

Предиктори 5-річного виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу

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

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

Мета роботи – визначити предиктори 5-річного виживання хворих 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. Проведено ретроспективний аналіз 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 (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). Для аналізу даних усіх пацієнтів із ХСН зі 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. Предметом дослідження були таблиці формату «2 × 2», де першим фактором обліку є смертність/виживання, а іншим (другим) фактором – ряд досліджуваних показників, зафіксованих ретроспективно до фіксації першого фактора. Досліджувані показники як дані обстеження хворих могли набувати значень кількісних, рангових, номінальних, дихотомічних тощо. Але до таблиці формату «2 × 2» в якості другого фактора досліджувані показники завжди залучалися після відповідного приведення до дихотомічного, альтернативного виду.

Результати та обговорення. У ході дослідження встановлена подібність більшості вивчених параметрів як маркерів прогнозу для обох груп (показники ремоделювання серця, ФВЛШ, добова мікроальбумінурія (МАУ), супероксиддисмутаза (СОД), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), відносний вміст лімфоцитів у крові). Спільним для обох груп маркерів виявився циркулюючий інсулін, нижчий рівень якого асоційований з кращим прогнозом виживання, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без нього. Маркерами гіршого прогнозу в пацієнтів без ЦД 2-го типу були параметри азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації, азот сечовини). Не мали достатньої предиктивної інформативності показники системного оксидантного стресу, ендотеліязалежної вазодилаторної відповіді та N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Висновки. Кількісними предикторами несприятливого прогнозу виживання впродовж 5 років у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу та без такого є параметри ремоделювання серця, його систолічної функції лівого шлуночка (ФВЛШ), рівень МАУ, маркер антиоксидантного стресу (СОД), рівень ХСЛПВЩ, вміст лімфоцитів крові та рівень циркулюючого інсуліну. Порівняно з пацієнтами із ЦД 2-го типу, пацієнти без такого характеризуються ширшим спектром предикторів несприятливого прогнозу довготривалого виживання, до яких, зокрема, належать показники азотовидільної функції нирок, маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота), потокозалежна вазодилаторна відповідь та рівень циркулюючого NT-proBNP. Визначені кількісні предиктори можуть бути використані при побудові алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу ХСН зі зниженою ФВЛШ, які доцільно створювати окремо для пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та без такого.

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

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з провідних проблем сучасної медицини і характеризується значною поширеністю, несприятливим прогнозом навіть за сучасних методів лікування та вагомими фінансовими витратами за рахунок частих госпіталізацій пацієнтів з приводу декомпенсації ХСН [1, 2, 12]. Додатковий негативний вплив на клінічний прогноз ХСН чинять супутні захворювання, серед яких важливе місце посідає цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Значення останнього при ХСН, у зв'язку з його поширеністю і великою кількістю макро- та мікросудинних уражень, заслуговує на особливу увагу [13].

Поєднання ЦД 2-го типу та серцевої недостатності (СН) значно погіршує прогноз пацієнтів: так, наявність ЦД 2-го типу є маркером гіршого прогнозу і незалежним предиктором виникнення смерті в таких пацієнтів; своєю чергою, розвиток СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу значно підвищує смертність порівняно з пацієнтами із ЦД без СН [4, 15, 17].

За сучасними уявленнями, більш несприятливий клінічний перебіг ХСН при її поєднанні з ЦД 2-го типу пов'язаний, зокрема, із взаємодією низки спільних патофізіологічних механізмів, до яких належать системні оксидантний стрес та імунізапальна відповідь, ендотеліальна дисфункція, порушення енергетичного обміну й ремоделювання міокарда [8, 10, 18].

Можна припустити, що клініко-інструментальні та лабораторні маркери зазначених патофізіологічних чинників можуть виступати предикторами клінічного прогнозу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, з'ясування яких вбачається важливим, насамперед, з точки зору індивідуального прогнозування перебігу зазначеної поєднаної патології. У доступній літературі бракує даних щодо порівняння спектра предикторів клінічного перебігу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу та без ЦД.

