучали пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Поседнання ІХС та ЦД 2-го типу є основним фактором високої летальності в пацієнтів з ХСН [4]. У дослідженні S. Solomon та співавторів продемонстровано, що у хворих із ЦД 2-го типу через 2 роки після інфаркту міокарда ХСН виникає вдвічі частіше, ніж у хворих без ЦД 2-го типу [23]. Розвиток ХСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу обумовлений поєднанням ІХС з діабетичною мікроангіо-

Таблиця 4

Порівняльна характеристика лабораторних показників крові хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,3; 4,6)	4,5 (4,34; 4,7)
Na ⁺ , ммоль/л	143 (142; 145)	144 (142; 145)
Сечова кислота, мкмоль/л	446 (352; 558)	557 (429; 643)*
Білірубін, ммоль/л	16 (13; 20)	15 (12; 20)
Аланінамінотрансфераза, Од/л	28 (2; 38)	26 (19; 38)
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	29 (22; 39)	28 (20; 40)
ГГТ, Од/л	73 (39; 124)	67 (44; 120)
Лужна фосфатаза, Од/л	121 (95; 192)	119 (80; 173)
Білок, г/л	74 (68; 78)	72 (67; 77)
Альбумін, г/л	40 (37; 43)	40,5 (38; 44)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8; 5,9)	7,4 (5,9; 9,1)***
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,4)	4,5 (3,6; 5,4)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,375 (1,92; 3)	2,295 (1,77; 2,74)
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,05; 1,41)	1,12 (0,99; 1,25)**
Азот сечовини, ммоль/л	2,34 (2,2; 2,7)	2,5 (2,2; 3,0)
Гемоглобін, г/л	135 (119; 148)	132 (118; 147)
Лімфоцити, %	26,1 (21; 33)	25,8 (20; 31,7)
Тромбоцити, %	205 (160; 244)	197 (148; 248)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,03; ** p=0,009; *** p<0,0001. ГГТ – гамма-глутаматтранспептидаза; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика показників оксидативного стресу і маркера антиоксидантного захисту у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
2,4 динітрофенілгідразин,	5,8 (5,3; 6,3)	5,7 (5,1; 6,2)
Цитрулін, мкмоль/л	103,5 (86; 123)	100 (85; 144)
Мієлопероксидаза, нг/мл	0,003 (0,001; 0,006)	0,005 (0,001; 0,006)
Супероксиддисмутаза, Од/л	1362 (1146; 1618)	1336 (1136; 1667)

патією, яка знижує резерв коронарного кровотоку, та розвитком діабетичної кардіальної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), описаної у 1984 р. D. Ewing [7]. Відсутність різниці між порівнюваними групами в нашому дослідженні за віком, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю ГХ,

статевим розподілом, наявністю інфаркту міокарда в анамнезі найвірогідніше можливо пояснити тим, що обидві патології досить тісно пов'язані між собою і мають багато спільних клінічних рис.

У літературі часто обговорюється питання про значну кількість хворих з ФП як при ХСН, так

Таблиця 6

Порівняльна характеристика рівнів циркулюючих біомаркерів крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
NT-proBNP нг/дл	395,3 (236,7; 803,3)	356,1 (214; 1035)
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,996 (0,91; 6,18)	2,58 (1,7; 6,67)
Гепсидин, нг/мл	73,55 (51,35; 86,7)	71,22 (54,3; 84,1)
C-реактивний білок, мг/л	0 (0; 9,36)	3,65 (0; 9,44)
Інсулін, мкОд/мл	12,42 (6,96; 20,87)	14,7 (7,2; 37,4)

NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Таблиця 7

Показники ниркової функції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Креатинін, мкмоль/л	100 (88; 117)	109 (91; 129)*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	65 (53; 77)	55 (47; 71)**
Мікроальбумінурія, мг/24 год	110 (72; 165)	120 (80; 190)
Креатинін сечі, ммоль/л	8,27 (6,17; 10,42)	9,81 (7,2; 10,8)
Альбумін/креатинін	13,98 (10,21; 18,73)	14,37 (10,34; 20,86)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,001; ** p=0,0001. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

