

УДК 616.12-008.1-072+616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0586.8.95.2018.155161

Годлевська О.М., Самбург Я.Ю., Магдаліц Т.І.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Механізми формування та прогресування хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету другого типу

Резюме. В наш час серцево-судинні захворювання відіграють вирішальну роль в еволюції загальної смертності в Україні. Хронічна серцева недостатність — це складний клінічний синдром, який останніми десятиріччями вважається глобальною епідемією через зростання захворюваності та поширеності. Поширеність хронічної серцевої недостатності зростає з віком і внаслідок супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння і цукровий діабет 2-го типу. Патофізіологія розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету 2-го типу має складні механізми. Цукровий діабет 2-го типу збільшує ризик розвитку ішемічної хронічної серцевої недостатності через підвищене ураження коронарних артерій, а також безпосередньо впливаючи на міокард, призводить до структурних і функціональних змін (діабетична кардіоміопатія). При цьому важливе значення для розвитку діабетичної кардіоміопатії мають ендотеліальна дисфункція та мікроангіопатичні процеси. Маніфестація і прогресування дисфункції серця супроводжуються змінами геометрії та архітекτονіки міокарда, а також збільшенням вмісту колагену і, як наслідок, розростанням фіброзної тканини в міжклітинному матриксі, що можуть призводити до ремоделювання серця і приєднання діастолічної дисфункції. У статті наведені сучасні дані аналізу літератури, які висвітлюють дослідження патофізіологічних механізмів, що беруть участь у формуванні, маніфестації та прогресуванні хронічної серцевої недостатності у пацієнтів на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; цукровий діабет; диссинхронія

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності в усьому світі. Натепер ССЗ відіграють вирішальну роль в еволюції загальної смертності в Україні. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні продовжує посідати одне з перших місць в Європі. Хронічна серцева недостатність (ХСН) являє собою складний клінічний синдром, який останніми десятиріччями вважається глобальною епідемією через зростання захворюваності та поширеності. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН в європейських країнах варіює від 2 до 4 % та різко підвищується серед населення віком понад 75 років, зростаючи до 10–20 %. Слід зазначити, що спостерігається негативна динаміка останніми 10–15 роками, тому що число пацієнтів із будь-яким функціональним класом (ФК) ХСН збільшилось у 2 рази, а пацієнтів із тяжкою ХСН III–IV ФК — у 3–4 рази. Поширеність ХСН зростає з віком і внаслідок супутніх захворю-

вань, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [42], і це має наслідки з урахуванням епідемії діабету й ожиріння, з якою ми тепер зіткнулися. Наявність ЦД та інсулінорезистентності сприяє розвитку ХСН із найбільшим ризиком у жінок [57].

При цьому фонове захворювання, таке як ЦД 2-го типу, тісно корелює з тяжкістю ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) або діастолічною ХСН [2]. Встановлено, що гіперглікемія індукує метаболічні порушення, що викликають окисне ушкодження, порушення регуляції цитокінів та зміну сигнальних рецепторів [1]. Також ЦД 2-го типу є незалежним чинником ризику всіх ССЗ [12, 25, 58].

Патофізіологія розвитку ХСН на тлі ЦД 2-го типу є складною проблемою. Крім загальних факторів ризику ХСН, таких як збільшення середнього віку, етнічна приналежність, генетична схильність,

АГ і куріння, ЦД 2-го типу збільшує ризик ішемічної ХСН внаслідок підвищеного ризику ураження коронарних артерій, а також безпосередньо впливаючи на міокард, призводячи до структурних і функціональних змін (діабетична кардіоміопатія) [18, 27].