Мета роботи – визначити предиктори 5-річного виживання хворих 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 серцевої 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, фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 40\%$, віком 40–80

років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ішемічною хворобою серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ішемічною хворобою серця – 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.

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; ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу, які потребували інсулінотерапії або приймали блокатори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, а також хворих із ЦД 2-го типу з недостатньо контрольованим рівнем глікемії. Кінцевою точкою в дослідженні було настання смерті пацієнта із серцево-судинної причини впродовж періоду спостереження.

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 [16]. Усі пацієнти були проконсультовані ендокринологом. Діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [7].

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою EPI) та визначали показники оксидантного стресу (2,4-динітрофенілгідазин, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД)), визначали рівень глікованого гемоглобіну. 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 [6]. Як правило, воно передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. ЦД 2-го типу лікували відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [7].

Для встановлення значення незалежних предикторів розраховували величину відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) [3]. Для визначення референтних значень показників-предикторів смертності/виживання досліджуваних хворих спочатку встановлювали пороги порівняння та заповнювали таблиці формату «2×2» абсолютними значеннями частот відповідно до значення порогу, далі для кожної з таблиць формату «2×2» обчислювали критерій χ^2 (з поправкою Йейтса, якщо значення в комірках таблиці спряженості дорівнювали або були менше 5). Додатково обчислювали низку статистичних оцінок: оцінку відмінності частот між групами, ВШ, ДІ для ВШ, коефіцієнт зв'язку спряжених якісних ознак – тетрагоричний коефіцієнт кореляції Пірсона r , для всіх обчислених характеристик визначали ймовірність помилки першого роду p . У результаті було сформовано підсумкову таблицю показників-предикторів смертності/виживання хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД, до якої увійшли показники-предиктори смертності/виживання цих хворих, для яких за критерієм χ^2 можна прийняти гіпотезу про існування статистичної залежності між смертністю/виживанням і досліджуваним показником (відповідна ймовірність помилки першого роду $p < 0,05$). Зазначимо, що обраний підхід до аналізу даних не спирається на властивості розподілу щільності ймовірності значень досліджуваних показників, не потребує визначення параметрів розподілу, тобто є непараметричним та однофакторним.

РЕЗУЛЬТАТИ

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

Групи статистично значуще не відрізнялися за віком, етіологічним чинником СН, наявністю ГХ, співвідношенням статей, частотою перенесеного інфаркту міокарда та ревазуляризаційних процедур в анамнезі. Також не виявлено статистично значущої різниці між групами за такими гемодинамічними показниками, як частота скорочень серця (ЧСС) (зокрема середньодобова ЧСС за даними холтерівського моніторингу ЕКГ), систолічний

Таблиця 1

Структура лікування пацієнтів досліджуваних груп

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
ІАПФ/БРА	310 (92 %)	137 (90 %)
Бета-адреноблокатори	273 (81 %)	120 (79 %)
АМР	301 (89 %)	140 (92 %)
Петльові діуретики	328 (97 %)	145 (98 %)

ІАПФ/БРА – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Різниця для всіх показників між групами статистично незначуща ($p \geq 0,05$).

та діастолічний 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 фібриляцією передсердь у II групі, ніж у I, – відповідно 44,7 і 62,1 % ($p = 0,034$).

При аналізі структури лікування ХСН у досліджуваних групах не було виявлено статистичних розбіжностей щодо частоти прийому препаратів, які модулюють прогноз (табл. 1).

На першому етапі роботи були проаналізовані потенційні фактори, які можуть впливати на тривалість життя пацієнтів, залежно від величини медіани кожного з них за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз). У групі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ переважна кількість показників (при розподілі їх відносно медіани) мала вплив на тривалість життя цієї когорти пацієнтів. За аналогією був проведений і аналіз за всіма показниками в групі пацієнтів із ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу. За цими результатами ми не отримали статистично значущих показників (окрім величини ФВЛШ, індексу кінцевосистолічного об'єму, відносного вмісту лімфоцитів у крові, глюкози та інсуліну), які впливали на тривалість життя цих пацієнтів.