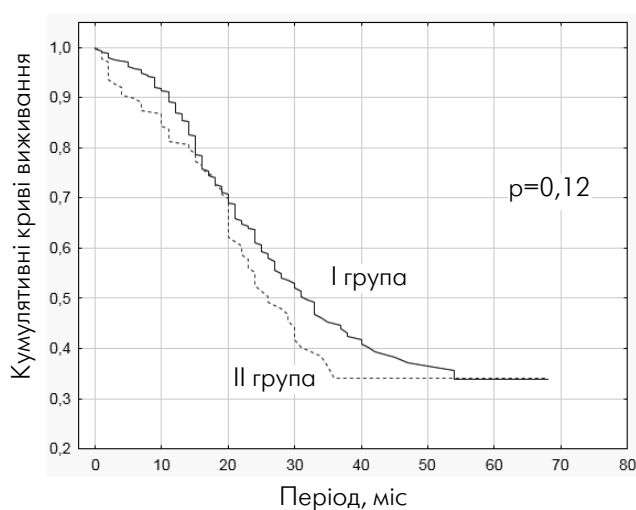


Рис. 1. Кумулятивні криві виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету.

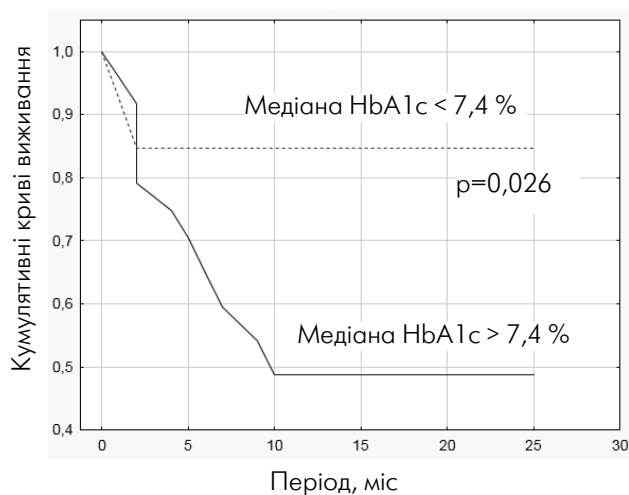


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від медіани показника глікованого гемоглобіну.

і при ЦД 2-го типу [12, 25]. Попри те, що групи пацієнтів майже не відрізнялися за показниками структурно-функціонального стану серця, несподіваним виявився факт статистично значуще меншої частки хворих з ФП у групі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та супутнім ЦД 2-го типу. Водночас у останніх спостерігався більший показник E/e' , який, характеризуючи тиск наповнення ЛШ, може дотично вказувати на гірший стан діастолічного розслаблення за рахунок більш вираженого дифузного реактивного фіброзу в міокарді [12, 25].

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг ХСН показало, що у хворих із ЦД спостерігаються більш виражені, ніж при ХСН без ЦД, збільшення розмірів ЛШ, товщини стінок та об'ємів камер та більш виражений міокардіальний фіброз [15]. Утім усі ці дослідження проводилися в загальній популяції хворих з ХСН без врахування величини ФВЛШ. У нашому дослідженні цікавим вбачається факт статистично значуще більшого ІММЛШ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу за відсутності різниці у групах порівняння за частотою ГХ та тривалістю існування серцевої недостатності. Отримані нами результати становлять інтерес для подальшого вивчення.

Особливістю ліпідного спектра при ЦД 2-го типу є наявність «ліпідної тріади», яка характеризується збільшенням рівня тригліцеридів, зниженням вмісту ХСЛПВЩ поряд зі збільшенням ХСЛПНЩ [13]. Ці дані знайшли підтвердження і в нашому дослідженні, в ході якого було виявлено статистично значуще нижчий рівень ХСЛПВЩ у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу, при тому, що рівні ХСЛПНЩ та тригліцеридів у групах порівняння виявилися майже однаковими.

