

Особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа



**Ю.С. Рудык¹,
Е.А. Меденцева¹,
Е.В. Высоцкая²**

Цель работы — изучить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 83 пациента с ХСНсФВ ЛЖ II–III ФК согласно классификации NYHA, среди них 45 — с ХСНсФВ и СД 2 типа и 38 — с ХСНсФВ без СД 2 типа, а также 10 практически здоровых лиц. Средний возраст больных составил $(62,9 \pm 9,7)$ года. Глюкозу крови определяли глюкозооксидационным методом, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) — иммуноферментным методом, в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание инсулина, рассчитывали индекс НОМА IR. Уровень ST2, NT-proBNP, ФНО- α в сыворотке крови определяли методом ИФА. Для оценки липидного обмена исследовали уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Допплерокардиографическое исследование проводили ультразвуковым методом с определением размера левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), конечно-систолического и конечно-диастолического размера левого желудочка (КСР, КДР ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, соотношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости потока в систолу (Е/А), времени изволомического расслабления (IRVT) и времени замедления трансмитрального кровотока раннего диастолического наполнения.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа уровни глюкозы крови натощак, инсулина и индекс НОМА были выше, чем в группе без СД ($p = 0,01$). Показатели липидного обмена — ОХС, ТГ были выше в группе пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа, чем у больных без диабета ($p < 0,05$). Содержание маркера фиброза ST2, NT-pro-BNP, ФНО- α в крови не отличалось в группах больных с ХСНсФВ на фоне СД 2 типа и ХСНсФВ без СД. Уровень NT-proBNP был достоверно ниже в группе контроля, чем в группах больных ($p = 0,001$). Сравнение показателей диастолической функции миокарда ЛЖ выявило достоверные различия в соотношении Е/А, свидетельствующие о нарастании диастолических нарушений у пациентов с ХСНсФВ на фоне СД ($p < 0,05$).

Выводы. Пациенты с ХСНсФВ в сочетании с СД 2 типа имеют выраженные метаболические нарушения в виде гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и дислипидемии в сравнении с больными с ХСНсФВ без СД 2 типа. Диастолическая дисфункция ЛЖ более выражена у пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа, чем без него. Наличие СД 2 типа не ассоциировалось с повышением уровня ST2, NT-proBNP, ФНО- α у больных с ХСН.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет 2 типа, ST2, инсулинорезистентность, липидный обмен.

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет радиоэлектроники

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Меденцева Олена Олександрівна
мол. наук. співр., заочний аспірант
відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (095) 140-46-69
E-mail: medentseva.e.a@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
10 січня 2017 р.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной и изнурительной болезнью, названной неинфекционной эпидемией XXI ст. Согласно последним данным заболеваемость ХСН постоянно увеличивается. Распространенность сердечной недостаточности (СН) составляет примерно 1–2 % взрослого населения развитых стран, и эта цифра возрастает до 10 % среди людей старше 70 лет [8, 19]. Прогноз выживаемости при ХСН менее благоприятный, чем при онкологических заболеваниях. Около 30–40 % пациентов с диагнозом ХСН умирают в течение года, течение болезни непредсказуемо и может быть переменным у разных пациентов. Больные с ХСН требуют частых госпитализаций и длительного периода пребывания в стационаре, что влечет за собой повышение материальных затрат на здравоохранение [19].

Традиционно ХСН и ее тяжесть ассоциируют со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), которую обычно оценивают по фракции выброса (ФВ). Однако согласно данным популяционных исследований и реестров госпитализированных пациентов с остро декомпенсированной СН, 50 % таких больных имели ФВ в пределах нормы [8].

С учетом неизменной систолической функции большую роль в развитии симптомов, связанных с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) ЛЖ, играет диастолическая дисфункция (ДД). Патогенез ДД рассматривают как накопление внеклеточного матрикса (то есть развитие фиброза миокарда) вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6]. Уровень фиброза миокарда у пациентов с ХСНсФВ при патологоанатомических исследованиях сопоставим с таковым у пациентов с систолической дисфункцией. В последние годы дополнительным механизмом развития ХСНсФВ считают активацию иммунной системы, в частности особую роль отводят хроническому воспалению и оксидативному стрессу. В соответствии с современной моделью коморбидные заболевания вызывают системное провоспалительное состояние с сосудистым воспалением и эндотелиальной дисфункцией, что приводит к гипертрофии ЛЖ и повышению диастолической жесткости миокарда, что и характерно для ХСНсФВ [23].