Враховуючи те, що нами не було визначено статистично значущого впливу на тривалість життя пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ при супутньому ЦД 2-го типу більшості показників, наступним етапом роботи стало встановлення граничних значень клініко-інструментальних та лабораторних показників, найбільшою мірою поєднаних зі впливом на тривалість життя в цієї категорії хворих.

Для визначення референтних значень показників-предикторів смертності/виживання хворих виконано низку відомих статистичних процедур у такій послідовності:

Таблиця 2

Фактори, асоційовані з прогнозом виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету

Показник	Значення	ВШ	95 % ДІ	р
ЧССсер за 1 хв	< 73	0,19	0,06–0,67	0,008
ПШ, см	> 3,6	2,08	1,35–3,21	0,001
ЛП, см	> 4,9	2,21	1,43–3,41	0,0004
ІКДО, мл/м ²	> 89,72	1,63	1,07–2,01	0,03
ІКСО, мл/м ²	> 63,55	1,98	1,28–3,03	0,002
ІММЛШ, г/м ²	> 136,02	1,79	1,17–2,75	0,009
ФВЛШ, %	> 30	0,36	0,23–0,56	0,000003
С-РБ, мг/л	< 2,0	0,24	0,11–0,55	0,0004
N сечовини, мг/дл	< 1,93	0,19	0,11–0,35	0,00001
Сечова кислота, мкмоль/л	< 446	0,33	0,17–0,68	0,003
Добова МАУ, мг/24 год	< 93	0,29	0,14–0,61	0,0009
ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	> 81	0,32	0,17–0,59	0,0002
NT-proBNP, нг/дл	< 395,28	0,47	0,24–0,94	0,04
Цитрулін, мкмоль/л	< 49	0,21	0,12–0,37	0,00001
Мієлопероксидаза, нг/мл	< 0,0033	0,18	0,08–0,45	0,00001
СОД, Од/л	< 1362	0,29	0,14–0,61	0,00001
ХСЛПВЩ, ммоль/л	> 1,3	0,24	0,09–0,57	0,001
ПЗВД, %	> 6,45	0,48	0,28–0,85	0,01
Інсулін, мкОд/мл	< 12,42	0,19	0,08–0,45	0,00001
Лімфоцити, %	< 22	1,4	0,89–2,18	0,02

ЧССсер – середньодобова частота скорочень серця; ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ІКСО – індекс кінцевосistolічного об'єму; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; N сечовини – азот сечовини; ПЗВД – потокозалежна вазодилатація плечової артерії.

– сформовано з дотриманням правил статистичної підготовки та обробки даних прямокутну таблицю (базу даних), полями (стовпчиками) якої є: ідентифікатор хворого (випадку) – прізвище, ім'я, по батькові; термін спостереження хворого (місяці); значення стану виживання на кінець терміну спостереження (0 – померлі, 1 – живі); назви показників (змінних у статистичних обчисленнях) – відповідно до кількості взятих до обліку показників;

– для кожного з кількісних показників виконувалося сортування таблиці;

– між усіма значеннями окремого показника встановлювали пороги порівняння та заповнювали таблиці формату «2×2» абсолютними значеннями частот відповідно до значення порогу;

– для кожної таблиці формату «2×2» обчислювали критерій χ^2 (з поправкою Йейтса, якщо значення в комірках таблиці спряженості дорівнювали або були менше 5) та відповідне значення ймовірності. Додатково обчислювали низку статистичних оцінок: значення відношення шансів (odds ratio) для цієї вибірки, величину стандартної похибки ВШ, межі ДІ, в якому із заданою надійною ймовірністю перебуває істинне значення ВШ генеральної сукупності, ДІ для ВШ з ймовірністю помилки першого роду $p=0,05$, а також ДІ для ВШ для логіт-перетворення;

– переконалися, що визначальним для твердження про наявність статистичного зв'язку в таблицях формату «2×2» є перевищення розрахованим значенням критерію χ^2 числової величини

Таблиця 3

Фактори, асоційовані з прогнозом виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2-го типу