Паралельно з цим ендотеліальна дисфункція та мікроангіопатичні процеси відіграють важливу роль у розвитку діабетичної кардіоміопатії [3]. На сьогодні існує кілька доведених теорій патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ХСН на тлі ЦД, які висвітлені досить широко [6, 18] і враховують множинні взаємопов'язані фактори, включаючи гіперглікемію, підвищення рівня вільних жирних кислот, які спостерігаються при ЦД 2-го типу. Вони викликають зміни в метаболізмі, що призводить до збільшення утворення активних форм кисню, які сприяють ремоделюванню серця і знижують скорочувальну функцію міокарда. Крім того, відбувається формування кінцевих продуктів глікування, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і, ймовірно, внутрішньоміокардіальне запалення, яке сприяє підвищеній жорсткості міокарда, зниженню енергетичної та скоротливої функцій міокарда, що спостерігається при початковій стадії розвитку діабетичної кардіоміопатії. Наявність субклінічної діабетичної кардіоміопатії робить серце більш вразливим і некомпетентним для реагування на стрес та ішемію.

Маніфестація і прогресування дисфункції серця супроводжуються змінами геометрії міокарда, а також збільшенням вмісту колагену і, як наслідок, фіброзної тканини в міжклітинному матриксі (ММ), які можуть призводити до ремоделювання серця і приєднання діастолічної дисфункції. При цьому безсимптомна дисфункція діастолі виявлена у 75 % пацієнтів із ЦД 2-го типу без підвищеного артеріального тиску і клінічно значущої ішемічної хвороби серця (ІХС) [46].

Показано, що при діабеті діастолічна функція, що оцінюється за співвідношенням Е/А і гемодинамікою, передчасно погіршується порівняно з групою здорових осіб. Значення Е/А, які були виміряні в чоловіків молодого віку із ЦД 2-го типу (20–32 років), відповідали значенням цього показника у здорових чоловіків віком 50 років; це вказує на те, що ЦД негативно впливає на діастолічну функцію міокарда [29]. Ще два останні звіти [45, 54] з використанням оцінки функціональних особливостей міокарда у пацієнтів із ЦД 1-го типу без наявності ССЗ виявили діастолічну дисфункцію у даній категорії хворих.

Незважаючи на зниження поширеності гострого інфаркту міокарда (ГІМ) до 50 % за допомогою сучасних стратегій реваскуляризації порівняно з відсутністю реперфузії [36], ХСН розвивається протягом наступних 5 років після першого ГІМ у 8 % чоловіків і у 18 % жінок віком від 45 до 64 років [21].

Існують численні докази того, що ХСН розвивається як два різних синдроми: систолічна і діастолічна серцева недостатність. Пацієнти з систо-

лічною серцевою недостатністю частіше мають ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) на противагу пацієнтам із діастолічною серцевою недостатністю, які мають концентричну ГЛШ. Кардіоміоцити при діастолічній і систолічній серцевій недостатності розрізняються на структурному і функціональному рівнях. Слід зазначити, що і в клінічних дослідженнях відзначається різна ефективність фармакологічних препаратів у хворих із діастолічною та систолічною серцевою недостатністю. В європейських рекомендаціях із 2016 року змінено класифікацію ХСН за фракцією викиду ЛШ: ХСН з низькою ФВ (менше 40 %) (СНнФВ), ХСН з проміжною ФВ (від 40 до 49 %) (СНпФВ) і ХСН зі збереженою ФВ (50 % і більше) (СНзФВ). На частку СНнФВ припадає від 50 до 70 % випадків. СНпФВ і СНзФВ спостерігаються у 30–55 % усіх пацієнтів із ХСН [34].

Патофізіологічні механізми розвитку СНнФВ на сьогодні добре вивчені, при цьому досягнуті успіхи і в лікуванні даної категорії хворих. Що стосується патофізіологічних механізмів, які знаходяться в основі СНзФВ, то вони залишаються гетерогенними і складними. Раніше вважалося, що значна ГЛШ є характеристикою СНзФВ. Однак у деяких пацієнтів із СНзФВ спостерігається концентричне ремоделювання без гіпертрофії або навіть при нормальній геометрії ЛШ [7, 43].