Ожиріння, яке частіше спостерігається у хворих із ЦД 2-го типу, – це одна з основних передумов виникнення резистентності до інсуліну, яка обмежує споживання глюкози клітинами та формує зсув у бік окиснення жирних кислот, що є характерною рисою діабетичного серця [9]. Отже, підвищений ІМТ у пацієнтів із ХСН та супутнім ЦД 2-го типу в нашому дослідженні є цілком очікуваним.

За деякими даними, концентрація сечової кислоти в крові в пацієнтів із ХСН свідчить про ступінь вираження системного оксидативного стресу [6], що своєю чергою значною мірою визначає клінічне прогресування цього синдрому. Враховуючи суттєво більшу (майже на 100 мкмоль/л) медіану рівня сечової кислоти в пацієнтів із ЦД 2-го типу (446 проти 557 мкмоль/л; $p=0,03$), можливо було очікувати тяжчий перебіг ХСН у цій категорії пацієнтів. Утім при аналізі інших показників оксидативного стресу та прозапальних маркерів ми не виявили статистично значущої їх різниці в порівнюваних групах, а медіана рівня інсуліну виявилася майже однаковою в групах. При цьому медіана

рівня глюкози була статистично значуще більшою в групі пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу. Ці дані будуть детальніше проаналізовані в контексті результатів, які мають бути отримані при подальшому розробленні наукової теми.

Досить цікавим виявився той факт, що в нашому дослідженні не виявлено статистично значущої різниці в групах порівняння за показником ендотеліальної вазодилатації, хоча в абсолютних числах цей показник виявився більшим у пацієнтів І групи (без ЦД 2-го типу). Це потребує подальшого аналізу.

Значний вплив на перебіг ХСН чинить функціональний стан нирок [5]. При цьому нирки є органом-мішенню, як при ХСН, так і при ЦД 2-го типу. Ураження нирок при ЦД розвивається у 30–60 % випадків, та при ХСН цей показник становить 32–66 % [22]. Цікавим вбачається вивчення особливостей кардіоренального синдрому при супутньому ЦД 2-го типу. Наріжним каменем розвитку цього синдрому при ЦД 2-го типу є порушення чутливості до інсуліну (інсулінорезистентність), у результаті чого запускається каскад метаболічних та гемодинамічних змін, які своєю чергою призводять до незворотного ураження нирок та серцево-судинної системи в цілому [30]. Аналіз функціонального стану нирок у досліджуваних групах продемонстрував вищий рівень креатиніну крові і, відповідно, нижчу швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів з ЦД 2-го типу, що узгоджується з поширеними уявленнями. За параметрами мікроальбумінурії досліджувані групи статистично значуще не відрізнялися, хоча в абсолютних числах усі показники були вищими у II групі (див. табл. 7). Таким чином, можна припустити, що в нашій когорті пацієнтів вирішальним чинником впливу на ураження нирок був саме синдром ХСН.

За результатами популяційних та клінічних досліджень ризик смерті пацієнтів з ХСН збільшується у 1,29–3,19 рази за наявності ЦД 2-го типу [18]. У 2004 р. були опубліковані дані шведського реєстру госпітальних виписок та випадків смерті. Наведено дані 404 480 пацієнтів, госпіталізованих з причини ХСН у 1987–2004 рр., 73 153 (18 %) з яких страждали на ЦД. Показник 3-річної виживаності в пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу виявився на 28 % вищим, ніж у хворих із ХСН без ЦД. При цьому вказаний параметр у чоловіків із ЦД 2-го типу віком менше 65 років був майже вдвічі меншим, ніж у пацієнтів віком понад 65 років [10]. Частота госпіталізацій та тривалість перебування у стаціонарі з приводу декомпенсації ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу значно вища, ніж у пацієнтів з нормальним вуглеводним обміном [21]. За даними Ю.Н. Беленкова та співавторів, наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН статистично значуще погіршувала прогноз у жінок та в пацієнтів із

ФВЛШ < 38 %, а також при рівні САТ < 120 мм рт. ст. При цьому в підгрупах пацієнтів з ФВЛШ < 30 % та гіпотензією (САТ < 90 мм рт. ст.) тяжкість прогнозу визначалася тільки ступенем вираження ХСН [1]. За даними К.М. Goode та співавторів, у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ, які не отримували гіпоглікемічного лікування, при рівні НbA1c > 6,7 % ризик смерті протягом року був майже вдвічі вищим порівняно з пацієнтами з НbA1c < 6,7 % [17]. Утім нами не виявлено різниці щодо тривалості життя пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ з ЦД 2-го типу та без ЦД.

