

Харківська медична академія післядипломної освіти
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Висоцька Катерина Юріївна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ»**

Спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 К.Ю. Висоцька

Науковий керівник - Більченко Олександр Вікторович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Висоцька К.Ю. Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. – Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

Проведено комплексне обстеження 100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2-го типу. Обстеження всіх хворих проводилося на базі терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова" Харківської міської ради, після курсу призначеної терапії у стаціонарі. Критерії включення: вік від 50 до 70 років, ХСН II функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської Асоціації Серця), LV EF $\geq$ 50% (згідно критеріїв European Society of Cardiology, 2019), постінфарктний кардіосклероз, у поєднанні з ЦД 2-го типу (за критеріями American Diabetes Association (ADA) American Diabetes Association Diabetes Care 2017), зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) $\geq$ 50 мл / хв / 1,73 м², рівень NT-proBNP $\geq$ 125 пг/мл.

Всі обстежені хворі через рік після лікування в стаціонарі і отримання протягом року стандартної симптоматичної терапії, яка включала: β -блокатор бісопролол - 2,5-5 мг один раз на добу, аспірин - 75 мг один раз на добу, аторвастатин 40-80 мг один раз на добу, метформін 1000 - 2000 мг на добу на тлі застосування препаратів сульфонілсечовини, інгібітор АПФ раміприл - 5-10 мг один раз на добу (11% хворих), лізіноприл 10-20 мг один раз на добу (27%), периндоприл 2,5-10 мг один раз на добу (23%), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/5 мг один раз на добу (26%), фіксовану комбінацію

периндоприл/амлодипін – 5/10 мг один раз на добу (13%), амлодипін – 2,5 мг на тлі застосування інгібітора АПФ (7%), були розподілені на дві групи в залежності від характеру перебігу ХСН: група I (n = 66) (середній вік - 60,0 [55,8;63,3] років) – пацієнти, зі сприятливим перебігом ХСН, а саме із поліпшенням діастолічної функції серця і збереженням систолічної функції, група II (n = 34) – пацієнти із несприятливим перебігом ХСН (середній вік – 58,0 [55,0;60,3] років), які в свою чергу, були розподілені на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу ХСН: підгрупа IIa (n = 7) – пацієнти, які померли протягом року спостереження, підгрупа IIб (n = 13) – пацієнти зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження, підгрупа IIв (n = 14) – пацієнти з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

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

Трансторакальна ехокардіографія виконувалася на ультразвуковому апараті Siemens AcUSONSC2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, США) датчиком від 3,5 до 7 МГц за загальноприйнятою методикою. Методика виявлення диссинхронії міокарда (ДМ) виконувалась відповідно до рекомендацій Gorcsan J et al. (2010). Ступінь EDD визначався в пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц в доплерівському режимі.

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

використовує значення рангів (порядкову статистику) вимірювань. Для оцінки клінічної інформативності та вибору порогових значень показників, що вивчались, проводили ROC-аналіз. Для створення алгоритму визначення характеру перебігу ХСН та варіантів несприятливого перебігу був використаний метод послідовного статистичного аналізу Вальда.

Визначено предикторне значення одночасної наявності ряду ознак для оцінки ймовірності несприятливого прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Встановлено, що найбільш значущими показниками для визначення нестабільного перебігу ХСН впродовж року аж до летального результату є тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу 8 років та більше, наявність в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії та патологічного зубця Q при ІМ, LV EF менше 60% та розмір лівого передсердя більше 39 мм, а також негативна динаміка клінічного стану при спостереженні у вигляді посилення задишки, зниження маси тіла, появи набряків нижніх кінцівок та тенденції до зниження глікемії натще.

Перебіг ХСН асоційований з в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД2-го типу, в 1,6 рази більш високою частотою спадковості, обтяженої за ЦД 2-го типу, наявністю більшої частоти в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, достовірно більш високими рівнями САТ та ПАТ, більш вираженою ендотеліальною дисфункцією (зниженим рівнем EDD), гіршим станом систолічної та діастолічної функцій LV, та достовірно більшими рівнями атерогенних фракцій ліпідів та глікемії.

Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН до кінця періоду спостереження мали достовірні відмінності значень ряду досліджуваних параметрів, отриманих на початку дослідження. Пацієнти з нестабільним перебігом ХСН (зниження LV EF, наростання діастолічної дисфункції LV або летальний результат через 12 місяців спостереження) відрізнялися від пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН початково більшою тривалістю ІХС і ЦД 2-го типу, більшою частотою випадків ІМ з патологічним

зубцем Q і обтяженою спадковістю за ЦД 2-го типу, частішими епізодами мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, а також більш високими показниками АТ і ЧСС та більш низькими значеннями LV EF і ступеню ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій плечових артерій (EDD).

Пацієнти з нестабільним перебігом ХСН характеризувалися більш високими рівнями в крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, HbA_{1c}, глікемії, а також коефіцієнта атерогенності та індексу НОМА. Ці дані свідчать про необхідність ретельного, активного, динамічного контролю у даній категорії хворих за рівнями АТ, ЧСС, показниками функціонального стану серця і судин за даними УЗД, а також про важливість постійного контролю прихильності до ліпідкоригуючого і цукрознижувального лікування і моніторингу ліпідного і глікемічного профілів.

Пацієнти підгрупи, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірним зниженням медіани дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 4,1%), що свідчило про закономірне погіршення переносимості фізичних навантажень на тлі зниження скорочувальної здатності міокарда.

При аналізі впливу початкових показників ліпідного та вуглеводного обмінів на показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів підгрупи зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження було виявлено вплив рівню HbA_{1c} на співвідношення E / e' ($p = 0,028$; $\chi^2 = 4,82$).

Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани параметрів ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зрушень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14%.

Пацієнти підгрупи, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірним зниженням медіани LV EF (на 21,5%). Зниження систолічної функції серця асоціювалося з

тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням LV EDV. Медіани показників діастолічної функції LV мали незначно виражену, але достовірну, негативну динаміку. Одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани EDD плечових артерій.

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

При дослідженні впливів початкових показників у хворих із несприятливим перебігом у підгрупі хворих з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження виявлено вплив HbA_{1c} на IVRT ($p = 0,039$; $\chi^2 = 4,24$).

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

Таким чином, несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження систолічної функції LV серця асоціювався з наростанням порушень його діастолічного наповнення і зниженням толерантності до фізичних навантажень. Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження діастолічної функції LV серця асоціювалося з наростанням ступеня діастолічних розладів і також тенденцією до зниження толерантності до фізичних навантажень.

Вперше у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при ХСН II ФК зі збереженою LV EF методом логістичної регресії визначений комплекс ознак, які асоційовані з несприятливим прогнозом перебігу ХСН впродовж року, та встановлено предикторне значення пульсового артеріального тиску (ПАТ), ступеню ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій (EDD) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) для оцінки ймовірності розвитку певного варіанту перебігу ХСН впродовж року.

Визначено комплекс показників, рівні яких дозволили прогнозувати характер несприятливого перебігу ХСН впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Розроблено метод визначення характеру несприятливого перебігу ХСН на підставі лабораторних (ХС ЛПНЩ та NT - proBNP) та значень показників УЗД серця (SV, E/e', LV ESV).

На підставі проведених досліджень було розроблено алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, який з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН та його варіанти у вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції впродовж року.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, хронічна серцева недостатність, прогноз перебігу, збережена фракція викиду.

ABSTRACT

Katerina Yu. Vysotska. Prediction of the course of heart failure in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. — Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a candidate degree of medical sciences in the specialty 14.01.02 - "Internal Medicine". - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

An examination of 100 male patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis and coronary heart disease (CHD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) was performed. All patients were examined on the basis of the internal medicine department of the municipal non-profit enterprise City Clinical Emergency Hospital named after Prof. A. I. Meshchaninov of the Kharkiv City Council, after a course of treatment in a hospital. Inclusion criteria: age from 50 to 70 years old, CHF class I-II according to NYHA classification (New York Heart

Association), LV EF $\geq 50\%$ (according to the criteria of the European Society of Cardiology, 2019), post-infarction atherosclerosis, in combination with type 2 DM (according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA), with a glomerular filtration rate ≥ 50 ml / min / 1.73 m², NT-proBNP ≥ 125 pcg/ml.

All examined patients one year after inpatient treatment and receiving for a year standard symptomatic therapy, which included: β -blocker bisoprolol - 2.5-5 mg once a day, aspirin - 75 mg once a day, atorvastatin 40-80 mg once a day, metformin 1000 - 2000 mg per day on the background of sulfonylureas, ACE inhibitor ramipril – 5 -10 mg once a day (11% of patients), lisinopril 10-20 mg once a day (27%), perindopril 2.5-10 mg once daily (23%), fixed combination perindopril / amlodipine - 5/5 mg once daily (26%), fixed combination perindopril / amlodipine - 5/10 mg once daily (13 %), amlodipine - 2.5 mg on the background of the use of ACE inhibitors (7%) were divided into two groups depending on the clinical course of CHF: group I (n = 66) – patients with a favorable course of CHF (mean age – 60.0 [55.8; 63.3] years), namely, patients with improved diastolic function of the heart and preservation of systolic function, group II (n = 34) – patients with an unfavorable course of CHF (mean age 58.0 [55.0; 60.3] years) which in turn were divided into three subgroups depending on the nature of the adverse course of CHF: subgroup IIa (n = 7) – patients who died during the year of observation, subgroup IIb (n = 13) – patients with decreased LV EF by the end of the twelfth months of follow-up, subgroup IIc (n = 14) – patients with impaired diastolic heart function at the end of the follow-up period.

An analysis of the anamnesis, cardiovascular risk factors, objective research data, clinical, laboratory and instrumental methods of research was performed. The levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride (TG) were determined, and the atherogenic factor (AF) was calculated. Glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum glucose, insulin, calculated insulin resistance index (HOMA), NT-proBNP level were determined. Transthoracic echocardiography was performed on a Siemens AcUSONSC2000 ultrasound machine (Siemens Medical Solution, Mountain View, USA) with a sensor

from 3.5 to 7 MHz according to conventional methods. The method of detecting myocardial dyssynchrony (DM) was performed according to the recommendations of Gorcsan J et al. (2010). The degree of endothelium-dependent vasodilation of the brachial arteries brachial arteries (EDD) was determined in a sample with reactive hyperemia with a linear broadband sensor 5–12 MHz in Doppler mode.

The Mann-Whitney U-test was used to determine the differences between the independent samples. The frequency of symptoms in the groups was compared using the criterion χ^2 . One-factor analysis of variance was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis criterion, which uses the values of ranks (ordinal statistics) of measurements. To assess the clinical informativeness and the choice of threshold values of the studied indicators, ROC-analysis was performed. To create an algorithm for determining the nature of the course of CHF, the method of sequential statistical analysis of Wald was used.