Слід зазначити, що тільки у 8 % пацієнтів з чітко вираженим симптоматичним перебігом СНзФВ встановлена значна гіпертрофія ЛШ [16]. Отже, всупереч попереднім припущенням, гіпертрофія ЛШ не може відрізнити СНзФВ, тому особливості механізму ремоделювання міокарда у хворих із ХСН на тлі ЦД залежно від ступеня зниження ФВ ЛШ вимагають уточнення в дослідженнях. У пацієнтів із СНзФВ на структурному рівні спостерігається як збільшення діаметра міоцитів, так і щільність міофібрилярних клітин з підвищенням вмісту колагену [9, 35].

Нова теорія патогенезу СНзФВ передбачає, що системний прозапальний стан, викликаний віковими змінами, призводить до коронарного мікросудинного запалення ендотелію. Запальні ендотеліальні клітини мікросудинного русла в результаті призводять до додаткового збільшення інтерстиціального фіброзу та формування жорсткості кардіоміоцитів, що сприяє розвитку діастолічної дисфункції і прогресуванню ХСН [9, 41].

Такі супутні захворювання, як ЦД, атеросклероз, ниркова дисфункція, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), анемія, ожиріння, так само впливають на структуру та функцію серцево-судинної системи і на довгостроковий прогноз СНзФВ. У деяких дослідженнях смертність у групі СНзФВ аналогічна СНнФВ при тривалості життя менше 50 % протягом п'яти років у пацієнтів із СНзФВ [22].

Незважаючи на важливість СНзФВ, розуміння її патофізіології є неповним, і оптимальне лікування залишається значною мірою невизначеним. Існує нагальна необхідність досліджень патофізіології

СНзФВ і СНпФВ, продовження розробок інноваційних методів лікування, які допоможуть вплинути на процес захворювання, поліпшити симптоми та збільшити тривалість життя.

Однією з важливих причин ХСН, увагу до якої залучено останнім часом, є диссинхронія (ДС) серця. ДС розділена на електричну і механічну. Електрична ДС пов'язана з подовженням провідності в шлуночках, що призводить до подовженої тривалості QRS. Механічна ДС являє собою механічну дискоординацію, що найчастіше пов'язана з одночасним скороченням і розтягуванням у різних сегментах ЛШ, а також із затримками в часі до пікового скорочення від одного сегмента до іншого [20].

Синхронність ЛШ має важливий вплив на ефективність функціонування міокарда. Уповільнена електрична активація й ослаблений зв'язок між збудженням і скороченням призводять до дисперсії регіональної механічної активації, відомої як внутрішньошлуночкова ДС, яка чинить негативний вплив на показники серцевої діяльності [53]. Відсутність скоординованої механічної функції ЛШ викликає порушення інотропної функції ЛШ, аномальної релаксації, розтягування контрактурних сегментів, позитивного ремоделювання ЛШ з прогресуючою дилатацією порожнини ЛШ, яка, в свою чергу, обумовлює збільшення напруження стінки шлуночка, посилюючи його скоротливу функцію і спричинюючи появу функціональної мітральної регургітації. Дискоординована активація папілярних м'язів може додатково послаблювати загальну скоротливість ЛШ через збільшення ступеня тяжкості мітральної регургітації. Ехокардіографічна оцінка ДС широко використовується, оскільки вона неінвазивна, широко доступна і не має ризиків або побічних ефектів. Методика варіюється від звичайної доплерівської ехокардіографії до тканинної доплерівської візуалізації (TDI) [17, 31, 40], тривимірної ехокардіографії і двовимірної візуалізації спекл-трекінгу (STE), а останнім часом і до 3D-спекл-трекінгу (3D STE) [14, 39, 50].

Існує три типи механічної ДС: 1) атріовентрикулярна ДС, при якій час скорочення передсердь не відразу передує скороченню шлуночка; 2) міжшлуночкова ДС, при якій скорочення правого і лівого шлуночків не є одночасним; 3) внутрішньошлуночкова ДС, при якій різні стінки ЛШ не скорочуються одночасно.