Большинство современных стратегий лечения основаны на улучшении качества жизни и уменьшении клинических симптомов СН. Несколько крупных рандомизированных исследований методов лечения ХСНсФВ не дали впечатляющих результатов [20]. Одной из главных причин этого можно считать неоднородность таких пациентов.

Среди основных причин развития ХСН, наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), весомым этиологическим фактором является сахарный диабет (СД) 2 типа [8]. СД приводит к возникновению ХСН и отягощает ее течение, повышая риск неблагоприятных исходов среди пациентов с уже существующей ХСН. Более половины связанной с СД смертности и большая доля заболеваемости, а также инвалидизации от этого заболевания опосредованы сердечно-сосудистой патологией [20]. Международная федерация диабета (IDF) оценила глобальную распространенность СД — 8,8 % (415 млн человек) с ожидаемым увеличением на 10,4 % (642 млн человек) к 2040 г. [7]. Как среди пациентов с СД существует высокая распространенность, заболеваемость и смертность от СН, так и среди пациентов с ХСНсФВ СД часто сопутствует гипертонии, ожирению и пожилому возрасту [3].

Риск сердечно-сосудистых событий и смертности увеличивается в 2–4 раза у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД [17]. Среди пациентов, не получавших антигликемическую терапию, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) связан с повышенным риском кардиоваскулярных событий [10]. СД является наиболее важным предиктором развития ИМ и смерти у пациентов с нестабильной стенокардией, даже в случае успешной реваскуляризации [12].

Фрамингемское исследование было первым эпидемиологическим исследованием, показавшим возрастание риска развития ХСН, в том числе после перенесенного ИМ у больных СД 2 типа. При анализе регистра OASIS, в котором проводилось изучение влияния СД на долгосрочный прогноз при ИБС, выявлено, что риск развития ХСН у больных СД в сравнении с имеющими нормальный углеводный обмен увеличивался в 3,43 раза [5]. Данные нескольких реестров острой СН предположили, что пациенты с СД подвержены повышенному риску смертности. К примеру, в реестре OPTIMIZE-HF так же, как и в исследовании EVEREST, больные СД имели высокий риск краткосрочной повторной госпитализации [11]. Другие исследования показали, что СД является мощным фактором риска и ускоряет развитие постинфарктной ХСН, вероятно, из-за более ограниченных возможностей ремоделирования ЛЖ [8].

В популяции пациентов с ХСН и сопутствующим СД 2 типа существует высокий процент больных с ХСНсФВ и ДД. Заболеваемость и частота госпитализаций, связанная с диастолической СН (ДСН), аналогичны таковым при

систолической СН. По некоторым данным, распространенность ДД ЛЖ среди больных СД 2 типа без клинических признаков заболевания сердца достигает 75 %. Нарушения диастолической функции (ДФ) ЛЖ у больных СД 2 типа являются предвестниками снижения сократительной функции сердца [8].

Субклиническая ДД ЛЖ рассматривается в качестве важного предиктора СН и долгосрочной смертности [17]. Действующие рекомендации по ведению СН уделяют особое внимание раннему выявлению этих бессимптомных изменений функции ЛЖ и идентификации основных факторов риска [8, 20]. Несколько исследований показали, что ДД ЛЖ является одним из самых ранних признаков поражения миокарда при СД 2 типа и ключевым компонентом диабетической кардиомиопатии [3]. По данным недавних исследований, изменения ДФ предшествуют развитию диабета и имеют место уже у предиабетических пациентов, что может быть связано с состоянием инсулинорезистентности [13].

У больных СД 2 типа гипергликемия индуцирует повышение протромботического и провоспалительного потенциала, что увеличивает риск атеротромботических осложнений. Ангиографическое обследование больных СД и нестабильной стенокардией показало большее количество изъязвленных бляшек и интракоронарного тромбообразования, чем у пациентов без СД [20, 21].