The predictor value of the simultaneous presence of a number of signs to assess the probability of an unfavorable prognosis during the year in patients with CHD with concomitant type 2 DM was determined. It is established that the most significant indicators for determining the unstable course of chronic heart failure during the year until death are the duration of history of CHD and type 2 DM 8 years or more, the presence of a history of atrial fibrillation or polytopic extrasystole and pathological Q wave in MI LV EF less than 60% and the size of the left atrium more than 39 mm, as well as the negative dynamics of the clinical condition when observed in the form of increased shortness of breath, weight loss, edema of the lower extremities and a tendency to lower fasting blood glucose.

The course of CHF is associated with 1.2 times longer history of CHD and type 2 DM, 1.6 times higher incidence of heredity burdened with type 2 diabetes, the presence of a higher frequency in the history of atrial fibrillation and polytopic ventricular arrhythmias, significantly higher levels of MAP and PAP, more pronounced endothelial dysfunction (decreased EDD), worse systolic and diastolic LV function, and significantly higher levels of atherogenic lipid fractions and glycemia.

Patients with CHD with concomitant type 2 DM with different variants of CHF by the end of the observation period had significant differences in the values of a number of studied parameters obtained at the beginning of the study. Patients with unstable CHF (decreased LV EF, increased LV diastolic dysfunction, or fatal after 12 months of follow-up) differed from patients with stable CHF with an initially longer duration of CHD and type 2 DM, a higher incidence of MI with pathological Q-wave and aggravated hereditary diabetes, more frequent episodes of atrial fibrillation and polytopic ventricular arrhythmias, as well as higher blood pressure and heart rate and lower values of LV EF and EDD of the brachial arteries.

Patients with unstable CHF were characterized by higher blood levels of CHD, LDL cholesterol, HbAc1, glycemia, as well as atherogenic factor and HOMA index. These data indicate the need for careful, active, dynamic monitoring in this category of patients for blood pressure, heart rate, functional indicators of the heart and blood vessels according to ultrasound, as well as the importance of continuous monitoring of adherence to lipid-correcting and hypoglycemic treatment and monitoring of lipid and glycemic profiles.

Patients in the subgroup, who after 12 months of follow-up showed a decrease in systolic LV function, were characterized by significant reductions in the median distance of the test with a 6-minute walk (4.1%), indicating a natural deterioration in exercise tolerance against reduced myocardial contractility.

The analysis of the effect of initial indicators of lipid and carbohydrate metabolism on the structural and functional state of the heart in patients of the subgroup with a decrease in LV EF by the end of the twelfth month of observation revealed the effect of HbAc1 on the ratio E / e' ($p = 0.028$; $\chi^2 = 4.82$).

Significant positive median dynamics of all indicators of carbohydrate metabolism showed good control of the carbohydrate profile. The medians of lipid metabolism parameters did not experience significant dynamics, but tended to positive changes. The median blood level of NT-proBNP was significantly reduced by 14%.

Patients in the subgroup who after 12 months of follow-up showed a decrease in systolic LV function were characterized by significant reductions in the median LV EF (by 21.5%). Decreased systolic function of the heart was associated with a tendency to increase the diastolic size of the left atrium and a significant increase in LV EDV. Medians of diastolic LV function had a slightly pronounced, but reliable, negative dynamics. At the same time, there was a tendency to increase endothelial dysfunction in the form of a slight decrease in the median EDD of the brachial arteries.

In the study of the effects of baseline in patients with an unfavorable course in a subgroup of patients with impaired diastolic heart function at the end of the observation period revealed the effect of HbAc1 on IVRT ($p = 0.039$; $\chi^2 = 4.24$).

In patients who died, no effects of the studied indicators on the indicators of the structural and functional state of the heart were detected.

Thus, the unfavorable course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM in the form of decreased systolic LV function of the heart was associated with an increase in its diastolic filling and reduced tolerance to exercise. Adverse course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM in the form of decreased diastolic LV function of the heart was associated with an increase in the degree of diastolic disorders and a tendency to decrease exercise tolerance.

For the first time in patients with CHD with concomitant type 2 DM in CHF II FC with preserved LV EF by logistic regression, a set of signs associated with an unfavorable prognosis of CHF during the year was determined and the predictor value of pulse arterial pressure (PBP), degree of EDD and the insulin resistance index (HOMA) to assess the likelihood of developing a variant of chronic heart failure during the year.

A set of indicators was determined, the levels of which allowed to predict the nature of the unfavorable course of CHF during the year in patients with CHD with concomitant type 2 DM. A method for determining the nature of the adverse course of CHF on the basis of laboratory (LDL and NT-proBNP) and values of cardiovascular ultrasound (SV, E / e' , LV ESV) has been developed.

Based on the research, an algorithm for predicting the adverse course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM, which with high sensitivity and specificity allows to predict the adverse course of CHF and its variants in the form of progression of systolic or diastolic dysfunction.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, prediction of the course, preserved ejection fraction.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ліпакова КЮ. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Медицина невідкладних станів. 2019; 6: 99-105.
2. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу. Проблеми безперервної медичної світи та науки. 2019; 35(3): 73-79.
3. Bilchenko OV, Lipakova EY, Rudenko TA, Vysotska OV, Porvan AP. Evaluation of heart failure with preserved ejection fraction in patient with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1(71): 7-12. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
4. Більченко ОВ, Висоцька КЮ. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця і судин при різних варіантах перебігу ХСН. ScienceRise. Medical Science. 2020; 1(34): 10-17. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

5. Lipakova EY, Bilchenko OV, Vysotska OV, Rysovana LM. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus type II. EUREKA: Health Science. 2020; 1(25): 40-47. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної*

проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

6. Lipakova K, Rudenko T. The influence of glycemia on the average QT duration in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type. У: Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (28-29 березня 2019 року, м. Харків, Україна). Тези доповідей. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 352-353. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, підготовка матеріалів до друку).*

7. Більченко ОВ, Ліпакова КЮ. Можливості визначення прогнозу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 130-132. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

8. Ліпакова КЮ. Взаємозв'язок змін вуглеводного та ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану серця при різних варіантах перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Медицина XXI століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО. Збірник наукових праць 29 листопада 2019 р. Харків: ХМАПО; 2019, с. 48-50.

9. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29

листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 144-145.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Ліпакова КЮ, Більченко ОВ, Висоцька ОВ, Порван АП, Страшненко ГМ. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Патент України № 140461. 2020 лют. 25.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ (огляд літератури)	30
1.1 Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу при різних варіантах хронічної серцевої недостатності.....	33
1.2 Вплив порушень ліпідного та вуглеводного обмінів на перебіг хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	47
1.3 Характеристика чинників ризику несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу.....	52
Резюме до Розділу 1.....	57
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1 Клінічна характеристика хворих	58
2.2 Методи дослідження	62
2.2.1 Клініко-анамнестичні методи	62
2.2.2 Лабораторні методи	63
2.2.3 Інструментальні методи	64
2.2.4 Статистичні методи	70

РОЗДІЛ 3	ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ, ЗМІН ЛІПІДНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА СУДИН ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ.....	72
3.1	Особливості клініко-анамнестичних даних, показників вуглеводного, ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану серця та судин при стабільному та несприятливому варіантах перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	72
3.1.1	Клініко-анамнестичні дані при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	72
3.1.2	Показники ліпідного та вуглеводного обмінів при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	76
3.1.3	Показники структурно-функціонального стану серця та судин при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	78
3.2	Особливості клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного обмінів та структурно-функціонального стану серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....	83
3.2.1	Клініко-анамнестичні дані при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у	

хворих на ІХС у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.....	83
3.2.2 Особливості змін вуглеводного, ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.....	88
3.2.3 Особливості змін структурно-функціонального стану серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.....	91
Висновки до Розділу 3.....	94
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТА ДОППЛЕРІВСЬКОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ	96
4.1 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця та судин при різних варіантах перебігу ХСН.....	96
4.1.1 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця та судин при стабільному перебігу ХСН.....	96
4.1.2 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу ХСН.....	99

4.2	Прогнозування несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року.....	105
4.2.1	Прогнозування варіантів несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року.....	105
4.2.2	Прогнозування варіантів несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року	108
	Висновки до Розділу 4.....	112
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..	113
	ВИСНОВКИ	131
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	134
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
	ДОДАТКИ	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

дАТ – діастолчний артеріальний тиск

ДК – діагностичний коефіцієнт

ДМ – дисинхронія міокарда

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

САТ – середній артеріальний тиск

сАТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ТГ – тригліцериди

ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

АРЕІ – (Aortic Pre-Ejection Interval) час передвигнання в аорту

Dt – (transmitral flow deceleration time) час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E/A – (the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole) співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка в діастолу

EDD – (endothelium dependent dilation) ендотелійзалежна вазодилатація

E/e' – (the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early

diastolic mitral annular velocity) співвідношення максимальних швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка за даними спектрального та тканинного доплерівського дослідження

IVMD – (interventricular mechanical delay) інтервентрикулярна механічна затримка

IVRT – (isovolumic relaxation time) час ізовольюмічної релаксації лівого шлуночка

HbA1c – глікований гемоглобін

HFrEF – серцева недостатність зі збереженням фракції викиду

HFrEF – серцева недостатність із зниженням фракції викиду

HOMA – індекс інсулінорезистентності

LALD – (left atrium linear dimension) лінійний розмір лівого передсердя

LV EDV – (left ventricle end-diastolic volume) кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка

LV EF – (left ventricle ejection fraction) фракція викиду лівого шлуночка

LV ESV – (left ventricle end-systolic volume) кінцево-систолічний об'єм LV

LV ET – (left ventricular ejection time) час вигнання з LV

LV FT – (left ventricle filling time) час наповнення LV

LV PEP – (left ventricle pre-ejection period) період передвигнання LV

MMP – матричні металопротеїнази

NT-proBNP – N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду

PA MP – (mean pulmonary artery pressure) середній тиск у легеневій артерії

PPEI – (pulmonary pre-ejection interval) час передвигнання в легеневу артерію

SPWMD – (septal-posterior wall motion delay) затримка активації задньо-бічної стінки LV

SV – (stroke volume) ударний об'єм

To – (time-to-onset peak systolic velocity) час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості

Ts - (time-to-peak systolic velocity) час до піку систолічної швидкості

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні хронічна серцева недостатність (ХСН), попри успіхи терапії, переростає в глобальну епідемію, яка відзначається зловісним прогнозом та значним соціально-економічним тягарем [21, 85]. Так, за прогнозами, у США до 2030 р. загальні витрати, пов'язані з лікуванням ХСН, можуть збільшитися на 127 % та складатимуть 69,7 млрд дол. (для порівняння у 2012 р. цей показник склав 30,7 млрд дол.) [107].