Систолічна асинхронія часто спостерігається у пацієнтів із ХСН, у яких визначаються широкі комплекси QRS. За даними літератури, у цій категорії пацієнтів ДС виявляється до 50 %. Встановлено, що наявність ДС вказує на більш тяжку форму серцевої недостатності і прогностично не залежить від тривалості QRS [26]. У пацієнтів із СНпФВ тривалість QRS використовується як маркер для механічної ДС [15], а збільшення тривалості QRS пов'язано з більш високою смертністю у хворих із систолічною дисфункцією [47] і використовується як критерій для серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ) у пацієнтів із систолічною дисфункцією при ХСН. Разом з тим

кілька досліджень показали слабку залежність між тривалістю комплексу QRS і механічною ДС. У недавніх дослідженнях доведено, що ДС визначена у 30–40 % пацієнтів з нормальною тривалістю комплексу QRS і погано корелює з наявністю електромеханічної ДС на підставі даних тканинної доплерографії. Встановлено, що механічна диссинхронізація є предиктором погіршення перебігу ХСН, незалежно від тривалості QRS і ФВ ЛШ [33, 40].

Слід зазначити, що у пацієнтів із СНзФВ поширеність між- і внутрішньошлуночкової диссинхронії досягає 17 і 18 % відповідно. Однак при наявності ширини QRS ≥ 120 мс ця поширеність збільшується майже до 50 %, що можна порівняти з такою для пацієнтів із СНпФВ і шириною QRS ≥ 120 мс [44]. Це підтверджується результатами іншого дослідження, в якому встановлено, що пацієнти з III/IV ФК стенокардії і багатосудинним ураженням коронарних артерій були пов'язані з більш тяжкою механічною ДС. Крім того, у більшості пацієнтів із СНзФВ і механічною ДС були вузькі комплекси QRS, що контрастує з пацієнтами з СНпФВ, у яких систолічна та діастолічна ДС частіше асоціюються з широкими комплексами QRS. Крім того, механічна ДС виявлена у хворих на хронічну ІХС без перенесеного ГІМ і з вузькими комплексами QRS [31].

У декількох дослідженнях показано, що такі супутні захворювання, як АГ, ЦД 2-го типу і хвороба коронарних артерій, характеризуються виникненням інтерстиціального фіброзу ЛШ за допомогою різних механізмів, які впливають перш за все на субендокардіальний шар ЛШ [55]. Ці супутні захворювання пов'язані як із систолічною, так і з діастолічною дисфункцією ЛШ і можуть пояснювати збільшення механічної диссинхронії у пацієнтів із СНпФВ і СНзФВ. Таким чином, основна патофізіологія СНпФВ і СНзФВ все ще обговорюється, незважаючи на різні механізми виникнення [30].

Пошук фармакологічного впливу на поліпшення діастолічної та систолічної функцій серця може мати велике значення як для лікування СНзФВ, так і щодо впливу на формування ДС міокарда і, як наслідок, для профілактики появи СНпФВ [28]. Зважаючи на той факт, що ішемія міокарда є однією з основних причин ДС ЛШ [10] у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу, поширеність ДС варіює від 20,8 до 79,6 % [49] і пов'язана зі значно більш високим ризиком серцевих подій [33, 40]. Реваскуляризація міокарда покращує прогноз у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією і стенокардією [51], а також виживання у пацієнтів із ІХС і потенційно зворотною дисфункцією ЛШ [52].

Недавні метааналізи продемонстрували міцний взаємозв'язок між наявністю життєздатності міокарда і збільшенням тривалості життя після операції аортокоронарного шунтування [38]. Навпаки, в декількох дослідженнях повідомлялося про краще виживання після ревааскуляризації незалежно від ступеня життєздатності міокарда та відновлення скоротливості міокарда ЛШ [52]. Наявність тяжкої диссинхронії міокарда до і після ревааскуляризації

пов'язана з високою госпітальною і довгостроковою смертністю у пацієнтів з ішемічною серцевою недостатністю, які перенесли ревазуляризацію міокарда. У пацієнтів без ДС тривалість життя була пов'язана з більш значним поліпшенням симптомів СН і ФВ ЛШ порівняно з пацієнтами з ДС [52]. Таким чином, у пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ і незначно зниженою ФВ ЛШ відновлення реперфузії міокарда може бути недостатнім для усунення ДС і відновлення функції ЛШ у ранньому та пізньому післяопераційному періоді.