Существуют доказательства того, что при III–IV функциональном классе (ФК) ХСН по классификации NYHA возрастает частота СД. Механизмы, лежащие в основе этого, до конца не изучены. Гиперактивность симпатической нервной системы и, как следствие, липолиз, активация РААС и увеличение производства цитокинов при ХСН могут играть роль в развитии резистентности к инсулину, что приводит к прогрессированию СД 2 типа [14].

Стандартным лабораторным методом диагностики ХСН является определение натрийуретических пептидов в сыворотке крови. Существуют данные, что у пациентов с ХСНсФВ уровень натрийуретических пептидов ниже, чем у пациентов с систолической дисфункцией. Поэтому в последнее время происходит непрерывный поиск новых биомаркеров, в частности активно изучается маркер фиброза миокарда ST2, который является членом семейства рецепторов интерлейкина 1. ST2 имеет две изоформы — трансмембранную и растворимую. Трансмембранная форма играет роль в модуляции ответа клеток T-хелперов 2 типа и может участвовать в развитии иммунологической толерантности, тогда как

растворимый ST2 активирует рост фибробластов и миоцитов после биомеханического стресса. Уровень ST2 не зависит от пола, возраста, величины массы тела, этиологии СН, фибрилляции предсердий (ФП) или инфекционных осложнений. Его величина в отличие от натрийуретических пептидов не коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации [6]. Доказано, что нарастание циркулирующего уровня ST2 почти линейно отражает величину одногодичной смертности при СН. Роль ST2 доказана рядом исследований по диагностике и прогнозированию ХСНсФВ [20]. В то же время мало данных о роли ST2 у такой категории больных, как пациенты с ХСНсФВ и сопутствующим СД 2 типа, а также его взаимосвязи с кардиогемодинамическими показателями в данной популяции.

Таким образом, представляется актуальным изучение маркера фиброза ST2 и ДФ миокарда у пациентов с ХСНсФВ на фоне СД 2 типа.

Цель работы — изучить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ и СД 2 типа.

Материалы и методы

После подписания информированного согласия в исследовании приняли участие 83 пациента с ХСНсФВ ЛЖ II–III ФК согласно классификации NYHA, среди них 45 пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и 38 — с ХСНсФВ без СД 2 типа, а также 10 практически здоровых лиц, не имеющих ХСН и СД 2 типа. Больные прошли комплексное обследование на базе ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Средний возраст больных составил $(62,9 \pm 9,7)$ года; средняя продолжительность ХСН — $(7,48 \pm 5,3)$ года. Среди исследуемых было 32 (26,5 %) мужчины и 51 (73,5 %) женщина. В исследуемую группу вошли преимущественно больные ГБ — 95,5 %, в том числе в сочетании с ИБС 85,8 %. 23,8 % из них имели ИМ в анамнезе.

Всем исследуемым проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование согласно действующим рекомендациям. Антропометрические обследования проводились стандартными методиками с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = (\text{масса тела (кг)}) / (\text{рост (м)})^2.$$

Дополнительно проводился тест шестиминутной ходьбы для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных с ХСН. Качество жизни пациентов с ХСН определяли с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН.

Для оценки липидного обмена уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеи-

дов високої щільності (ХС ЛПВП), тригліцеридів (ТГ) визначали в сировотці з використанням реактивів Cormaу (Польща) колориметричним ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі Humalyser-2000. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНП) визначали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22).$$

З метою дослідження вуглеводного обміну визначали глюкозу крові глюкозооксидаційним методом з використанням реактивів «СпайнЛаб», НbA₁ — імуноферментним методом з використанням реактивів Human (Німеччина), в сировотці крові методом ІФА визначали вміст інсуліну Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності розраховували індекс НОМА ІR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) за формулою:

$$\text{НОМА ІR} = \frac{\text{глюкоза крові натощак (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натощак (мкЕД/л)}}{22,5}.$$

Рівень NT-proBNP в сировотці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реактивів NT-proBNP-ІФА-БЕСТ (Росія). ФНО-α в сировотці крові визначали методом ІФА з використанням реактивів «Альфа-ФНО-ІФА-БЕСТ» (Росія). ST2 в сировотці крові визначали методом ІФА з використанням реактивів PresageST2 Critical Diagnostics (США).

Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом на апараті Vivid3 (Японія) з механічним датчиком 3,5 МГц. Реєстрація зображення здійснювалась в М- і В-режимах. Визначали лінійні розміри порожнин серця — передзадній розмір лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПЖ), кінцево-систолический і кінцево-діастолічний розміри ЛЖ (КСР ЛЖ, КДР ЛЖ). Для оцінки систолічної функції ЛЖ визначали ФВ. ДФ ЛЖ визначали шляхом визначення співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛЖ і швидкості потоку в систолу (Е/А), часу ізовольмічного розслаблення (IRVT) і часу затримання трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДсН).

Пацієнти отримували стандартну терапію згідно національних рекомендацій.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакету статистичних програм SPSS v.19.0.

Результати і обговорення

Пацієнти з ХСНсФВ і СД 2 типу і з ХСН без СД 2 типу не відрізнялися між собою по

рівню САД, ДАД і ЧСС, показателям шестиминутного тесту ходьби і даним Мінесотського опросника для хворих з ХСН.

ІМТ був найнижчим в групі контролю, тоді як найбільш високі його показники визначалися в групі ХСН і СД 2 типу ($p < 0,05$).

При порівнянні показників ліпідного обміну нами було виявлено, що рівні ОХС, ТГ були вище в групі пацієнтів з ХСНсФВ і СД 2 типу, ніж у хворих без діабету (табл. 1). Показники ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП в досліджуваних групах не відрізнялися. Група контролю мала більш низькі значення ОХС, ТГ, ХС ЛПНП по порівнянню з хворими з ХСН і ХСН з СД 2 типу ($p < 0,05$). Відомо, що у пацієнтів з СД 2 типу інсулінорезистентність асоціюється з порушенням регуляції обміну ліпідів. Гіперінсулінемія сприяє розвитку атерогенної дисліпідемії, посилює проліферацію гладком'язових клітин і фібробластів, збільшує синтез ендогенного холестерину, а також колагену в клітинах судинної стінки [14].

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що рівні глюкози крові натощак і інсуліну були значно вище в групі хворих з супутнім СД 2 типу, ніж без нього ($p = 0,01$). В цілому, інсулінорезистентність була виявлена у пацієнтів обох груп. Однак у хворих з ХСНсФВ і СД 2 типу індекс НОМА достовірно перевищував цей показник у пацієнтів без діабету ($p = 0,01$). В групі контролю глюкоза, інсулін і індекс НОМА були нижчі, ніж у пацієнтів з ХСНсФВ і СД 2 типу і не відрізнялися від групи ХСН без СД. Відзначалася тенденція до підвищення НbA₁ у хворих з ХСНсФВ і СД 2 типу по порівнянню з групою порівняння ($p = 0,067$) (табл. 1).

В нашому дослідженні не встановлено достовірних відмінностей між рівнями NT-proBNP, ФНО-α в групах порівняння ($p > 0,05$). Значення ФНО-α не відрізнялися і при порівнянні з групою контролю, тоді як NT-proBNP в цій групі виявився нижчим, ніж у хворих з ХСН на фоні СД 2 типу і ХСН без СД. В дослідженні R. Ромео і соавт. було показано, що рівні ФНО-α у пацієнтів з ХСН на фоні СД і у хворих без СД не відрізнялися, тоді як NT-proBNP був вище у осіб з супутнім СД [22].

Рівень ST2 сировотки крові в досліджуваних нами групах не відрізнявся (табл. 2), тоді як існують дані, що свідчать про більш високий рівень ST2 в крові у пацієнтів з СД 2 типу по порівнянню з пацієнтами без СД 2 типу і предіабетиками [16]. Також відомо про кореляцію рівня ST2 з маркерами СД: індексом

Таблиця 1. Сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и ХСНсФВ (n = 83)