Нині в усьому світі на ХСН страждає понад 37,7 млн осіб, а у розвинутих країнах майже 1–2 % дорослого населення [33, 246]. За даними Van Riet E.E. et al. (2016) цей показник сягає 4,3 % [229].

Дослідники зазначають взаємно спрямований етіологічний зв'язок цукрового діабету (ЦД) і ХСН, який суттєво впливає на клінічне ведення хворих і прогноз захворювань [20]. Так, гіперглікемія може спричинити структурні зміни серця та серцевої функції, розвиток атеросклерозу, також відомі припущення щодо специфічного фенотипу діабетичної кардіоміопатії [200, 211]. Водночас ХСН пов'язана з інсулінорезистентністю та гіперглікемією, залежно від ступеня тяжкості [72, 245].

Недавній систематичний огляд показав, що серед населення економічно розвинених країн у віці 60 років і понад СН зі збереженням фракції викиду (HFrEF) трапляється частіше, ніж СН зі зниженням фракції викиду (HFrEF): 4,9 % та 3,3 %, відповідно [229]. Результати досліджень, проведених у США за останні 10 років, свідчать, що перебіг ХСН із HFrEF очевидно знижується, а з HFrEF — зростає [89].

Зазначається важлива роль ендотеліальної дисфункції та мікроангіопатичних процесів у розвитку діабетичної кардіоміопатії [31], проте їх значення донині остаточно не з'ясовано [63], зважаючи на множинні взаємопов'язані чинники, зокрема гіперглікемію та підвищені рівні вільних жирних кислот, які спостерігаються при ЦД 2-го типу [22, 176].

Більшість симптомів ХСН є неспецифічними, що спричинює утруднення при встановленні точного діагнозу [18]. Тому важливо докладно документувати історію хвороби й оцінювати ознаки та симптоми при кожному відвідуванні, особливо на предмет застійних явищ. Попри те, лікування позитивно впливає на динаміку симптомів, які лежать в основі ХСН, проте серцева дисфункція не обов'язково може зникнути, і пацієнт буде продовжувати зазнавати ризик декомпенсації. Тому оцінка функціональної здатності пацієнта є також важливим предиктором ХСН, оскільки зниження толерантності до фізичного навантаження з плином часу зазвичай свідчить про погіршення стану [54].

Хворі з ЦД вимагають підвищеної уваги та настороженості в плані раннього розвитку життєзагрозливих порушень ритму, раптової смерті та швидшого прогресування й декомпенсації ХСН [15].

З огляду на патогенез, розвиток ХСН при ЦД обумовлений, з одного боку, прогресуванням атеросклерозу з подальшим розвитком ішемії міокарда, а з іншого — безпосереднім ураженням м'язу серця внаслідок тривалої гіперглікемії. Наявність ЦД значно збільшує ризик розвитку ХСН у порівнянні з загальною популяцією хворих із ХСН, а серед хворих на ЦД із ХСН відзначається значно вища смертність. У хворих із ХСН спостерігаються висока резистентність до інсуліну та підвищений ризик розвитку ЦД [57].

Співіснування HFpEF і ЦД 2-го типу віщує підвищений ризик захворюваності та смертності. Отже, існує дедалі більша необхідність у пошуку нових діагностичних інструментів і методів лікування для поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу. Відповідно, важливо для обох станів оптимізувати медикаментозну терапію та спосіб життя, одночасно врівноважуючи потенціал побічних ефектів ліків. Хоча конкретних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із HFpEF, які страждають на ЦД, не існує [115], цій популяції хворих із ХСН необхідно приділяти особливу увагу.

На сьогодні є перспективним пошук доступних показників для яконайбільш раннього визначення несприятливих ознак прогресування ХСН, які б високою чутливістю та специфічністю визначали хворих із високим ризиком

несприятливого перебігу ХСН у пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, вже на початку встановлення діагнозу.

Мета дослідження. Розробити метод прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом вивчення показників клініко-анамнестичного статусу, параметрів структурно-функціонального стану серця та судин, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльну оцінку вихідних показників клініко-анамнестичного стану хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.

2. Вивчити особливості вихідних параметрів структурно-функціонального стану серця та судин і наявність диссинхронії міокарду у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.

3. Визначити початковий стан ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.

4. У хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу вивчити динаміку клінічних показників, параметрів структурно-функціонального стану серця та судин, ліпідного та вуглеводного обмінів при різних варіантах перебігу ХСН, встановлених через 12 місяців спостереження, та виявити фактори, які є детермінантами прогнозування та можуть бути використані в оцінці її прогнозу.

5. Визначити комбінацію чинників, асоційованих з несприятливим перебігом ХСН і розробити метод прогнозування варіанту її перебігу у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу впродовж року спостереження.

Об'єкт дослідження – хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Предмет дослідження – показники клініко-анамнестичного статусу, ліпідного та вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану серця,

варіанти перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та фактори ризику несприятливих варіантів прогнозу.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при ХСН II ФК зі збереженою LV EF методом логістичної регресії визначений комплекс ознак, які асоційовані з несприятливим прогнозом перебігу ХСН впродовж року та встановлено предикторне значення пульсового артеріального тиску (ПАТ), ступеню ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій (EDD) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) для оцінки ймовірності розвитку певного варіанту перебігу ХСН впродовж року.

Визначено комплекс показників, рівні яких дозволили прогнозувати характер несприятливого перебігу ХСН впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Розроблено метод визначення характеру несприятливого перебігу ХСН на підставі лабораторних параметрів (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця (SV, E / e', LV ESV).

Отримано нові наукові дані про предикторне значення одночасної наявності ряду ознак для оцінки ймовірності несприятливого прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Встановлено, що найбільш значущими показниками для визначення нестабільного перебігу ХСН впродовж року аж до летального результату є тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу 8 років та більше, наявність в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії та патологічного зубця Q при ІМ, LV EF менше 60% та розмір лівого передсердя більше 39 мм, а також негативна динаміка клінічного стану при спостереженні у вигляді посилення задишки, зниження маси тіла, появи набряків нижніх кінцівок та тенденції до зниження глікемії натщесерце.

Розширено наукові уявлення про особливості клініко-анамнестичного статусу, параметрів ліпідного та вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану серця та судин, диссинхронії міокарду у хворих на ІХС

із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН. Встановлено, що нестабільний перебіг ХСН асоційований з в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД2-го типу, в 1,6 рази більш високою частотою спадковості, обтяженої за ЦД 2-го типу, наявністю більшої частоти в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, достовірно більш високими рівнями САТ та ПАТ, більш вираженою ендотеліальною дисфункцією (зніженим рівнем EDD), гіршим станом систолічної та діастолічної функцій LV, та достовірно більшими рівнями атерогенних фракцій ліпідів та глікемії.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель №140461 «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу». А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований додатковий спосіб прогнозування варіанту перебігу ХСН, який заснований на предикторній цінності значень EDD, індексу НОМА і ПАТ, може використовуватися в практичній діяльності терапевтами, кардіологами, ендокринологами та лікарями загальної практики, що сприятиме підвищенню ефективності оцінки прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF.

Доведено доцільність динамічного контролю за показниками ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій, індексу НОМА і ПАТ, які приймають участь у формуванні прогнозу перебігу ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН зі збереженою LV EF.

Обґрунтовано необхідність ретельного збору та аналізу анамнестичних даних пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу при первинному огляді, що включають не тільки тривалість ІХС та ЦД2-го типу, наявність епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії, формування патологічного зубця Q при перенесеному інфаркті міокарда, наявність спадковості, обтяженої ЦД 2-го

типу, а також негативну динаміку клінічного стану на більш ранніх етапах перебігу коморбідності – до візиту до лікаря.

Доведено необхідність динамічного ультразвукового дослідження серця з уточненням стану систолічної та діастолічної функцій LV і обов'язковими визначеннями LV EF, діастолічного розміру лівого передсердя та параметрів доплерівського дослідження – співвідношень E / A та E / e' , рівня середнього тиску в легеневій артерії (PA MP), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення LV серця (Dt).

Обґрунтовано доцільність повторної динамічної оцінки показників ліпідного та вуглеводного обмінів, насамперед визначення рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ та всіх основних чотирьох показників вуглеводного обміну – глікемії натщесерце, HbA_{1c}, індексу НОМА та рівня постпрандіальної глікемії.

Запропонований метод прогнозування перебігу ХСН (патент на винахід №140461 «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01) впроваджено у роботу терапевтичних відділень КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова" ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, КНП «Міська поліклініка №8» ХМР. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні та нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою патологією» (№ держреєстрації 0111U003579) та «Оптимізація лікування ХСН на підставі вивчення механізмів розвитку та корекції диссинхронії міокарда» (№ держреєстрації 0117U000585).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Автором на основі вивчення літературних та пріоритетних розробок, разом із науковим керівником, обґрунтована тема дисертації, сформована мета, завдання та способи їх розв'язання. Здобувачка брала участь у обстеженні та лікуванні хворих, самостійно розробила та обґрунтувала метод прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистична обробка отриманих даних, підготовлені до друку наукові статті, заявка на винахід, написана дисертаційна робота. Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано та написано автором особисто.

Співавтори публікацій і патенту на корисну модель надавали консультативну, методологічну та аналітичну допомогу, брали участь у патентних дослідженнях та аналізі літератури, оформленні документів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях: XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», (Харків, 2019), II Міжнародній науково-практичній конференції «Інформаційні системи та технології в медицині» (ICM–2019) (Харків, 2019), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI століття» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 3 наукові статті у фахових наукових виданнях, що рекомендовані МОН України (2 одноосібно), 1 наукова стаття у зарубіжному виданні, 1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 4 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на

173 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями, 14 рисунками. Список використаних джерел містить 264 найменування, з них 221 кирилицею та 43 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ (огляд літератури)

Серцеві хвороби є основною причиною захворюваності та смертності у промислово розвинених країнах [177]. Існує гостра потреба у ранньому виявленні структурних і функціональних порушень серця до виникнення коронарних подій або до розвитку серцевої недостатності (СН), яка є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС). Цей стан можна визначити як складний клінічний синдром, спричинений порушеннями структурного або функціонального наповнення шлуночків або викиду з них крові [258]. На сьогодні хронічна серцева недостатність (ХСН), попри успіхи терапії, переростає в глобальну епідемію, яка відзначається зловісним прогнозом та значним соціально-економічним тягарем [31, 100]. Так, за прогнозами, у США до 2030 р. загальні витрати, пов'язані з лікуванням ХСН, можуть збільшитися на 127 % та складатимуть 69,7 млрд дол. (для порівняння у 2012 р. цей показник склав 30,7 млрд дол.) [122].

Нині в усьому світі на ХСН страждає понад 37,7 млн осіб, а у розвинутих країнах майже 1–2 % дорослого населення [46, 263]. За іншими даними, цей показник сягає 4,3 % [246], а поміж осіб старіших 70 років — 10 % [202, 208].