У дослідженні CHARМ [8] виявлено зростання ризику серцево-судинної смерті та госпіталізацій з приводу ХСН при збільшенні рівня НbA1c. Зниження ж рівня НbA1c принаймні на 1 % протягом року в пацієнтів із ЦД 2-го типу з вихідним незадовільним глікемічним контролем приводило до сповільнення прогресування ХСН [3]. У нашому дослідженні в частини пацієнтів загальної групи (n=45) оцінили виживаність упродовж 5 років залежно від рівня НbA1c. При розподілі пацієнтів досліджуваної групи за медіаною НbA1c (7,4 %) виявили статистично значуще гірше виживання пацієнтів у разі показника вище від цього рівня, що в цілому співвідноситься з вищенаведеними даними літератури. Таким чином, у нашому дослідженні на погіршення виживаності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ впливала не наявність ЦД 2-го типу, як нозологічної одиниці, а рівень НbA1c, якій свідчить про ступінь компенсації ЦД.

ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу обстеженої диспансерної групи пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка поширеність супутнього цукрового діабету 2-го типу в цій когорті становить 31,0 %.

2. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2-го типу, порівняно з пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету, виявилися статистично значуще меншими частка пацієнтів з фібриляцією передсердь (відповідно 44,7 і 62,1 %; p=0,034); індекс маси міокарда лівого шлуночка (відповідно 140,7 і 150,7 г/м²; p=0,016) та рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (відповідно 1,12 і 1,3 ммоль/л; p=0,009).

3. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу характеризуються вищими показниками індексу маси тіла в еуволемічному стані (відповідно 29,75 і 27,76 г/м²; p=0,0001), відношення Е/е' (відповідно 14,27 і 12; p=0,003) та рівня сечової кислоти (відповідно 557 і 446 мкмоль/л; p=0,03).

4. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу мають гірший стан азотовидільної функції нирок і не відрізняються від пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу за показниками мікроальбумінурії, рівнем креатиніну сечі та відношенням альбумін/креатинін.

5. П'ятирічна виживаність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу та з наявністю останнього статистично значуще не відрізняється, в той час як у загальній групі пацієнтів гіршу 5-річну виживаність мали хворі з рівнем глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

6. Дамман К., Валенте М., Воорс А. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/ehf386.

7. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? // Med. Hypotheses.– 2008.– Vol. 70 (3).– P. 578–581. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00205.x.

8. Ewing D. Autonomic neuropathy and heart disease / Ed. R. Jarret.– Amsterdam: Elsevier, 1984.– P. 99–132. doi.org: 10.2337/diacare.26.5.1553

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Л.В., Н.Т., Т.Г.; збір матеріалу – Н.Т., О.Ф., Г.Д.; статистичне опрацювання даних – Н.Т.; написання статті – Н.Т., Н.Л., О.Ф.; редагування тексту – О.Ф., Н.Л.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017.– Додаток № 1.
2. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012.– № 1.– С. 8–13.
3. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С. Глікемічний контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет.– 2012.– № 2.– С. 17–21.
4. Bayliss E., Bayliss M., Ware J. et al. 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.– Vol. 37 (2).– P. 47. doi: 10.1186/1477-7525-2-47.

5. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? // Med. Hypotheses.– 2008.– Vol. 70 (3).– P. 578–581. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00205.x.
6. Ewing D. Autonomic neuropathy and heart disease / Ed. R. Jarret.– Amsterdam: Elsevier, 1984.– P. 99–132. doi.org: 10.2337/diacare.26.5.1553

8. Gerstein H., 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.– Vol. 168 (15).– P. 1699–1704. doi: 10.1001/archinte.168.15.1699.
9. Glass C., Olefsky J. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance // *Cell Metab.*– 2012.– Vol. 15.– P. 635–645. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.001.
10. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 771–777. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.024.
11. Holman R., Bethel M., Mentz R. et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.*– 2017.– Vol. 377.– P. 1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
12. Huxley R., Fillion K., Konety S. et al. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 56–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
13. Jialal I., Amess W., Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient // *Curr. Diab. Rep.*– 2010.– Vol. 10 (4).– P. 316–320. doi: 10.1007/s11892-010-0124-4.
14. Lee D., Austin P., Rouleau J. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model // *JAMA.*– 2003.– Vol. 290 (19).– P. 2581–2587. doi: 10.1001/jama.290.19.2581.
15. Levelt E., Mahmood M., Piechnik S. et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes // *Diabetes.*– 2016.– Vol. 65.– P. 44–52. doi: 10.2337/db15–0627.
16. MacDonald M., Petrie M., Varyani K. et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 1377–1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.
17. Nichols G., Gullion C., Koro C. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // *Diabetes Care.*– 2004.– Vol. 27.– P. 1879–1884. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
18. Pocock S., Wang D., Pfeffer M. et al. Predictor of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 65–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555.
19. Scirica B., Braunwald E., Raz I. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial // *Circulation.*– 2015.– Vol. 132.– P. 198. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
20. Seferovic P., Paulus W. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 1718–1727, 1727a–1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
21. Shekelle P., Rich M., Morton S. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 1529–1538. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00262-6.
22. Smith G., Lichtman J., Bracken M. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47 (10).– P. 1987–1996. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.
23. Solomon S., St. John Sutton M., Lamas G. et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 1251. doi: 10.1161/01.CIR.0000032313.82552.E3.
24. Standards of Medical Care in Diabetes–2018 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes // *Association Clinical Diabetes.*– 2018.– Vol. 36 (1).– P. 14–37. doi: 10.2337/cd17-0119.
25. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice // *Arch. Cardiovasc. Diseases.*– 2015.– Vol. 108 (4).– P. 269–276. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.009.
26. Targher G., Dauriz M., Laroche C. et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In hospital and 1 year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19.– P. 54–65. doi: 10.1002/ehf.679.
27. Van Riet E., Hoes A., Wagenaar K. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 242–252. doi: 10.1002/ehf.483.
28. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. DIABHYCAR Study Group. 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.– Vol. 6.– P. 855–860. doi: 10.2337/diacare.26.3.855.
29. Véronique L.R. Epidemiology of heart failure // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 113 (6).– P. 646–659. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
30. Wilson P., D’Agostino R., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (20).– P. 66–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Н.А. Ткач, Е.Л. Филатова, Т.И. Гавриленко, А.Е. Дудник, Н.Г. Липкан, Л.Г. Воронков

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – сравнить клинико-инструментальные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в зависимости от наличия у них сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Матеріали і методи. Проаналізовані 490 історій захворювань пацієнтів, які спостерігалися в відділі серцевої недостаточності в період з 2011 по 2018 г. з ХСН II–IV функціонального класу по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, в віці 40–80 років (медіана (верхній; нижній квартилі) – 64 (56,00; 69,00) років). Досліджуєма група включала переважно хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГБ) – 403 (82,2 %) пацієнта, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) і з ізольованою ГБ – 32 (6,6 %). Більшість пацієнтів (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки і 117 (23,9 %) жінок. Пацієнтів включали в дослідження в фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Для аналізу всіх хворих розділили на дві групи: в I групу вошли 338 (69 %) осіб з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ без СД; II групу склали 152 (31 %) пацієнта з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ, з діагностованим СД 2-го типу.