Показник	Значення	ВШ	95 %	p
ПШ, см	> 3,6	2,34	1,18–4,67	0,02
ЛП, см	> 4,95	2,12	1,08–4,14	0,04
ІКДО, мл/м ²	> 113,9	12,64	2,82–56,12	0,0001
ІКСО, мл/м ²	> 77,55	4,34	1,72–10,91	0,002
ІММЛШ, г/м ²	> 153,27	2,68	0,08–6,62	0,04
ФВЛШ, %	> 31	0,26	0,12–0,53	0,0003
С-РБ, мг/л	< 4,18	0,23	0,06–0,85	0,04
Добова МАУ, мг/24 год	< 78	0,32	0,13–0,77	0,014
СОД, Од/л	> 833	0,35	0,16–0,81	0,01
ХСЛПВЩ, ммоль/л	> 0,97	0,31	0,11–0,77	0,02
Інсулін, мкОд/мл	< 14,77	0,28	0,09–0,85	0,03
Лімфоцити, %	< 25	2,91	1,43–5,91	0,004

3,84 (відповідне табличне значення помилки першого роду $p < 0,05$ та ступеня свободи 1), а кількісно оцінка міри статистичного зв'язку в таблицях формату «2 × 2» може даватися за величинами ВШ;

– сформовано та наведено далі підсумкову таблицю показників-предикторів смертності/виживання хворих [5]

Встановлено значення для кожного з вище оцінених показників, при яких вони б набували статистичної значущості. У *табл. 1 та 2* наведені тільки ті фактори, в яких можливо було встановити значення показника, при котрому він набував статистичної значущості щодо тривалості життя в обстежених групах.

Для пацієнтів без ЦД 2-го типу виявлено доволі широкий спектр показників та їх чисельних значень статистично значуще поєднаних із прогнозом їх довготривалого виживання. До них належать гемодинамічні показники (ЧСС, розмір лівого передсердя (ЛП), індекс кінцеводіастолічного та індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ), індекс маси міокарда ЛШ, розмір правого шлуночка (ПШ) та ФВЛШ), параметри функціонального стану нирок (величина мікроальбумінурії (МАУ), ШКФ, азот сечовини), маркер системного запалення (С-реактивний білок (С-РБ)), прямі або дотичні маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота) та антиоксидантного захисту (СОД), а також N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), пото-

козалежна вазодилататорна відповідь, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), інсулін та відносний вміст лімфоцитів у крові (*див. табл. 2*).

Водночас у пацієнтів із ЦД 2-го типу спектр відповідних предикторів виявився значно вужчим: окрім параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та ремоделювання серця, іншими значущими предикторами неживання впродовж 5 років подібно до пацієнтів без ЦД 2-го типу були величини добової МАУ, рівень С-РБ, СОД, ХСЛПВЩ, інсулін та відносний вміст лімфоцитів у крові (*табл. 3*).

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні встановлені граничні кількісні значення тих інструментальних та лабораторних показників, які статистично значуще поєднуються з прогнозом виживання впродовж 5 років у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД. З'ясування зазначених предикторів вбачається корисним з огляду на доцільність їх використання як бази для подальшого створення прогностичних моделей і алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу ХСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без ЦД.

Встановлена подібність більшості вивчених параметрів як маркерів прогнозу для обох груп (показники ремоделювання серця, ФВЛШ, добова

МАУ, СОД, ХСЛПВЩ, відносний вміст лімфоцитів у крові). Цікаво, що серед спільних для обох груп маркерів виявився циркулюючий інсулін, нижчий рівень якого асоційований з кращим прогнозом виживання, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без ЦД. Зазначений результат можна пояснити, якщо брати до уваги результати попередніх досліджень, котрі продемонстрували наявність феномена інсулінорезистентності у значній кількості пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ без ЦД 2-го типу, в основі чого розглядається роль зниження можливостей регуляції периферичного кровоплину, ендотеліальної дисфункції, погіршення функціонування внутрішньоклітинного транспортера глюкози в умовах перевантаження міоцитів неодоокисненими жирними кислотами, системним запаленням [9, 11, 14].