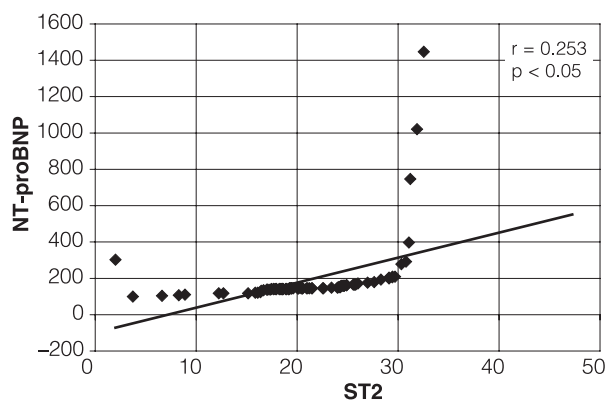
Показатель	ХСНсФВ (n = 38)			ХСНсФВ и СД 2 типа (n = 45)			Группа контроля (n = 10)		
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %
HbA _{1c} , %	6,01	5,5	6,9	6,42	5,8	7,3	5,4* [#]	5	5,9
Инсулин, мкЕД/мл	18,1*	11,9	25,7	34,8**	18,2	49,3	13,02*	10,1	23,2
Глюкоза, ммоль/л	4,9*	4,6	5,6	6,8**	5,8	8,4	5,42*	4,3	5,7
НОМА IR	4,0*	2,7	5,2	9,5**	5,1	19,2	2,92*	2	5,6
ОХС, ммоль/л	5,3**	4,4	6,2	6,2**	5,3	6,9	4,6**	3,8	4,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,61 [#]	2,4	4,3	3,52*	3,2	4,3	1,9**	1,7	2,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4	1,2	1,5	1,3	1,1	1,5	1,3	1,2	1,5
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,8	0,5	0,9	0,9	0,6	1,3	0,9	0,7	0,9
ТГ, ммоль/л	1,7**	1,3	2	2,1**	1,4	2,8	1,2**	0,9	1,6
NT-proBNP, пг/мл	144,81 [#]	141,4	155,2	144,82*	141,4	162,1	106,9**	101,7	115,5
ST2 нг/мл	20,5	18,3	24,6	19,6	18,5	29,3	19,4	15,9	29,1
ФНО-α, пг/мл	6,4	4,5	7,3	5,5	4	6,8	5,6	3,4	8,4

Примечание. Me — медиана; * достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и ХСНсФВ без СД 2 типа; [#] достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ без СД 2 типа и группой контроля; ** достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и группой контроля.

Таблиця 2. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования сердца пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и ХСНсФВ (n = 83)

Показатель	ХСНсФВ (n = 38)			ХСНсФВ и СД 2 типа (n = 45)			Группа контроля (n = 10)		
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %
КДР, см	4,9	4,8	5,2	4,9	4,9	5,2	4,9	4,8	5,2
КСР, см	3,3	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6	3,2	3,2	3,6
ФВ, %	58,0	56,0	62,0	60,0	57,0	63,0	60,0	57,0	64,0
ЛП, см	3,6 [#]	3,5	4,0	3,7*	3,5	4,1	3,4**	3,2	3,5
ПЖ, см	2,4	2,2	2,6	2,5	2,4	2,6	2,4	2,3	2,5
ПП, см	3,4 [#]	3,3	3,6	3,5*	3,3	3,6	3,2**	3,2	3,3
Е/А, ед.	1,0*	0,8	1,3	0,8**	0,7	0,9	1,2*	1,1	1,2
IVRT, с	70,0 [#]	68,0	74,5	71,0*	64,0	80,0	82,0**	77,0	88,0
ДсН, м/с	218,0*	191,8	253,0	220,0*	209,0	259,0	180,0**	170,0	210,0

Примечание. Me — медиана; * достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и ХСНсФВ без СД 2 типа; [#] достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ без СД 2 типа и группой контроля; ** достоверные отличия между группами пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа и группой контроля.

**Рисунок.** Корреляционная зависимость между ST2 и NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ

инсулинорезистентности, глюкозой натощак, инсулином [17]. Связь ST2 с СД 2 типа у паци-

ентов с ХСН была определена и по данным Framingham Heart Study [19].

Согласно результатам нашего исследования, исходный уровень ST2 достоверно коррелировал с уровнем NT-proBNP в общей группе пациентов с ХСНсФВ ($r = 0,253$; $p = 0,020$) (рисунок), что подтверждается данными исследования PRAISE-2, в котором биомаркер ST2 изучался как предиктор смертности и трансплантации у пациентов с ХСН [24].