Хоча нові перспективні препарати призвели до покращення виживаності при ХСН [41, 231], п'ятирічна смертність при прогресуючій ХСН відзначається на рівні приблизно 50 % [220], а у деяких країнах кількість смертей унаслідок ХСН навіть перевищує цей показник від інфаркту міокарда (ІМ) [150].

Найчастіше ХСН супроводжується такими супутніми захворюваннями, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння, хронічні захворювання нирок, які суттєво обтяжують ХСН [172, 177, 202]. Метааналіз 21 дослідження, проведених у період 1946–2014 рр. із загальною кількістю хворих понад 1,1 млн

осіб, показав, що поєднання ЦД 2-го типу з ІХС, артеріальною гіпертонією та захворюваннями периферичних судин є вірогідним чинником ризику розвитку надалі ХСН [253].

Ранні епідеміологічні та проспективні дослідження показали часте співіснування двох станів — ХСН та ЦД 2-го типу, а за останніми сучасними даними, кожний третій хворий на ХСН мав у анамнезі ЦД 2-го типу [214]. У літературних джерелах відзначається, що кількість пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу у Великій Британії та Данії становить майже 25 % [141, 246]. Попри молодший вік і менше ожиріння, значно вища поширеність ЦД 2-го типу (57 %) спостерігалася у популяційній когорті пацієнтів із ХСН у Південно-Східній Азії у порівнянні з пацієнтами Кавказу (24 %) [54].

Дослідники зазначають взаємно спрямований етіологічний зв'язок ЦД і ХСН, який суттєво впливає на клінічне ведення хворих і прогноз захворювань [30]. Так, гіперглікемія може спричинити структурні зміни серця та серцевої функції, розвиток атеросклерозу, також відомі припущення щодо специфічного фенотипу діабетичної кардіоміопатії [217, 228]. Водночас ХСН пов'язана з інсулінорезистентністю та гіперглікемією, залежно від ступеня тяжкості [87, 262].

За Framingham Heart Study, розвиток ХСН у чоловіків із ЦД 2-го типу в 2,4 рази вищий, а у жінок — у 6 разів проти осіб без ЦД, тобто жінки виявилися більш уразливою категорією пацієнтів [136]. Частотність ЦД у пацієнтів із ХСН відзначається на рівні 24–40 % [86, 166]. За результатами дослідження, проведеного в Данії, яке охоплювало 581 пацієнта з ЦД понад 60 років, 28 % з них уже мали не діагностовану раніше ХСН, зокрема у 5 % — зі зниженою і 23 % — зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (LV EF) [66]. За іншими даними, розповсюдженість ХСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу у віці понад 65 років сягає 22 % [59].

Останні дані літератури свідчать, що наявність ЦД істотно погіршує прогноз ХСН [254]. Діабет також є важливим предиктором підвищеного ризику госпіталізації у пацієнтів із ХСН, які на 30 % частіше її потребують [97]. Це

підтверджено й роботою, яку у 2018 р. опублікувала група вчених з Великої Британії, де продемонстровано, що ЦД у хворих із ХСН асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації [148]. У дослідженні OPERA-HF з приводу госпіталізації пацієнтів із ХСН показано, що наявність ЦД поряд з ІМ в анамнезі та хронічними обструктивними захворюваннями легень пов'язана зі збільшенням ризику виникнення перших або повторюваних серцево-судинних ускладнень [145, 230].

Аналіз смертності в залежності від віку показав, що у пацієнтів із ХСН (283 хворих) молодше 75 років наявність ЦД прогнозує майже подвійний ризик 5-річної смертності, водночас у літніх пацієнтів (понад 75 років) вірогідної різниці за смертністю в залежності від наявності ЦД не відзначалося [83]. Згідно з останніми клінічними випробуваннями, пацієнти з ЦД 2-го типу, які потрапили до лікарні з ХСН, мали високу (23–30 %) 3-річну серцево-судинну смертність [101, 111]. Проте 6 роками раніше у Швеції опубліковані результати дослідження смертності при поєднаній патології ХСН і ЦД 40 4480 хворих, у яких 3-річна летальність була на 28 % вище серед пацієнтів із ЦД проти тих, у кого не було метаболічного синдрому.

Упродовж періоду 1987–2004 рр. смертність поміж чоловіків у віці понад 65 років зменшилася більш ніж наполовину, а поміж чоловіків у віці 65 років і старше — на 30 % незалежно від наявності ЦД; у жінок різниця за виживаністю між хворими з ЦД і без ЦД була невеликою [63].

Недавній систематичний огляд показав, що серед населення економічно розвинених країн у віці 60 років і понад СН зі збереженням фракції викиду (HFrEF) трапляється частіше, ніж СН зі зниженням фракції викиду (HFrEF): 4,9 % та 3,3 %, відповідно [246]. Результати досліджень, проведених у США за останні 10 років, свідчать, що кількість хворих із HFrEF очевидно знижується, а із HFrEF — зростає [104]. Головною причиною цього може бути зменшення останнім часом випадків ІМ, водночас у західному суспільстві спостерігається погіршення епідемічної ситуації з приводу надмірної ваги та ЦД 2-го типу [61, 264]. Отже, припустимо, що ЦД 2-го типу тісніше пов'язаний із розвитком

HFpEF, ніж зі HFrEF [199, 217]. Відповідно до цих даних, діастолічна дисфункція LV, доклінічна стадія HFpEF, також більш поширена серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, ніж серед пацієнтів без ЦД [14, 53, 90]. Численними дослідженнями підтверджено залежність діастолічної дисфункції від тривалості ЦД: в осіб із ЦД в анамнезі менше ніж 5 років цей показник складає 37 %, при ЦД тривалістю понад 5 років - збільшується до 50 % [1, 26].

Аналіз смертності пацієнтів із ЦД або без нього залежно від LV EF, за даними M. R. MacDonald et al. [168], показав, що найбільша смертність спостерігалася у пацієнтів з ЦД і HFrEF, потім — у пацієнтів із ЦД і HFpEF. Проте, в іншому дослідженні продемонстровано, що наявність ЦД 2-го типу при HFpEF збільшує ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН в порівнянні з пацієнтами з HFrEF без ЦД [214]. Такий несприятливий прогноз у хворих із HFpEF і ризик повторних госпіталізацій через загострення ХСН обумовлений відсутністю ефективних засобів терапії таких пацієнтів, коли тактика ведення передбачає лише лікування основного захворювання.

Отже, ЦД і ХСН можна справедливо назвати епідемією XXI століття. Профілактика, діагностика та лікування цих захворювань вимагають від охорони здоров'я значних економічних витрат, тобто ця проблема має і велике соціальне значення. Вивчення механізмів реалізації несприятливого впливу ЦД на перебіг ХСН є актуальним питанням з огляду на пошук нових терапевтичних цілей.

1.1 Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу при різних варіантах серцевої недостатності

ХСН з плином часу призводить до зниження серцевого викиду та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску в стані спокою і/або при навантаженні, стресі [202]. Для розуміння різних причин і патогенетичних основ

захворювання, без поняття яких неможлива розробка ефективних діагностичних алгоритмів і методів лікування, на підставі ехокардіографічних вимірювань, зокрема фракції викиду лівого шлуночка (LV EF), СН класифікують як систолічну (зі зниженням фракції викиду) та діастолічну (зі збереженням фракції викиду) [170, 217].

Упродовж тривалого часу фахівці вважали ХСН за клінічний синдром, обумовлений порушенням скорочувальної (систолічною) функції LV, яка виявлялася у неможливості забезпечити належну величину хвилинного об'єму крові, необхідного для адекватного функціонування органів і систем у спокої та при фізичному навантаженні. Проте, в останні десятиліття уявлення клініцистів щодо пріоритетних патогенетичних механізмів, відповідальних за розвиток ХСН, істотно змінилися. Ще в 80-х рр. минулого століття вперше з'явилося припущення щодо порушення наповнення серця без зменшення ударного об'єму крові (SV) (зниження LV EF) [94, 139]. Накопичені дотепер дані спростовують чільне значення систолічної дисфункції LV як єдиного гемодинамічного предиктора виникнення клінічних виявів ХСН. Для визначення ХСН у таких хворих було запропоновано термін «СН зі збереженою LV EF» (HFrEF). А з огляду на те, що першопричиною виникнення ХСН у більшості таких пацієнтів є порушення діастолічної функції LV, можливим є використання й терміну «діастолічна СН» [9].

Нещодавно у 2016 р. Європейським кардіологічним товариством були оприлюднені рекомендації з діагностики та лікування ХСН, де вперше крім пацієнтів із HFrEF ($\geq 50\%$) та HFrEF ($< 40\%$) була виділена категорія пацієнтів із проміжною або середньою LV EF (40–49 %) [158, 202]. Виділення зазначеної групи пацієнтів, на думку експертів, зазначає на необхідність проведення нових досліджень для отримання даних з патофізіології, характеристики та методам терапії таких пацієнтів, оскільки на сьогодні не існує науково обґрунтованих методів їх лікування [126, 186].

Довгий час вважалося, що основним механізмом розвитку HFrEF є діастолічна дисфункція, в основі якої лежить уповільнення процесів

розслаблення міокарда LV у діастолу при підвищеній жорсткості міокарда та судинної стінки, спричиненого активацією процесів фіброзування [185, 199, 243].

Водночас у роботах останніх років зазначається, що діастолічна дисфункція є ознакою старіння і не може бути специфічним критерієм HFrEF, саме тоді як підвищення кінцево-діастолічного тиску LV, підвищена жорсткість міокарда та судинної стінки вважаються обов'язковим процесом у розвитку зазначеного варіанту ХСН [185, 199]. Ці процеси є незалежними чинниками ризику при природному старінні.

Зазначається важлива роль ендотеліальної дисфункції та мікроангіопатичних процесів у розвитку діабетичної кардіоміопатії [44], проте їх значення донині остаточно не з'ясовано [78], зважаючи на множинні взаємопов'язані чинники, зокрема гіперглікемію та підвищені рівні вільних жирних кислот, які спостерігаються при ЦД 2-го типу [34, 193]. Це спричинює зрушення в метаболізмі субстрату, що призводить до збільшення утворення активних форм кисню, які сприяють ремоделюванню серця та порушують скоротність міокарда. Запалення ендотелію мікроциркуляторного русла супроводжується оксидативним стресом, який запускає процеси проліферації міоцитів судинної стінки й активує фібробласти, водночас погіршуючи біодоступність оксиду азоту (NO), що знижує утворення циклічного гуанозинмонофосфату й активність протеїнкінази G [42, 199, 217]. Прогресування оксидативних ушкоджень змінює секретувальний фенотип міоцитів, трансформуючи їх у міофібробласти [256]. Зазначені зміни в медіальній оболонці дрібних резистивних судин відбуваються завдяки змінам і в *vasa vasorum*.