Ослаблення фіброзного ремоделювання після ГІМ може являти собою більш відповідну терапевтичну можливість для зниження ризику серцевої недостатності у хворих на ЦД. Медикаментозне терапевтичне втручання може бути ефективним у профілактиці формування надмірного фіброзу міокарда після перенесеного ГІМ у пацієнтів з діабетом. Клінічні дані свідчать про те, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу після ГІМ спостерігається підвищена частота серцевої недостатності, яка переважно виникає через діастолічну дисфункцію [24]. Останнім часом ДС на тлі фіброзу розглядається як один з можливих патогенетичних аспектів прогресування ХСН, що вимагає додаткових досліджень, спрямованих на пошук нових плейотропних ефектів рекомендованих лікарських засобів у групі хворих із СНнФВ, які, можливо, впливають і на хворих із СНпФВ і СНзФВ.

Дослідження, спрямовані на вивчення у пацієнтів із ЦД 2-го типу механізмів, відповідальних за формування фіброзу і, як наслідок, маніфестацію, а також прогресування серцевої недостатності, вивчення особливостей ремоделювання міокарда, використання біомаркерів патофізіологічних детермінант, необхідних для розробки персоналізованих терапевтичних підходів з метою зменшення фіброзу і запобігання розвитку серцевої недостатності, є новим напрямком кардіології. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні ХСН останніми роками, ця проблема не втрачає своєї актуальності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Маньковський Б.Н. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: как снизить риск и не навредит пациенту? / Маньковський Б.Н. // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. — 2016. — № 1. — С. 39-51.
2. Сіренко Ю.М. Досвід лікування Ноліпрелом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу в Україні (огляд досліджень) / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець // *Артеріальна гіпертензія*. — 2016. — № 4. — С. 27-34.
3. Adameova A. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy / Adameova A., Dhalla N.S. // *Heart Fail Rev*. — 2014. — № 19. — С. 25-33.
4. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Executive summary: Heart disease and stroke statistics — 2010 update: A report from the Ameri-

can Heart Association / Lloyd Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. // *Circulation*. — 2010. — № 121. — С. 948-954.

5. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography / Yu C.M., Chan Y.S., Zhang Q. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2006. — № 48. — С. 2251-2257.

6. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / Boudina S., Abel E.D. // *Circulation*. — 2007. — № 115. — С. 3213-23.

7. Cardiac Structure and Ventricular-Vascular Function in Persons with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from Olmsted County, Minnesota / Lam C.S.P., Roger Vr.L., Rodheffer R.J. et al. // *Circulation*. — 2011. — № 115. — P. 1982-1990.

8. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Clinical Perspective / Mohammed S.F., Borlaug B.A., Roger Vr.L. et al. // *Circ. Heart Fail*. — 2012. — № 5. — С. 710-719.

9. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / Mohammed S.F., Hussain S., Mirzoyev S.A. et al. // *Circulation*. — 2015. — № 131. — С. 550-559.

10. Correction of left ventricular asynchrony by coronary artery surgery / D.G. Gibson, R.A. Greenbaum, R.B. Pridie, M.H. Yacoub // *Br. Heart J*. — 1988. — № 59. — С. 304-308.

11. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. // *Eur. J. Echocardiogr*. — 2011. — № 12. — С. 167-205.

12. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians / Lotufo P.A., Gaziano J.M., Chae C.U. et al. // *Arch. Intern. Med*. — 2001. — № 161. — С. 242-247.

13. Dorn G.W. Manipulating cardiac contractility in HF: Data from mice and men / Dorn G.W., Molkentin J.D. // *Circulation*. — 2004. — № 109. — С. 150-8.

14. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the speckle tracking and resynchronization (STAR) study / Tanaka H., Nesser H.J., Buck T. et al. // *Eur. Heart J*. — 2010. — № 31. — С. 1690-1700.

15. Echocardiographic assessment of the inter-ventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy / Rouleau F., Merheb M., Geffroy S. et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol*. — 2001. — № 24. — С. 1500-1506.

16. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Lowering on Diastolic Function in Patients with Uncontrolled Hypertension and Diastolic Dysfunction / Solomon S.D., Verma A., Desai A. et al. // *Hypertension*. — 2010. — № 55. — С. 241-248.

17. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure / Cho G.Y., Kim H.K., Kim Y.J. et al. // *Heart*. — 2010. — № 96. — С. 1029-1032.

18. Fang Z.Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. // *Endocr. Rev*. — 2004. — № 25. — С. 543-67.

19. Fauchier Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy /

- L. Fauchier, O. Marie, D. Casset-Senon *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — № 40. — С. 2022-2030.
20. Gorcsan J. 3rd. The contemporary role of echocardiography in improving patient response to cardiac resynchronization therapy / Gorcsan J. 3rd, Marek J.J., Onishi T. // *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* — 2012. — № 5. — С. 462-472.
21. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American heart association / Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. *ma in.* // *Circulation.* — 2014. — № 129. — С. e28-e292.
22. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem / Upadhye B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2015. — № 83. — С. 73-87.
23. High prevalence of systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and a normal QRS duration / Yu C.M., Lin H., Zhang Q. *ma in.* // *Heart.* — 2003. — № 89. — С. 54-60.
24. Impact of diastolic dysfunction on the development of heart failure in diabetic patients after acute myocardial infarction / Aronson D., Musallam A., Lessick J. *ma in.* // *Circ. Heart Fail.* — 2010. — № 3. — С. 125-31.
25. Insulin Resistance the Link between T2DM and CVD: Basic Mechanisms and Clinical Implications / Abdul-Ghani M.A., Jayyousi A., DeFronzo R.A. *ma in.* // *J. Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2017.
26. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients / Bader H., Garrigue S., Lafitte S. *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — № 43. — С. 248-256.
27. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. // *Am. J. Cardiol.* — 1974. — № 34. — С. 29-34.
28. Left ventricular diastolic and systolic dyssynchrony and dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction and a narrow QRS complex / Liu S., Guan Z., Jin X. *ma in.* // *Int. J. Med. Sci.* — 2018. — № 15. — С. 108-114.
29. Left ventricular diastolic filling in young persons with type 1 diabetes mellitus / Berková M., Opavský J., Berka Z. *ma in.* // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* — 2003. — № 147. — С. 57-61.
30. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Santos A.B., Kraigher-Kraigher E., Bello N. *ma in.* // *European Heart Journal.* — 2014. — № 35. — С. 42-7.
31. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy / Bax J.J., Bleeker G.B., Marwick T.H. *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — № 44. — С. 1834-1840.
32. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction / Lee P.W., Zhang Q., Yip G.W. *ma in.* // *Clin. Sci (Lond.).* — 2009. — № 116. — С. 521-9.
33. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration / G.Y. Cho, J.K. Song, W.J. Park *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — № 46. — С. 2237-2243.
34. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2012. — № 33. — С. 1750-7.
35. Myocardial Structure and Function Differ in Systolic and Diastolic Heart Failure / van Heerebeek L., Borbely A., Niessen H.W.M. *ma in.* // *Circulation.* — 2006. — № 113. — С. 1966-1973.
36. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI / Fröhlich G.M., Meier P., White S.K., Yellon D.M. // *European Heart Journal.* — 2013. — № 34. — С. 1714-1724.
37. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis / K.C. Allman, L.J. Shaw, L.J. Shaw, J.E. Udelson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — № 39. — С. 1151-1158.
38. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction / K.G. Tarakji, R. Brunken, P.M. McCarthy *ma in.* // *Circulation.* — 2006. — № 113. — С. 230-237.
39. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy / Suffoletto M.S., Dohi K., Cannesson M. *ma in.* // *Circulation.* — 2006. — № 113. — С. 960-968.
40. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients / Bader H., Garrigue S., Lafitte S. *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — № 43. — С. 248-256.
41. Paulus W. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / Paulus W., Tschope C. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — № 62. — С. 263-271.
42. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. 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 Jul 14. — 37(27). — 2129-200.
43. Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction / Zile M.R., Gottdiener J.S., Hetzel S.J. *ma in.* // *Circulation.* — 2011. — № 124. — С. 2491-2501.
44. Prevalence of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and preserved left ventricular function (a report from the Belgian Multicenter Registry on dyssynchrony / De Sutter J., Van de Veire N.R., Muyltermans L. *ma in.* // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — № 96. — С. 1543-8.
45. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study / Jensen M.T., Sogaard P., Andersen H.U. *ma in.* // *Diabetologia.* — 2014. — № 57. — С. 672-80.
46. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Pérez J.E. // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — № 93. — С. 870-5.
47. Prognostic implications of prolonged QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction / Silvet H., Amin J., Padmanabhan S. *ma in.* // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — № 88. — С. 182-184.
48. Radionuclide viability testing: should it affect treatment strategy in patients with cardiomyopathy and significant coronary