Анализ структурно-функционального состояния сердца исследуемых групп не выявил достоверных отличий между параметрами КДР, КСР ЛЖ, объемных показателей ПЖ. Параметры ЛП и ПП не отличались в группах с ХСНсФВ на фоне СД 2 типа и ХСНсФВ без СД, но были достоверно выше у этих пациентов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Срав-

нение показателей ДФ миокарда ЛЖ позволило выявить достоверные различия в соотношении Е/А, свидетельствующие о нарастании диастолических нарушений у пациентов с ХСНсФВ на фоне СД (табл. 2). Значения IVRT и диастолического наполнения групп ХСНсФВ с СД 2 типа и ХСНсФВ без СД 2 типа оказались сопоставимы, но достоверно отличались от группы контроля ($p < 0,05$).

Проведя корреляционный анализ, мы выявили отрицательную корреляцию между показателем Е/А и встречаемостью ФП у всех пациентов с ХСНсФВ, то есть ухудшение диастолической функции ЛЖ ассоциировалось с увеличением частоты случаев ФП ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждаются результатами многочисленных исследований о высокой встречаемости ФП у пациентов с ХСНсФВ, свидетельствующих о том, что риск развития ФП пропорционален степени диастолических нарушений в миокарде [12]. Проведенный нами анализ выявил достоверную связь между показателем IVRT и наличием ИМ в анамнезе у пациентов ($r = -0,20$; $p < 0,05$). Это соответствует данным исследования Cardiovascular Health Study, показавшим, что ДД ЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, риск которых возрастает пропорционально тяжести ДФ миокарда [1].

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что нарушения углеводного обмена у больных СД 2 типа усугубляют течение ХСНсФВ, ухудшая ДФ миокарда. Пути ремоделирования миокарда при ХСНсФВ включают в себя два взаимосвязанных процесса, составляющих основу ДД: снижение эластичности и нарушение релаксации миокарда ЛЖ, что обусловлено изменением механических свойств кардиомиоцитов и состоянием экстрацеллюлярного матрикса [18]. Молекулярную основу этих изменений составляет нарушение транспорта кальция, сбой в регуляции синтеза и деградации фибриллярного коллагена, изменение цитоскелета кардиомиоцитов, что способствует повышению жесткости сердечной мышцы. Новый

маркер фиброза ST2 позволяет установить диагноз СН, прогнозирует сердечно-сосудистую смертность у больных с СН, отражая структурно-функциональное состояние миокарда, процессы фиброобразования в нем [9]. Накопленные данные поддерживают современную концепцию взаимосвязи и взаимозависимости между такими системами, как симпатoadrenalовая, РААС, система эндотелина, иммунные и воспалительные системы в патогенезе ХСН, которые образуют многомерную, сложную сеть взаимодействий, включающую различные типы клеток и биологически активных веществ [7].

Выводы

Уровни ОХС, ТГ выше у пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа, чем у больных без диабета. Показатели ОХС, ТГ, ЛПНП в группах с ХСНсФВ и СД 2 типа, а также с ХСНсФВ без СД 2 типа выше по сравнению с группой контроля.

Содержание маркера фиброза ST2 и NT-proBNP, ФНО- α в крови не отличается в группах пациентов с ХСНсФВ на фоне СД 2 типа и ХСНсФВ без СД. Уровень NT-proBNP был достоверно ниже в группе контроля, чем в группах больных с ХСНсФВ и СД 2 типа, а также с ХСНсФВ без СД.

Больные с ХСНсФВ и СД 2 типа имеют более выраженные диастолические нарушения в виде ухудшения показателей соотношения Е/А, чем больные с ХСНсФВ без СД 2 типа, что может отягощать течение и способствовать риску прогрессирования ХСН.

Установлена корреляционная связь встречаемости ФП и ИМ у пациентов с ХСНсФВ с такими показателями ДФ ЛЖ, как Е/А и IVRT.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая наличие диагностических возможностей для обнаружения диастолических нарушений у больных с ХСНсФВ и СД 2 типа, необходимо продолжить поиски препаратов, способных оказывать влияние на диастолическую дисфункцию и процессы фиброобразования миокарда у данной категории пациентов.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева; сбор и обработка материала — Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева; статистическая обработка материала — Е.В. Высоцкая; написание текста — Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева; редактирование — Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева.