Результати і обговорення. По результатам аналізу не виявлено статистически значимих відмінностей між групами за віком пацієнтів, загальними показателями гемодинаміки, середньодобовою частотою серцевих скорочень, функціональному класу ХСН по NYHA, частоті виявлення супутнього хронічного обструктивного захворювання легких і тривалості існування ознак ХСН. Виявлено меншу частку пацієнтів з фібриляцією передсердь в II групі, більш високий індекс маси тіла у пацієнтів I групи, показателі E/e' і індекс маси міокарда лівого шлуночка були вищі у пацієнтів без супутнього СД. В ході дослідження виявили значно більш високий рівень мочевої кислоти у пацієнтів з СД 2-го типу і не спостерігали статистически значимих відмінностей за показателями окисативного стресу і провоспалительних маркерів, рівня NT-proBNP і інсуліну. Також не спостерігали статистически значимих відмінностей між групами за показателем потоковозалежної вазодилатації. Показано, що поєднання ІХС і СД 2-го типу є основним фактором високої летальності у пацієнтів з ХСН. В той же час не виявлено відмінностей в тривалості життя хворих з ХСН з зниженою ФВ ЛЖ з СД 2-го типу і без нього. Також виявлено статистически значимо гіршу виживаемість пацієнтів при рівні гликозилизованного гемоглобіна вище 7,4 %.

Висновки. П'ятирічна виживаемість пацієнтів з ХСН з зниженою ФВ ЛЖ з наявністю СД 2-го типу і без СД статистически значимо не відрізнялася, в той же час в загальній групі гіршу 5-річну виживаемість мали хворі з рівнем гликозилизованного гемоглобіна вище 7,4 %.

Ключові слова: хронічна серцева недостаточність, цукровий діабет 2-го типу, виживаемість.

Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type II diabetes mellitus

N.A. Tkach, O.L. Filatova, T.I. Gavrilenko, G.Ye. Dudnik, N.G. Lipkan, L.G. Voronkov

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare clinical and instrumental parameters in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) depending on the presence of type II diabetes mellitus.

Materials and methods. 490 case histories of patients in the period from 2011 to 2018 with CHF, 40–80 years of age (median – 64 years), II–IV NYHA functional class, LVEF $\leq 40\%$ were analyzed. The study group included mainly patients with coronary heart disease (CHD) in combination with hypertension – 403 (82.2 %) patients, with isolated CHD – 55 (11.2 %) and with hypertension – 32 (6.6 %) patients. Most patients (278 (56.7 %)) had a permanent form of atrial fibrillation. Among the subjects were 373 (76.1 %) men and 117 (23.9 %) women. Patients were included in the study in the phase of clinical compensation, i.e. in the euvolemic state. All patients were divided into two groups: group I included 338 (69 %) patients with CHF and reduced LVEF without diabetes; group II consisted of 152 (31 %) patients with CHF and reduced LVEF with type II diabetes.

Results and discussion. The analysis revealed no significant differences among patients in the study groups by age, general hemodynamic parameters, mean daily heart rate, NYHA functional class, concomitant chronic obstructive pulmonary disease and the duration of CHF. A lower percentage of patients with atrial fibrillation in group II, a higher BMI in patients in group I, E/e' and left ventricular myocardial mass index were higher in patients without concomitant diabetes. In the study, we obtained a significantly higher uric acid level in patients with concomitant diabetes mellitus 2 and did not receive statistical differences in oxidative stress and proinflammatory markers, NT-proBNP and insulin. There was also no significant difference in the values of flow-dependent endothelial dysfunction. The combination of coronary heart disease and diabetes mellitus 2 has been shown to be a major factor of high mortality in patients with CHF. However, we did not find a difference in the life expectancy of patients with CHF and reduced LVEF with and without diabetes. We also had a significantly worse survival of patients with HbA1c above 7.4 %.

Conclusions. The 5-year survival of patients with CHF with reduced LVEF with and without diabetes mellitus 2 does not differ significantly, while among the general group of patients the worst 5-year survival was demonstrated by those with HbA1c higher than 7.4 %.

Key words: chronic heart failure, type II diabetes mellitus, survival.