На відміну від пацієнтів із ЦД 2-го типу, у хворих без ЦД маркерами гіршого прогнозу були показники азотовидільної функції нирок (ШКФ, азот сечовини), що, можливо, пов'язано з гіршими значеннями названих показників у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу. Потребує додаткового аналізу відсутність достатньої предиктивної інформативності показників системного оксидантного стресу, ендотеліозалежної вазодилаторної відповіді та NT-проBNP у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу. Певним обмеженням дослідження можна вважати меншу частку пацієнтів із ЦД 2-го типу, ніж хворих без ЦД (31 % проти 69 %) серед обстежених.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 94–108; 165–192.
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. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) // Навчальний посібник. – Київ: Вістка, 2018. – 208 с.
4. Литаева Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург. – 2011. – 26 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). – Київ, 2017. – 68 с.
7. ADA 2018. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (Suppl. 1). doi: 10.2337/dc18-S015.
8. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes – A review of the Epidemiology and Outcomes // Card. Fail. Rev. – 2015. – Vol. (1). – P. 8–10. doi: 10.15420/cfr.2015.01.01.
9. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 914–922. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00856-8.
10. Jin Joo Park. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes // Diabetes Metab J. – 2021. – Vol. 45 (2). – P. 146–157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.

ВИСНОВКИ

1. Кількісними предикторами несприятливого прогнозу виживання впродовж 5 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету є параметри ремоделювання серця, систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду), рівень мікроальбумінурії, маркер антиоксидантного стресу (супероксиддисмутаза), рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, вміст лімфоцитів крові та рівень циркулюючого інсуліну.

2. Порівняно з пацієнтами із цукровим діабетом 2-го типу, хворі без цукрового діабету мають ширший спектр предикторів несприятливого прогнозу довготривалого виживання, до яких, зокрема, належать показники азотовидільної функції нирок, маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота), потокозалежна вазодилатаційна відповідь та рівень циркулюючого N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

3. Визначені кількісні предиктори можуть бути використані при побудові алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, які з урахуванням зазначених вище відмінностей доцільно створювати окремо для пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету.

11. Kosiborod M., Inzucchi S., Spertus J. et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation*.– 2009.– Vol. 119 (14).– P. 1899–1907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843.
12. 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.
13. Lehrke M., Marx N. Diabetes mellitus and heart failure // *Am. J. Med.*– 2017.– Vol. 130 (6S).– P. 40–50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
14. Levelt E., Rodgers C.T., Clarke W.T. et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 3461–3469. doi: 10.1093/eurheartj/ehv442.
15. Maisch B., Alter P., Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? // *Herz*.– 2011.– Vol. 36.– P. 102–115.
16. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 128. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. 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/ejhf.679.
18. Tousoulis D., Oikonomou E., Siasos G., Stefanadis C. Diabetes mellitus and heart failure // *Eur. Cardiol.*– 2014.– Vol. 9 (1).– P. 37–42. doi: 10.15420/ecr.2014.9.1.37.

Предикторы 5-летней выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия у них сахарного диабета 2-го типа

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

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

Цель работы – определить предикторы 5-летней выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в зависимости от наличия у них сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 490 историй болезней пациентов, наблюдавшихся в отделе сердечной недостаточности в период с 2011 по 2018 г., с ХСН II–IV функционального класса по NYHA, ФВЛЖ $\leq 40\%$, в возрасте 40–80 лет (медиана (квартили) – 64 (56,00; 69,00) года). Для анализа данных всех пациентов разделили на две группы: в I группу вошли 338 (69 %) больных без СД, II группу составили 152 (31 %) пациента с диагностированным СД 2-го типа. Предметом исследования были таблицы формата «2 × 2», где первым фактором учета является смертность/выживание, а вторым фактором – ряд исследуемых показателей, зафиксированных ретроспективно до фиксации первого фактора. Исследуемые показатели как данные обследования больных могли принимать значения количественных, ранговых, номинальных, дихотомических и тому подобное. Но в таблицу формата «2 × 2» в качестве второго фактора исследуемые показатели всегда включались после соответствующего приведения их к дихотомическому, альтернативному виду.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлена идентичность большинства изученных параметров в качестве маркеров прогноза для обеих групп (показатели ремоделирования сердца, ФВЛЖ, суточная микроальбуминурия (МАУ), супероксиддисмутаза (СОД), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), относительное содержание лимфоцитов в крови). Общим для обеих групп маркером был циркулирующий инсулин, низкий уровень которого ассоциировался с лучшим прогнозом выживания, как у пациентов с СД 2-го типа, так и без СД. Маркерами худшего прогноза у пациентов без СД 2-го типа были параметры азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации, азот мочевины). Не имели достаточной предиктивной информативности показатели системного окислительного стресса, эндотелийзависимой вазодилаторной функции и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в группе пациентов с СД 2-го типа.