artery disease? / Bourque, E.J., Velazques S., Borges-Neto K.K. *ma in.* // *Am. Heart J.* — 2003. — № 145. — С. 758-767.

49. RAVE Study Investigators Prevalence of echocardiographically detected ventricular asynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction / P.L. de Isla, J. Florit, M.A. Garcia-Fernandez *ma in.* // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — № 18. — С. 850-859.

50. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony / Kapetanakis S., Kearney M.T., Siva A. *ma in.* // *Circulation.* — 2005. — № 112. — С. 992-1000.

51. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular dysfunction (CASS) / E. Alderman, L.D. Fisher, P. Litwi *ma in.* // *Circulation.* — 1983. — № 38. — С. 785-795.

52. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting / Penicka M., Bartunek J., Lang O. *ma in.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 50. — С. 1315-23.

53. Spragg D.D. Pathobiology of left ventricular dyssynchrony and resynchronization / Spragg D.D., Kass D.A. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2006. — № 49. — С. 26-41.

54. Suran D. Tissue Doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus / Suran D., Sinkovic A., Naji F. // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2016. — № 16. — С. 72.

55. Szelenyi Z., Fazakas A., Szenasi G. *et al.* The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction / Szelenyi Z., Fazakas A., Szenasi G. *ma in.* // *J. Hypertens.* — 2015. — № 33. — С. 1962-69.

56. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. *ma in.* // *European Heart Journal.* — 2006. — № 27. — С. 2338-45.

57. Toedebusch R., Belenchia A., Pulakat L. Diabetic Cardiomyopathy: Impact of Biological Sex on Disease Development and Molecular Signatures / Toedebusch R., Belenchia A., Pulakat L. // *Front Physiol.* — 2018. — № 9. — С. 453.

58. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system / Davis I.C., Ahmadizadeh I., Randell J., Younk L. // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* — 2017. — № 12. — С. 21-33.

Отримано 30.10.2018 ■

Годлевская О.М., Самбург Я.Ю., Магдалиц Т.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Механизмы формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета второго типа

Резюме. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности в Украине. Хроническая сердечная недостаточность представляет собой сложный клинический синдром, который в последние десятилетия считается глобальной эпидемией из-за роста заболеваемости и распространенности. Распространенность хронической сердечной недостаточности увеличивается с возрастом и сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Патофизиология развития хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2-го типа является сложной. Сахарный диабет 2-го типа увеличивает риск ишемической хронической сердечной недостаточности за счет повышенного риска поражения коронарных артерий, а также непосредственно влияя на миокард, приводя к структурным и функциональным изменениям (диа-