Оксидативний стрес також сприяє ушкодженню саркоплазматичного ретикулуму, підвищуючи активність іонів Ca^{2+} , унаслідок чого відбувається затримка розслаблення шлуночків у діастолу [178, 215].

Подальшу диференціацію міофібробластів забезпечують сигнальні чинники, зокрема трансформаційний фактор росту b1 [161].

Отже, зміна функції міоцитів призводить до зміни позаклітинного матриксу як в інтерстиції міокарда, так і в зовнішній і середній оболонках артеріальних судин м'язово-еластичного і м'язового типу. Ці процеси полягають у зміні дифузійних властивостей глюкозаміногліканів і протеогліканового гідрогелю, ущільнюють його, тим самим порушуючи його дифузійні властивості та живлення навколишніх кардіоміоцитів і міоцитів судинної стінки, що призводить до розвитку фіброзу міокарда, підвищує судинну жорсткість, збільшує швидкість пульсової хвилі та пульсового тиску [2].

Під час запуску процесів ремоделювання відбувається розщеплення компонентів позаклітинного матриксу, при якому важливу роль відіграють матричні металопротеїнази (ММР) — ферменти, активність яких починає збільшуватися при ремоделюванні або запаленні тканини. Так, було виявлено, що при перевантаженні тиском у LV підвищується рівень ММР-2, який вище, ніж ММР-9, а при кінцевих стадіях ХСН, навпаки, ММР-9 вище рівня ММР-2 [65].

До того відбувається утворення кінцевих продуктів глікірування, активація системи ренін-ангіотензин-альдостерону (РААС) і, ймовірно, внутрішньоміокардіальні запалення, що сприяє збільшенню жорсткості міокарда, зниженню доступності енергії та зниженню скоротливості, що відзначається при ранній діабетичній кардіоміопатії. За наявності субклінічної діабетичної кардіоміопатії серце стає більш уразливим і некомпетентно реагує на стрес та ішемію, що підвищує ризик розвитку ХСН [123, 137].

Підвищення артеріальної жорсткості, як свідчить остання опублікована робота A. Pries et al. [205], безпосередньо пов'язано зі змінами дрібних судин (діаметр мікроциркуляторного русла 100–500 мкм). Це твердження є найімовірнішим, оскільки ця мережа — одна з найрозгалуженіших за площею термінальних судин м'язового типу. Зазначені зміни на артеріолярному рівні, ймовірно, призводять насамперед до ремоделювання зазначеного фрагмента судинного русла зі збільшенням його тонуусу, що створює умови для ретроградного підвищення тиску в усій судинній системі. Оскільки зазначений

сегмент судинної системи широко представлений у кровопостачанні будь-якого органу, зокрема серця, це, з одного боку, призводить до погіршення або до появи мікроциркуляторних розладів на системному рівні, з іншого — сприяє підвищенню внутрішньопушечкового тиску та погіршенню субендокардіального й інтрамурального кровотоку.

Унаслідок підвищення кінцево-діастолічного тиску LV зростає тиск у лівому передсерді, що призводить до розширення його порожнини (спостерігається приблизно у $\frac{1}{2}$ усіх пацієнтів із HFrEF), тому частим ускладненням HFrEF стає розвиток миготливої аритмії, яка є незалежним предиктором смертності та повторних госпіталізацій пацієнтів із HFrEF [242]. Зважаючи на перевантаження лівого передсердя тиском і об'ємом, підвищується тиск у малому колі кровообігу, що спричинює формування легеневої гіпертензії, яка при прогресуванні ХСН призводить до дисфункції правого шлуночка, що є несприятливим прогностичним критерієм HFrEF [174].

Зміни перед- і післянавантаження на тлі фіброзу міокарда, які розвиваються тривалий час, формують інотропну та хронотропну некомпетентність з переходом метаболізму міокарда на анаеробний шлях [119].

Для розширення поточних знань про ХСН важливим є розуміння її неоднорідності [221]. Одним з перспективних методів диференціації гетерогенних груп усередині HFrEF є детальне « картування » різних фенотипів з використанням як клінічної інформації, так і біомаркерів. В ідеалі ці біомаркери відбивають різні патофізіологічні процеси на тканинному рівні. Іншим методом може бути застосування досліджень фармакогеноміки, фармакопротеоміки, метаболоміки та інших «оміків», які мають певне значення в розвитку персоналізованої медицини [241]. Ідентифікація пацієнтів, схильних до прогресування діастолічної дисфункції LV при HFrEF, може допомогти в розробці нових варіантів лікування [47, 80, 165]. Нині тільки агресивне профілактичне лікування, спрямоване на боротьбу з гіпертонією, надмірною вагою, ЦД, з активізацією способу життя, ймовірно, є ефективним для відновлення або уповільнення прогресування HFrEF [249].

Більшість симптомів ХСН є неспецифічними, що спричинює утруднення при постановці точного діагнозу [28]. Тому важливо докладно документувати історію хвороби й оцінювати ознаки та симптоми при кожному відвідуванні, особливо на предмет застійних явищ. Попри те, лікування позитивно впливає на динаміку симптомів, що лежать в основі ХСН, серцева дисфункція не обов'язково може зникнути, і пацієнт буде продовжувати зазнавати ризик декомпенсації. Тому оцінка функціональної здатності пацієнта є також важливим предиктором ХСН, оскільки зниження толерантності до фізичного навантаження з плином часу зазвичай свідчить про погіршення стану [69].

Нині експерти Європейського товариства кардіологів (ESC) розробили новий алгоритм діагностики ХСН у планових пацієнтів із поступовим початком виявів, заснований на оцінці можливості її існування [202]. За допомогою алгоритму можна чітко розмежувати ситуації, коли ХСН однозначно виключена, а коли потрібне додаткове обстеження.

Клінічна гіпотеза щодо наявності у пацієнта ХСН формується при виявленні характерних скарг і об'єктивних ознак. Оскільки всі вони малоспецифічні, труднощі може викликати диференціальна діагностика задишки, набряків, слабкості, гепатомегалії тощо. Збір анамнезу має бути спрямований на встановлення захворювання, яке спричинює ХСН. Надалі алгоритм обстеження вибудовується таким чином, щоб виявити дисфункцію LV, визначити її причину та виключити альтернативні пояснення наявної у хворого симптоматики [77].

Специфічних виявів ХСН на електрокардіограмі (ЕКГ) немає, проте нормальна ЕКГ відзначається у хворих із ХСН досить нечасто. Цей метод дає змогу визначити етіологію ХСН, оскільки більшість захворювань, що призводять до її розвитку, викликають зміни на ЕКГ (ознаки гіпертрофії LV, рубцеві зміни, порушення ритму та провідності) [138, 245]. Рентгенографія органів грудної клітини створює можливість оцінити конфігурацію серця та судинного пучка, виявити кардіомегалію, ознаки застою в малому колі кровообігу, гідроторакс. До того, рентгенограма у хворого з задишкою дає

змогу виключити інші її причини, вогнищеві зміни, зміни середостіння [128, 224].

Для виключення діагнозу ХСН використовують визначення натрійуретичного пептиду — BNP і NT-proBNP [79, 132]. Ці нейрогуморальні медіатори збільшують екскрецію натрію та води нирками, спричинюють вазодилатацію та секретуються міокардом у відповідь на підвищення перед- або післянавантаження LV [88]. Проте існує безліч чинників, які викликають підвищення рівня BNP (похилий вік, хронічна хвороба і/або гостре пошкодження нирок, фібриляція передсердь, АГ, тромбоемболія легеневої артерії), що значно знижує діагностичну цінність цього показника. Чутливість і специфічність тестів на BNP і NT-proBNP при поступовому початку симптомів нижче, ніж при гострому [216, 227].

Найпоширенішим неінвазивним і відносно дешевим методом верифікації ХСН є ехокардіографія (ЕхоКГ), що дає змогу визначити розміри й об'єм лівого та правого шлуночків, лівого передсердя, товщину стінок серця, кількісно оцінити систолічну та/або діастолічну функції LV, вивчити роботу клапанного апарату, зокрема рідкісні причини ХСН (пухлини, вроджені вади, рестриктивні процеси, що порушують роботу LV через стискання ззовні або підвищення жорсткості ендокарда) [98].

ЕхоКГ створює можливість також виділити основні варіанти порушення роботи LV у хворих із ХСН: у першому випадку переважно страждає його скорочувальна, систолічна функція, у другому — діастолічна, здатність до розслаблення, а також фракція викиду середнього рівня [192].

При підозрі на HFpEF ехокардіографічне дослідження має підтвердити наявність структури та/або функціональних порушень роботи серця [194]. У 2016 р. вийшли оновлені рекомендації EACVO й ASE з оцінки діастолічної функції [183]. Запропоновано ехографічні критерії, згідно з якими для підтвердження діагнозу HFpEF, крім нормальної або незначно зниженої фракції викиду лівого шлуночка (LV EF) ($> 50\%$), необхідні структурні або функціональні ознаки діастолічної дисфункції або гіпертрофії міокарда LV, до

яких відносяться дилатація порожнини лівого передсердя, гіпертрофія LV або $E/e' \geq 13,0$ [3, 143, 202]. За даними літератури, пацієнти з підозрою на HFpEF відзначаються такими об'єктивними структурними та/або функціональними змінами серця: 1) рання діастолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана на рівні міжшлуночкової перетинки (< 7 см/с) та бічної стінки (< 10 см/с) (e'); 2) співвідношення раннього діастолічного трансмітрального потоку E до усередненої ранньої діастолічної швидкості руху фіброзного кільця e' (> 14); 3) ключові структурні зміни, зокрема індекс об'єму лівого передсердя (> 34 мл/м²) або індекс маси LV ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок; 4) максимальна швидкість трикуспідальної регургітації ($> 2,8$ м/с) [202].

Важливо пам'ятати, що нормальні значення більшості ультразвукових показників діастолічної функції LV залежать від віку, частоти серцевих скорочень і розміру тіла [181, 182]. Жоден з ультразвукових показників окремо не має достатню діагностичну точність, щоб на його підставі зробити висновок щодо наявності або відсутності у хворого діастолічної дисфункції LV. При оцінці діастолічної функції завжди слід враховувати дані всіх досліджень, зокрема дані доплерівського та двомірного режимів [171, 176]. Зневага щодо впливу віку на показники діастолічної функції призводить до гіпердіагностики діастолічної дисфункції LV.

Недавнє ретроспективне дослідження, в якому взяв участь 451 пацієнт із HFpEF, оцінило ризики результатів на основі алгоритму класифікації діастолічної дисфункції 2016 і 2009 рр. По закінченні спостереження, яке тривало 2 976 днів, чистий індекс рекласифікації значно збільшився при класифікації за алгоритмом 2016 р. (10,6 %, $p < 0,001$). Отже, алгоритм класифікації діастолічної дисфункції 2016 р., ймовірно, покращує прогностичну цінність у пацієнтів із HFpEF [251].