Список літератури

- Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L., Gardin J., Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 37.— P. 1042—1048.
- Brunner-LaRocca H.P. Inflammation in HFPEF: key or circumstantial? // *Int. J. Cardiol.*— 2015.— Vol. 189.— P. 259—263.
- Canepa M., Strait J.B., Milanesechi Y. et al. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2013.— Vol. 23.— P. 1263—1270.
- Carolyn S.P. Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction // *Lam. Diabetes & Vascular Disease Research.*— 2015.— Vol. 12 (4).— P. 234—238.
- Cas A.D., Fonarow G.C., Gheorghiane M., Butler J. Concomitant Diabetes Mellitus and Heart Failure // *Curr. Probl. Cardiol.*— 2015.— Vol. 40.— P. 7—43.
- Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex // *J. Immunol.*— 2007.— Vol. 179.— P. 2551—2555.
- Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. 2015 The Korean Society of Cardiology.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
- Frioes F., Lourenco P., Laszczynska O. et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction // *Clin. Res. Cardiol.*— 2015.— Vol. 104.— P. 491—499.
- Goode K.M., John J., Rigby A.S. et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus // *Heart.*— 2009.— Vol. 95.— P. 917—923.
- Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: are port from the Organized Program to Initiate Life saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am. Heart J.*— 2007.— Vol. 154.— P. 277. e1-e8.
- Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. *Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis* // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004. Vol. 43 (3).— P. 317—327.
- Horwich T.B., Fonarow G.C. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2010.— Vol. 55.— P. 283—293.
- Jia G., De Marco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy // *Nat. Rev. Endocrinol.*— 2016.— Vol. 12 (3).— P. 144—153.
- Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // *JAMA.*— 2011.— Vol. 306.— P. 856—863.
- Lin Y.H., Zhang R.C., Hou L.B. et al. Diabetes. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes // *Res. Clin. Pract.*— 2016.— Vol. 118.— P. 140—145.
- MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research atabase // *Diabetes Care.*— 2010.— Vol. 33.— P. 1213—1218.
- Mogelvang R., Sogaard P., Pedersen S.A. et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population // *Circulation.*— 2009.— Vol. 119.— P. 2679—2685.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.*— 2007.— Vol. 93.— P. 1137—1146.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27 (8).— P. 1879—1884.
- Nodari S., Manerba A., Vaccari A. et al. Six-year prognosis of diabetic patients with coronary artery disease // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2012.— Vol. 42.— P. 376—383.
- Romeo R., Scalisi C., Tafuri L. et al. Different characteristics of chronic heart failure (CHF) in elderly diabetics and non-diabetics // *Arch. Gerontol. Geriatr.*— 2010.— Vol. 50 (1).— P. 101—104.
- Shane Nanayakkara, Kaye D.M. Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review // *Clin. Therapeutics.*— 2015.— Vol. 37 (10).
- Weinberg E.O., Shimp M., Hurwitz S. et al. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107.— P. 721—726.

Ю.С. Рудик¹, О.О. Меденцева¹, О.В. Висоцька²¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків² Харківський національний університет радіоелектроніки

Особливості клініко-лабораторних показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду і цукровим діабетом 2 типу

Мета роботи — вивчити особливості клініко-лабораторних показників у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (ХСНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стали 83 пацієнти з ХСНзФВ ЛШ II—III ФК за класифікацією NYHA, серед них 45 пацієнтів з ХСНзФВ і ЦД 2 типу та 38 — із ХСНзФВ без ЦД 2 типу, а також 10 практично здорових осіб. Середній вік хворих склав (62,9 ± 9,7) року. Глюкозу крові визначали глюкозооксидантним методом, глікозилований гемоглобін (HbA_{1c}) — імуноферментним методом, у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали вміст інсуліну, розраховували індекс НОМА-ІR. Рівень ST2, NT-proBNP, ФНП-α у сироватці крові визначали методом ІФА. Для оцінки ліпідного обміну досліджували рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом з визначенням розміру лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПШ), кінцево-систоличного і кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КСР, КДР), ФВ ЛШ, співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості потоку в систолу (Е/А), часу ізовольмічного розслаблення (IRVT) і часу уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДсН).