Выводы. Количественными предикторами неблагоприятного прогноза выживания в течение 5 лет у пациентов обеих групп были параметры ремоделирования сердца, систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ), уровень МАУ, маркер антиоксидантного стресса (СОД), уровень ХСЛПВП, содержание лимфоцитов крови и уровень циркулирующего инсулина. По сравнению с пациентами с СД 2-го типа, пациенты без СД характеризуются более широким спектром предикторов неблагоприятного прогноза долгосрочного выживания, к которым в частности относятся показатели азотовыделительной функции почек, маркеры системного оксидантного стресса, потокозависимый вазодилатирующий ответ и уровень циркулирующего NT-proBNP. Выявленные количественные предикторы могут быть использованы при построении алгоритмов индивидуального прогнозирования течения ХСН со сниженной ФВЛЖ, которые, целесообразно создавать отдельно для пациентов с сопутствующим СД 2-го типа и без СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, предикторы выживаемости.

Predictors of 5-year survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

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

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

The aim – to determine the predictors of 5-year survival of patients with CHF and reduced LV EF depending on the presence of type 2 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. For the analysis of all patients with CHF and reduced LV EF were divided into two groups: Group I included 338 (69 %) patients without diabetes mellitus type 2, group II consisted of 152 (31 %) patients diagnosed with diabetes mellitus type 2. To measure the values of the independent predictors, we calculated the value of the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval. To determine predictors of mortality/survival of the studied patients, was calculated the Xi-square criterion. Additionally, we calculated the estimate of the frequency difference between the groups, the odds ratio, the confidence interval for the odds ratio, the Pearson correlation coefficient r , for all the calculated characteristics we determined the probability of error of the first kind p . As a result, we formed a final table of indicators-predictors of mortality/survival of patients with CHF with reduced LV EF with and without diabetes mellitus type 2 for which there is a statistical relationship between mortality / survival and the studied indicator.

Results and discussion. In patients without diabetes, many indicators are associated with the prognosis of long-term survival. These include hemodynamic parameters (heart rate, the left atrium size (LV) and indexed left ventricular (LV) volumes, LV myocardial mass index, right ventricular size (RV) and LV ejection fraction, renal function parameters (microalbuminuria (UIA), glomerular filtration rate (GFR), urea nitrogen), systemic inflammatory marker (C-reactive protein (CRP)), markers of systemic oxidative stress (myeloperoxidase, citrulline, uric acid) and antioxidant defence – SOD, as well as the N-terminal fragment of the precursor of natriuretic peptide (NT-proBNP), flow-dependent vasodilatory response (FDVR), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), insulin and the relative content of lymphocytes in the blood. Patients with diabetes had significantly fewer such predictors: in addition to parameters of intracardiac hemodynamics and heart modeling, other significant predictors of 5-year survival were daily UIA level, CRP, SOD, HDL, insulin and the lymphocyte level.

Conclusions. Quantitative predictors of poor 5-year survival prognosis among patients with CHF and reduced LV EF with and without concomitant diabetes mellitus type 2 are parameters of heart remodeling, LV systolic function-EF, UIA level, antioxidant stress marker (SOD), HDL level, blood lymphocytes and the level of circulating insulin. Patients without diabetes are characterized by a wider range of poor long-term survival predictors, which include indicators of renal nitrogen function, markers of systemic oxidative stress (myeloperoxidase, citrulline, uric acid), flow-dependent vasodilatory response and circulating NT-proBNP. The determined quantitative predictors can be used in algorithms of individual prediction of the course of CHF and reduced LV EF, which should be created separately for patients with and without concomitant diabetes mellitus type 2.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, predictors of survival.