Результати ЕхоКГ у більшості випадків дає змогу сформулювати початковий діагноз і розробити план лікування. Інші діагностичні тести

потрібні у випадку, коли діагноз залишається неясним (наприклад, незадовільна візуалізація при ЕхоКГ) [71, 219].

Стрес-ЕхоКГ застосовують для виявлення діастолічної дисфункції, яка пов'язана з фізичним навантаженням, у пацієнтів із задишкою при фізичному навантаженні, зі збереженням LV EF і безрезультатними діастолічними параметрами у спокої. ЕхоКГ у стані спокою часто недооцінює тяжкість HFrEF, тому для динамічної оцінки HFrEF корисні стрес-ЕхоКГ та серцево-легенева навантажувальна проба [187]. Зазначений метод рекомендують використовувати особливо у пацієнтів із задишкою та відсутністю явних порушень у спокої, оскільки у пацієнтів з ХСН і нормальною LV EF погіршення показників шлуночків і периферичних судин виявляється під час вправ [252].

Черезстравохідна ЕхоКГ може бути корисною при підозрі у пацієнтів патології аорти, клапанного апарату, ендокардиту або вродженої вади серця. До того, цей метод дає змогу виключити внутрішньопорожнинні тромби, які нерідко не можна візуалізувати при звичайному трансторакальному дослідженні [202, 238].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця створює можливість домогтися високої якості зображення й точної оцінки параметрів у пацієнтів з поганою візуалізацією при ЕхоКГ. МРТ є методом вибору при діагностиці вроджених вад серця, амілоїдозу, міокардиту, хвороби Фабрі, некласифікованих кардіоміопатій [109]. Контрастування при МРТ допомагає диференціювати ішемічні та неішемічної причини розвитку ХСН, оскільки дає змогу виявити фіброз/склероз [201, 259].

Комп'ютерну томографію (КТ) серця використовують для неінвазивної візуалізації коронарних артерій у пацієнтів із ХСН і підозрою на ІХС [155]. Проте коронарна ангіографія є чутливішим і специфічнішим методом діагностики атеросклерозу коронарних артерій, який створює можливість при необхідності відразу перейти до лікувального процесу [239].

Нині для оцінки діастолічної функції LV використовують інвазивні методи, які є точнішими та надійнішими, проте трудомісткими та дорогими. Золотим стандартом діагностики діастолічної дисфункції є катетеризація порожнини серця, що дає змогу розрахувати кінцево-діастолічний тиск LV, середній легеневий капілярний тиск заклинювання, константу активного розслаблення та жорсткості камер [207].

За даними літератури, діагностика HFpEF складніша проти розпізнавання HFrEF. У хворих із HFpEF нерідко спостерігається потовщення стінки LV і/або збільшення розмірів лівого передсердя — ознаки підвищеного тиску наповнення. У більшості пацієнтів відзначають додаткові ознаки порушень наповнення або об'єму LV, які вважають за діастолічну дисфункцію [13, 105]. Проте у переважній кількості осіб із HFpEF відзначається і діастолічна дисфункція LV, водночас при HFpEF — ознаки незначних порушень систолічної функції LV. Тому доцільніше говорити про збереження або зниження не систолічної функції, а саме LV EF [38].

При обговоренні безпосереднього питання етіопатогенезу ХСН і ЦД 2-го типу необхідно відзначити взаємно спрямований причинний зв'язок [25, 151, 218]. З огляду на патогенез, розвиток і перебіг зазначених захворювань визначаються двома механізмами: з одного боку, потенціювання процесу атеросклерозу з подальшим прогресуванням ішемії міокарда, з іншого — безпосереднє ураження м'яза серця внаслідок тривалої гіперглікемії [189].

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг ХСН виявило, що у хворих на ЦД при ХСН відбуваються більш виражені, ніж при ХСН без ЦД, збільшення LV, товщини стінок і об'єму камер, а також міокардіальний фіброз. ЦД був пов'язаний з підвищеним вмістом тригліцеридів у міокарді, тригліцеридів у печінці та порушенням метаболізму міокарда. Вважається, що збільшення позаклітинного об'єму є прогностичним чинником смертності при ХСН у хворих із ЦД [257]. При ехокардіографії кількість епікардіального жиру, рівень тригліцеридів та інсулінорезистентність негативно корелювали зі швидкостями систолічної та діастолічної деформації, які були значно ослаблені у пацієнтів з

ожирінням і ЦД 2-го типу [152, 153]. До того, вважається, що гіперінсулінемія через резистентність до інсуліну безпосередньо сприяє гіпертрофії міокарда. Інгібування гіперінсулінемії істотно знижує дисфункцію серця, зменшуючи гіпоксію міокарда. Аналогічним чином специфічне для кардіоміоцитів зниження експресії рецепторів інсуліну запобігає ішемії та гіпертрофії та послаблює систолічну дисфункцію через перевантаження тиском. Так, під час експериментального дослідження на мишах із ЦД 1 типу показано поліпшення показників гіперглікемії при перевантаженні тиском при збільшенні ішемії міокарда та загибелі кардіоміоцитів, що індукувало ХСН [225]. Відомі докази прямого зв'язку між перфузією міокардіальної тканини, постачанням кисню, доступністю енергетичного субстрату та функцією міокарда у пацієнтів із ЦД, що свідчить про мікроциркуляторне пошкодження як причину виникнення діабетичної кардіоміопатії [154].

Накопичення кінцевих продуктів є рушійною силою мікросудинного пошкодження при ЦД і пов'язане з жорсткістю міокарда та накопиченням колагену в міокарді. Так, W. J Paulus & C. Tschöpe [199] висунули нову парадигму патофізіології HFpEF, згідно з якою супутні захворювання, як то ЦД 2-го типу, ожиріння, підсилюють системне запалення, яке призводить до мікросудинної ендотеліальної дисфункції, підвищуючи проникність стінки дрібних судин, спричиняючи інтенсивну інфільтрацію міокарда моноцитами, активуючи синтез колагену I типу. Поступове збільшення жорсткості міокарда призводить до діастолічної дисфункції, зниження напруги міокарда та розширення передсердь, що пов'язано зі збільшенням поширеності фібриляції передсердь у пацієнтів із ЦД [64, 99].

Отже, наявність ЦД сприяє розвитку дисфункції міокарда та ХСН унаслідок розвитку та підтримки дисфункції ендотелію, дисліпідемії, гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функцію і морфологію міокарда. Водночас при ХСН через гіпоперфузію органів і гіперактивацію нейрогуморальних систем (зменшення споживання глюкози

м'язовою тканиною, посилення глюконеогенезу в печінці, контринсулярні ефекти катехоламінемії) збільшується вміст глюкози в крові [167, 204, 236].

Зміни енергетичного метаболізму міокарда є центральними для дисфункції серця при ЦД, оскільки порушена функція мітохондрій і скорочувальна дисфункція спостерігаються у хворих на ЦД, але не у «метаболічно здорових» пацієнтів з ожирінням на ранній стадії інсулінорезистентності [175].

A. Vajrai & D. G. Tilley [52] звернули увагу на роль лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів, у виникненні ІМ та ХСН при ЦД. Пошкодження серця при діабеті, хронічному запальному захворюванні, пов'язане з підвищеною мобілізацією лейкоцитів і експресією прозапальних цитокінів і виникненням окисного стресу, що довели експериментальні дослідження на гризунах.

Дослідження, проведене L. A. Grisanti [112], показало вплив ЦД на систему електропровідності серця, що призводить до фібриляції передсердь і шлуночкової аритмії з акцентом на молекулярні механізми, серцеві зміни та терапевтичні поліпшення, з особливим акцентом на значення окисного стресу в патогенезі порушень ритму серця. Автор стверджує, що модифікації, спричинені ЦД у серці, змінюють електричну сигналізацію та провідність, зі свого боку змінюючи експресію та функцію іонних каналів і щілинних з'єднань.

Ж. Д. Кобалава та співавт. [20] висунули нову концепцію патофізіології HFrEF у хворих на ЦД 2-го типу, згідно з якою HFrEF є системним захворюванням, центральною ланкою якого є порушення функції нирок.

У доступній літературі ми зустріли незначні дані щодо впливу ЦД на систолічну та діастолічну СН. Так, основною метою декількох досліджень було порівняння систолічної та діастолічної СН в одній і тій же когорті хворих на ЦД [75, 222]. Так, згідно з обсерваційним дослідженням, проведеним у Швеції, у якому взяли участь 30 696 пацієнтів із ХСН, у 22 % пацієнтів виявлена HFrEF, у 21 % — СН із середньою LV EF і у 57 % — HFrEF. Частка ЦД 2-го типу була однаковою, ≈ 25 % у кожного суб'єкта з ХСН. Пацієнти з ЦД 2-го

типу і HFrEF були старішими, переважно жінки, їх стан був обтяжений гіпертонією та нирковою недостатністю, в порівнянні з СН із LV EF середнього рівня і HFrEF, у яких відзначалася ІХС. ЦД 2-го типу залишався незалежним предиктором смертності для всіх хворих із ХСН, хоча цей показник був дещо вищим при СН із LV EF нижче 50 %. Дослідники дійшли висновку, що при ЦД 2-го типу СН із середнім рівнем LV EF схожа з HFrEF за клінічними характеристиками, структурою чинників ризику та прогнозом [131]. За даними S. Bouthoorn et al. [68] поширеність діастолічної дисфункції LV серед пацієнтів із ЦД 2-го типу є однаково високою в осіб обох статей, водночас як HFrEF частіше трапляється у жінок проти чоловіків із ЦД 2-го типу.

Вивчення взаємозв'язку електрофізіологічних і структурно-функціональних параметрів серця зі шлуночковими порушеннями ритму у хворих ЦД 2-го типу, ускладненим HFrEF, виявило тісну кореляцію між діастолічною функцією LV та показниками електричного ремоделювання міокарда [41].

Пошук причин більш тяжкого прогнозу при ЦД у хворих із HFrEF викликав детальне вивчення значення діастолічної функції міокарда LV. Порівняльне дослідження особливостей діастолічної дисфункції при збереженні LV EF у хворих на ЦД 2-го типу з артеріальною гіпертензією та у хворих з гіпертонічною хворобою 2 стадії без ЦД 2-го типу показало, що, всупереч схожості клінічних виявів і даних традиційних методів оцінки функції лівого передсердя і LV, за даними ЕхоКГ, у хворих на ЦД 2-го типу й артеріальною гіпертензією відзначаються більш виражені порушення діастолічної дисфункції проти пацієнтів із гіпертонічною хворобою 2 стадії без ЦД. Ранній розвиток комбінованої систоло-діастолічної дисфункції при ЦД 2-го типу є прогностично більш несприятливим, ніж у хворих без ЦД. Тому хворі з ЦД вимагають підвищеної уваги та настороженості в плані раннього розвитку життєзагрозливих порушень ритму, раптової смерті та швидшого прогресування й декомпенсації ХСН [24].