Результати та обговорення. У пацієнтів із ХСНзФВ і ЦД 2 типу рівні глюкози крові натще, інсуліну та індекс НОМА були вищими, ніж у групі без ЦД (p = 0,01). Показники ліпідного обміну — ЗХС, ТГ були вище в групі пацієнтів із ХСНзФВ і ЦД 2 типу, ніж у хворих без діабету (p < 0,05). Вміст маркера фіброзу ST2, NT-proBNP, ФНП-α в крові не відрізнявся в групах пацієнтів із ХСНзФВ на тлі ЦД 2 типу та ХСНзФВ без СД. Рівень NT-proBNP був достовірно нижче в групі контролю, ніж у групах хворих із ХСН (p = 0,001). Порівняння показ-

ників діастолічної функції міокарда ЛШ виявило достовірні відмінності у співвідношенні E/A, що свідчить про наростання діастолічних порушень у пацієнтів із ХСНзФВ на тлі ЦД ($p < 0,05$).

Висновки. Пацієнти із ХСНзФВ у поєднанні з ЦД 2 типу мають виражені метаболічні порушення у вигляді гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та дисліпідемії в порівнянні з хворими із ХСНзФВ без ЦД 2 типу. Діастолічна дисфункція ЛШ більш виражена у пацієнтів із ХСНзФВ і ЦД 2 типу, ніж без нього. Наявність ЦД 2 типу не асоціювалася з підвищенням рівня ST2, NT-proBNP, ФНП- α у хворих із ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність із збереженою фракцією викиду, цукровий діабет 2 типу, ST2, інсулінорезистентність, ліпідний обмін.

Yu.S. Rudyk¹, O.O. Medentseva¹, O.V. Vysotska²

¹SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv National University of Radioelectronics

Clinical and laboratory parameters in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus

Objective – to investigate the features of clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Materials and methods. The investigation involved 83 patients with HFpEF of II–III NYHA classes (32 males and 51 females; mean age (62.9 ± 9.7) years), including 45 patients with HFpEF and DM 2 and 38 non-diabetic patients, as well as 10 healthy individuals. Blood glucose was determined with glucose oxidase test; glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level with by immunoenzyme method (ELISA); serum insulin levels were measured with enzyme multiplied immunoassay, and index HOMA-IR was calculated. The serum levels of ST2, NT-proBNP, TNF- α were determined with ELISA. To assess lipid metabolism, levels of total cholesterol (total cholesterol), HDL cholesterol, triglycerides (TG) were determined. The size of the left atrium (LA), right atrium (PP) and right ventricular (RV), end-systolic and left ventricular end-diastolic dimension (ESD, EDD), LV EF, the speed LV early diastolic filling to the flow velocity in systole ratio (E/A), isovolumic relaxation time (IRVT) and slowing down time of blood transmitral flow early diastolic filling (DST) were investigated with Doppler echocardiography.

Results and discussion. In patients with HFpEF and DM 2, fasting blood glucose, insulin and HOMA index were higher than in the group without diabetes ($p = 0.01$). The lipid exchange indices, total cholesterol, TG were higher in patients with HFpEF and DM 2 than in patients without diabetes ($p < 0.05$). The fibrosis markers ST2, NT-proBNP and TNF- α levels did not differ in patients with HFpEF and DM 2 and non-diabetic. NT-proBNP level was significantly lower in the control group than in patients with HFpEF ($p = 0.001$). Comparison of diastolic LV parameters revealed significant differences in the ratio E/A, indicating a diastolic disorders aggravation in patients with HFpEF and DM 2 ($p < 0.05$).

Conclusions. The results testified that patients with HFpEF and DM 2 have expressed metabolic disorders in a form of hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance and dyslipidemia compared to the non-diabetic patients. The LV diastolic dysfunction is more pronounced in patients HFpEF and DM 2 than without it. The DM 2 presence was not associated with the increased levels of ST2, NT-proBNP, TNF- α in patients with HFpEF.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus type 2, ST2, insulin resistance, lipid metabolism.