бетическая кардиомиопатия). При этом важное значение для развития диабетической кардиомиопатии имеют эндотелиальная дисфункция и микроангиопатические процессы. Манифестация и прогрессирование дисфункции сердца сопровождаются изменениями геометрии и архитектоники миокарда, увеличением содержания коллагена и, как следствие, фиброзной ткани в межклеточном матриксе, которые могут приводить к ремоделированию сердца и присоединению диастолической дисфункции. В статье представлены современные данные анализа литературы, освещающие исследование по патофизиологическим механизмам, участвующим в формировании, манифестации и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у пациентов на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет; диссинхрония

O.M. Hodlevska, Ya.Yu. Samburh, T.I. Mahdalits

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Mechanisms of formation and progression of chronic heart failure on the background of type 2 diabetes mellitus

Abstract. Currently, cardiovascular diseases play a crucial role in the evolution of total mortality in Ukraine. Chronic heart failure is a complex clinical syndrome that, in recent decades, has been considered a global epidemic due to the increased incidence and prevalence. The prevalence of chronic heart failure increases with age and concomitant diseases such as hypertension, obesity, and type 2 diabetes. The pathophysiology of its development in the presence of type 2 diabetes mellitus is complex. Type 2 diabetes increases the risk of ischemic chronic heart failure due to the increased risk of coronary artery disease, as well as direct impact on the myocardium itself, leading to the

structural and functional changes (diabetic cardiomyopathy). At the same time, endothelial dysfunction and microangiopathic processes are important for the development of diabetic cardiomyopathy. The manifestation and progression of heart dysfunction is accompanied by changes in the geometry and architecture of the myocardium, as well as an increase in the content of collagen and, as a result, fibrous tissue in the intercellular matrix, which can lead to cardiac remodeling and diastolic dysfunction. One of the important causes of heart failure, attention to which has recently been attracted, is cardiac dyssynchrony. Dyssynchrony is divided into electrical and mechanical. Elec-

trical dyssynchrony is associated with slower conduction in the ventricles, which leads to a prolongation of QRS. Mechanical dyssynchrony is a mechanical discoordination, which is most often associated with simultaneous contraction and stretching in different segments of the left ventricle (LV), as well as with delays in time until peak contraction from one segment to another. LV synchronism has an important effect on the efficiency of LV functioning. Delayed electrical activation and a weaker link between arousal and contraction leads to a dispersion of regional mechanical activation, known as intraventricular dyssynchrony, which has a negative effect on cardiac activity. The lack of coordinated mechanical LV function leads to impaired LV inotropic function, abnormal relaxation, stretching of contracture segments, positive LV remodeling with progressive dilatation of the LV cavity, which, in turn, causes an increase in ventricular wall tension, aggravating the contractile function, and functional mitral regurgitation. Echocardiographic assessment of dyssynchrony is widely used because it is non-invasive, widely available and has no risks or side effects. The technique ranges from conventional Doppler echocardiography to more advanced tissue Doppler imaging. Recently, cardiac dyssyn-

chrony against the background of fibrosis has been considered as one of the possible pathogenetic aspects of chronic heart failure progression. Additional studies are needed to find new pleiotropic effects of recommended drugs in the group of patients with a reduced left ventricular ejection fraction, and, possibly, a positive effect on patients with a preserved ejection fraction. Researches aimed at studying mechanisms responsible for the formation of fibrosis in patients with diabetes mellitus type 2 and, as a result, manifestation and progression of heart failure, studying myocardial remodeling, the use of biomarkers of pathophysiological determinants necessary for developing personalized therapeutic approaches in order to reduce fibrosis and prevent the development of heart failure are new directions in cardiology. Despite the significant advances in the treatment of chronic heart failure in recent years, this problem is still relevant. The article presents the latest literature analysis data, highlighting studies on the pathophysiological mechanisms involved in the formation, manifestation and progression of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. **Keywords:** chronic heart failure; diabetes mellitus; dyssynchrony