Візуальні дослідження структурних змін серця у хворих із ХСН і ЦД показали, що концентричне ремоделювання LV є важливою відзнакою діабетичного міокарда, що може бути пов'язано з порушенням енергетики міокарда та зниженням систолічної напруги [152, 153]. У хворих із HFpEF виявлено порушення діастолічної функції за типом порушеної релаксації та за псевдонормальним типом, зниження глобальної поздовжньої деформації та швидкості деформації міокарда LV [7, 21].

Однією з можливих причин виникнення ХСН у пацієнтів із ЦД, що не залежить від ІХС або гіпертонії, є характеристика мікросудинної дисфункції ЦД. Порушення реактивної гіперемії та інші показники мікросудинної дисфункції спостерігаються при ЦД і можуть пояснити частоту виникнення HFpEF [137]. На думку деяких дослідників, ранньою особливістю діабетичної кардіоміопатії є діастолічна дисфункція [76, 255]. На думку Р. М. Seferovic & W. J. Paulus [217], типовим для хворих на ЦД 2-го типу є розвиток фенотипу пацієнта, що страждає на кардіоміопатію зі HFpEF. Деякі автори розглядають кардіоміопатію з HFpEF як стадію дилатаційної кардіоміопатії [169], решта вважають, що вони незалежні та доводять клінічні й патофізіологічні відмінності [217].

Нині не викликає сумніву, що саме діастолічні розлади відповідають за тяжкість декомпенсації ХСН і ступінь клінічних виявів ХСН. Діастолічні маркери точніше систолічних відбивають функціональний стан міокарда та його резерв (здатність до виконання навантаження), а також надійніше інших гемодинамічних параметрів можуть бути використані для оцінки якості життя та ефективності лікувальних заходів. До того, існують усі передумови до використання діастолічних індексів як предикторів прогнозу при ХСН і оцінки ефективності лікувальних заходів у повсякденній клінічній практиці. Отримані в останній час дані [161, 205] підтвердили та розширили уявлення щодо HFpEF, що дало змогу робочій групі ESC розробити гіпотетичний підхід щодо комплексу впливів різних чинників і розладів при розвитку HFpEF та її ускладнень [164].

1.2 Вплив порушень ліпідного та вуглеводного обмінів на перебіг серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Найпоширенішими супутніми станами, які спричинюють ХСН у хворих на ЦД 2-го типу, є ІХС й артеріальна гіпертензія. Також висунуто припущення, що процеси, пов'язані з ЦД 2-го типу, можуть спричинити ХСН та безпосередньо впливають на структуру та функцію серця [217].

Серце використовує велику кількість жирних кислот як джерела енергії. Нормальне серце здебільшого споживає вільні жирні кислоти (70 %) та глюкозу (30 %) [58]. Доступність цих видів енергії впливає на вибір серця. Ця метаболічна гнучкість переважно регулюється «циклом Рендл», при якому високі рівні глюкози у крові знижують швидкість окислення вільних жирних кислот (ВЖК) і навпаки [206]. Підвищене окислення ВЖК упродовж тривалого періоду може порушити транспортний ланцюг електронів й активність мітохондріального окисного фосфорилування [8]. Нещодавно показано, що метаболізм кетонів може бути альтернативою енергозабезпечення серцевого м'яза [56]. Концентрації циркуляційних кетонових тіл збільшуються при ХСН і надходять до клітини, як інсулінонезалежний енергетичний субстрат. Поява кетонових ферментів, зокрема β -гідроксибутиратдегідрогенази-1, в гіпертрофованому та пошкодженому серці спричинює витрати енергії на окислення кетонів при недостатніх можливостях окислення ВЖК [50]. Проте відомо дослідження, результати якого показали, що серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які зазнали гіперглікемічної кризи з кетозом (але не ацидозом), спостерігалася нижча смертність, ніж у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну. Висловлюється припущення, що кетоз є потенційним захисником при діабеті, оскільки підвищений метаболізм кетонів у міокарді при ЦД 2-го типу компенсує недоліки в мітохондріальній трансдукції енергії, пов'язаній із гострим дефіцитом інсуліну [10].

При ХСН поглинання глюкози та ВЖК у серцеві міоцити збільшується, водночас їх подальше поглинання й окислення в мітохондріях зменшується. Це призводить до накопичення метаболічних інтермедіатів у цитоплазмі, спричинюючи дезадаптивну передачу сигналів [58].

При ЦД 2-го типу підвищені рівні ВЖК активують рецептор, що збільшує транскрипти метаболізму ВЖК, зміщуючи використання субстрату в бік ВЖК. Разом з підвищенням резистентності до інсуліну це зводить до мінімуму використання глюкози та робить серце метаболічно менш гнучким [70].

При ЦД 2-го типу харчування забезпечує підвищений рівень ВЖК і глюкози у плазмі. І навпаки, при ХСН симпатична активація сприяє ліполізу та вивільненню ВЖК із жирової тканини у плазму. Підвищені рівні ВЖК у плазмі пов'язані з діастолічною дисфункцією LV, водночас їх зниження покращує діастолічну функцію [116, 117].

Резистентність до інсуліну, порушена здатність клітин поглинати глюкозу з кровотоку у відповідь на інсулін, пов'язана з підвищеним ліполізмом, печінковим ліпогенезом і печінковим глюконеогенезом, збільшуючи таким чином надходження субстрату до серця [235]. Проте перевантаження субстрату міокарда зменшує окислення субстрату, що призводить до метаболічної дезадаптації та дисфункції міокарда внаслідок ліпо- та глюкотоксичності [150]. У цьому контексті резистентність до інсуліну міокарда може навіть бути адаптивним механізмом для полегшення перевантаження субстрату [234], можливо, пояснюючи (принаймні певною мірою) несприятливі серцево-судинні ефекти суворого глікемічного контролю з інсуліном і деякими інсулін-сенситивізуючими агентами, такими як група тіазолідиндіонів [167, 190].

Дослідження стану ліпідного обміну у хворих на ІХС та ХСН показало в 45,9% випадків гіперхолестеринемію, в 62% — підвищення ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), в 15,3% — зниження ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [37].

Основними чинниками дисфункції міокарда при ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність/гіперінсулінемія та порушення толерантності до

глюкози, які можуть спостерігатися за роки або навіть десятиліття до розвитку явного ЦД 2-го типу [127, 203]. Їх згубний ефект пов'язаний з численними метаболічними порушеннями: відкладенням кінцевих продуктів глікозилювання, ліпотоксичністю, мікросудинним розрідженням [70, 217]. Шкідливі взаємозв'язки між цими патофізіологічними механізмами можуть мати потенціуючу дію, спричинюючи неадаптивні реакції, а також зміни міоцитів [217]. Резистентність до інсуліну призводить до збільшення вивільнення ВЖК і нейроендокринної дисрегуляції, яка пов'язана з ХСН [91]. Це розглядають як важливий етіологічний чинник у розвитку гіпертрофії LV [198], що підтверджується дослідженням Framingham Heart Study, за яким маса LV значно вище у жінок із ЦД 2-го типу проти пацієнок без ЦД 2-го типу [211]. При ХСН симпатична активація сприяє ліполізу та вивільненню ВЖК із жирової тканини у плазму. Підвищені рівні ВЖК у плазмі пов'язані з діастолічною дисфункцією LV, водночас як їх зниження покращує діастолічну функцію [167].

Гіперглікемія також має великий вплив на зміни серцево-судинних захворювань при ЦД 2-го типу і може безпосередньо спричинити скоротливу дисфункцію кардіоміоцитів, фрагментацію мітохондріальної мережі та підвищення активності протеїнкінази C [99, 120, 133]. До того, це викликає активацію активних форм кисню та вивільнення ВЖК як в ендотеліальних, так і у клітинах гладеньких м'язів, що призводить до концентричного ремоделювання LV і підвищує діастолічну жорсткість LV. Високе поглинання міокардом жирних кислот призводить до накопичення тригліцеридів у міокарді (тобто ліпотоксичності) [209]. Експериментальними дослідженнями на тваринах з ожирінням показана провідна роль мікрорибонуклеїнової кислоти (мікроРНК) у патогенезі діабетичної кардіоміопатії, оскільки стеатоз міокарда опосередкований дисрегуляцією мікроРНК і пов'язаний із дисфункцією LV [81, 146]. Протонна магнітно-резонансна спектроскопія та посмертні розтини підтвердили, що серцевий стеатоз є клінічним еквівалентом високого вмісту

тригліцеридів міокарда та може виявлятися діастолічною дисфункцією LV [114, 184].

Глюкоза токсично діє не тільки при гіперглікемії, а й при гіпоглікемічних станах, а також варіабельності глікемії. Метааналіз проспективних і ретроспективних когортних досліджень продемонстрував, що тяжка гіпоглікемія пов'язана з високим ризиком розвитку серцево-судинних катастроф [84, 118]. Симпатична нервова система реагує на тяжку гіпоглікемію підвищенням рівня катехоламінів, що призводить до активації тромбоцитів, лейкоцитів. Запалення й ендотеліальна дисфункція як відповідь на гостру гіпоглікемію мають певне значення у розвитку атеросклерозу [43]. До того, катехоламіни збільшують скоротність серцевого м'яза, ударний об'єм, серцевий викид, отже, потребу міокарда у кисні. Це може індукувати ішемію міокарда у хворих на ІХС в анамнезі. Під час гіпоглікемії виникає порушення процесів реполяризації міокарда з подовженням інтервалу QT, що лежить в основі розвитку порушень ритму серця [250]. Варіабельність глікемії є незалежним предиктором смерті від серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу [74, 103].

Дослідники відзначають у хворих на ХСН у поєднанні з ЦД U-подібну залежність між рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1) та ризиком смерті [97]. Так, оптимальний рівень HbA1c перебуває в межах 7–8 ммоль/л. Відзначають, що низький рівень HbA1 властивий гетерогенній групі хворих, яка складається не тільки з добре компенсованих хворих на ЦД, а й пацієнтів із коморбідними захворюваннями, які спричинюють зниження глікемії і відзначаються несприятливим прогнозом (онкологічні захворювання в термінальній стадії, виражена хронічна ниркова недостатність, печінкова недостатність, кахексія будь-якого генезу). З іншого боку, є очевидним прямий зв'язок між збільшенням рівня HbA1c і ризиком смертельного результату [193]. Проведені дослідження, що охоплювали пацієнтів із початково високим рівнем HbA1, демонструють, що зниження HbA1c на $\geq 1\%$ призводить до уповільнення прогресування ХСН упродовж 12 міс. [36]. Проте метааналіз

досліджень UKPDS, ACCORD, ADVANCE та VADT не виявив впливу більш інтенсивного контролю глікемії у порівнянні з менш інтенсивним (ΔHbA1c склала 0,9 %) на ризик госпіталізацій з приводу ХСН або смерті, зумовленої ХСН, HR склало 1,0 (95 % ДІ 0,86–1,16) [107]. Згідно з іншими рекомендаціями, при наявності ХСН у хворих на ЦД похилого віку та/або з очікуваною тривалістю життя менш ніж п'ять років цільовим значенням HbA1c є рівень менш як 8,0 %, у хворих середнього віку — менше ніж 7,5 % [11]. Важливим аспектом контролю ЦД у хворих на ХСН є не тільки середній рівень глікемії, який оцінюють за рівнем глікозильованого гемоглобіну, а й ступінь добової варіабельності глікемії. Зокрема, було показано, що хворі з вираженими коливаннями глікемії ($\text{MAGE1} > 5,0$ ммоль/л) при інших рівних умовах відзначаються потенційно небезпечними шлуночковими порушеннями ритму проти хворих, що мають незначні коливання глікемії упродовж доби [35].

У хворих з ізольованою ХСН важливе значення у формуванні порушень мікроциркуляції та патологічних гемодинамічних типів мікроциркуляції має гіперінсулінемія. Зазвичай передача сигналів інсуліну регулює метаболізм глюкози та ліпідів у серці. Резистентність до інсуліну спричинює метаболічні порушення, які призводять до високого окислення ліпідів і низького окислення глюкози. Активація системи РААС може спричинити дисфункцію мітохондрій, стрес ЕПР і окислювальний стрес. Це може призвести до патологічної активності Ca^{2+} та низького вироблення АТФ, що спричинює загибель кардіоміоцитів [195].

Дослідники відзначають при ХСН наявність стану підвищеної інсулінорезистентності, а також латентних порушень вуглеводного обміну [29]. У процесі дослідження PARADIGM-HF поширеність латентних порушень вуглеводного обміну серед 8 399 хворих склала 38 %, переддіабет — 25 %, вперше виявлений ЦД 2-го типу — 13 % [144]. Також зазначається, що, незалежно від віку, рівня альдостерону, NT-proBNP, LV EF, тривалості ХСН, пацієнти з ХСН ішемічної етіології мали високі показники інсулінорезистентності [200].

З огляду на патогенез, розвиток ХСН при ЦД обумовлений, з одного боку, прогресуванням атеросклерозу з подальшим розвитком ішемії міокарда, а з іншого — безпосереднім ураженням м'язу серця внаслідок тривалої гіперглікемії. Наявність ЦД значно збільшує ризик розвитку ХСН у порівнянні з загальною популяцією, а серед хворих на ЦД із ХСН відзначається значно вища смертність. У хворих із ХСН спостерігаються висока резистентність до інсуліну та підвищений ризик розвитку ЦД [72].

Отже, нині не викликає сумнів потреба у визначенні показників ліпідного та вуглеводного обмінів для розробки стратегії лікування хворих на ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу.

1.3 Характеристика чинників ризику несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу

В останні десятиліття були опубліковані кілька великих когортних досліджень чинників ризику розвитку ХСН. Хоча ці дослідження демонструють різні підходи до зазначеної проблеми, більшість визначає такі найважливіші чинники ризику, як вік, стать, ІХС, ІМ, гіпертензія, ЦД та ожиріння [60, 95, 124, 142]. Зі свого боку деякі з цих ендотипів, зокрема ІХС та ІМ, пояснюються кількома встановленими чинниками ризику серцево-судинних захворювань, такими як дієта, малорухливий спосіб життя та паління. До того, генетичні чинники стають інструментом для оцінки ризику розвитку ХСН [163, 212]. D. S. Lee et al. [149] показали, що відносний ризик розвитку ХСН становить 1,69, якщо хворий один з батьків, і 1,92 при наявності ХСН в обох батьків. Особливо генетичний чинник слід брати до уваги при сімейній дилатаційній кардіоміопатії, яка часто призводить до ХСН, також генетичну етіологію все частіше визнають у випадках, які раніше вважалися ідіопатичними [125, 237]. Ймовірно, до 50 % випадків дилатаційної кардіоміопатії без інших причин обумовлені спадковими генетичними мутаціями [229]. Генетичні чинники

можуть впливати на сприйнятливість до основної етіології ХСН, швидкість прогресування захворювання або реакцію на фармакологічну терапію [162].

Гіпертензія є поширеним і загальновизнаним чинником ризику ХСН [92, 124]. Як клінічні, так і експериментальні дослідження демонструють причинно-наслідковий зв'язок між легеневою гіпертензією та розвитком ХСН [113, 244].

Артеріальна гіпертензія є тією незмінною платформою, на якій розвивається HFpEF [173]. Дослідження Framingham Heart Study популяції, яка налічувала 5 143 пацієнти, встановило, що артеріальна гіпертензія передувала розвитку ХСН у 91 % усіх знову діагностованих випадках ХСН упродовж 20 років спостереження [156].

Вік, безсумнівно, є важливим чинником ризику розвитку ХСН. Середній вік дорослих із ХСН перевищує 70 років, причому поширеність ХСН подвоюється з 6 % (у віці 60–79 років) до 14 % у віці понад 80 років [57].

Одним із предикторів розвитку ХСН у людей похилого віку є загальна слабкість — геріатричний синдром, який відзначається зниженням фізіологічної активності систем органів унаслідок старіння [226, 247]. Типові клінічні ознаки слабкості охоплюють низьку фізичну активність, втрату ваги (понад 4,5 кг за один рік), повільну швидкість ходьби, слабку силу захоплення та стомлюваність при помірній або низькій фізичній активності [213]. У процесі проспективного когортного дослідження FRAIL-HF 450 пацієнтів старіших за 70 років, госпіталізованих з приводу СН, перевірена загальна слабкість відповідно до зазначених клінічних маркерів. Однорічна виживаність була значно нижче у слабкій групі (75 %) у порівнянні з фізично більш витривалими пацієнтами (89 %). Швидкість ходьби була найпомітнішою відзнакою між слабкими та витривалими пацієнтами [247]. Важливість загальної слабкості як чинника ризику розвитку ХСН відбивається у вікових групах. У недавньому дослідженні A. Bottle et al. [67] перша госпіталізація мала найвищий коефіцієнт ризику для фізично слабких осіб у віці понад 65 років проти осіб такого ж віку, але фізично більш витривалих. Важливо відзначити, що для пацієнтів у віці 65–84 років і в хорошій фізичній формі існує аналогічна небезпека, проте для віку

старше 85 років, ймовірно, ця небезпека однакова, незалежно від рівня загальної слабкості.

Стать впливає на фенотип і частоту ХСН. Цікаво, що поширеність діастолічної дисфункції LV EF однакова у чоловіків і жінок [179], але у жінок при такій патології частіше розвивається HFrEF, саме тоді як у чоловіків — HFrEF [68, 93]. Ця гендерна різниця у прогресії від діастолічної дисфункції LV до HFrEF нині недостатньо вивчена, що вимагає більш пильної уваги, особливо з огляду раннього виявлення пацієнтів із ризиком погіршення діастолічної дисфункції LV [96]. Статеві відмінності в основних механізмах можуть частково пояснити різницю в поширеності HFrEF. У жінок частіше відзначається коронарна мікросудинна дисфункція, що може призвести як до посилення міокарда та проблем наповнення LV, так діастолічної дисфункції LV і HFrEF. У чоловіків спостерігаються коронарні макросудинні дисфункції — відмінна риса HFrEF [223].

Зв'язок між ХСН і ожирінням відомий давно. Хоча було показано, що ризик розвитку ХСН вище у пацієнтів з ожирінням, для пацієнтів з надлишковою масою тіла/ожирінням існує перевага у виживаності у порівнянні з пацієнтами з середньою масою тіла [108, 191, 196]. Метааналіз за участю 647 388 осіб показав коефіцієнт збільшення частоти ризику ХСН (1,41) та смертності від ХСН (1,26) при кожному збільшенні індексу маси тіла на 5 одиниць. До того, кожне збільшення на 0,1 одиниці співвідношення талії та стегон пов'язано зі збільшенням коефіцієнту ризику частоти ХСН (1,29) [51]. Проте, користь від втрати ваги у пацієнтів з ожирінням, які страждають на ХСН, залишається неясною, що являє, так званий, парадокс ожиріння при ХСН [73].

Уперше зв'язок між ожирінням і HFrEF був відзначений у популяції афроамериканських жінок. За даними дослідження I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), ожиріння відзначено у 34 % пацієнтів із HFrEF [115].

Як відомо, ожиріння асоційоване з гіпертрофією LV та початковою дисфункцією LV. У дослідженні Dallas Heart Study, центральне (абдомінальне) ожиріння корелювало з концентричною гіпертрофією LV, а ожиріння за типом «груші» — з ексцентричною гіпертрофією LV [188].

У процесі проведення низки клінічних досліджень виявлено особливості фенотипу ожиріння при HFpEF, серед яких можна виділити дві головні: кореляція ожиріння з артеріальною жорсткістю у жінок, але не чоловіків, й оборотність змін LV у відповідь на зниження ваги в залежності від тривалості існування морбідного ожиріння. Важливим є те, що при наявності ожиріння спостерігалось чотириразове збільшення поширеності синдрому обструктивного апное сну, який бере участь у патогенезі HFpEF за допомогою різних механізмів: симпатичної активації та підвищення післянавантаження на LV; гіпоксичної легеневої вазоконстрикції та зниження переднавантаження на LV; окисного стресу та стимуляції запалення; гіпоксії як чинника ризику передсердних і шлуночкових аритмій [49].

У літературі відзначається, що визначення площі поверхні тіла може бути важливішим за масу тіла, і, за довгостроковим регістром ESC з діагностики та лікування ХСН, площа поверхні тіла має зворотну залежність від загальної та серцево-судинної смертності, але не госпіталізації [261]. Пацієнти з патологічним ожирінням не мають такої ж переваги у виживанні, що й особи з ожирінням або з надмірною вагою [180].

Паління пов'язано зі значним ризиком ХСН [147]. D. M. Gopal et al. [135] визначили частоту ХСН на рівні 11,4 на 1 000 людино-років у осіб, які не палять, 15,2 — у колишніх курців і 21,9 — у нинішніх курців. Припинення паління має значний і швидкий (упродовж 2 років) вплив на зниження захворюваності та смертності у пацієнтів із дисфункцією LV [231]. Утримання від паління протягом понад 15 років знижує ризик ХСН і смертності від усіх причин у порівнянні з тими, хто ніколи не палив [45].

Відомий тісний зв'язок між зниженою фізичною активністю, а також малорухливим способом життя і частотою ХСН [12, 102, 197]. Показано, що

особи з низькою та середньою фізичною активністю найбільшою мірою схильні до ризику ХСН — коефіцієнти 1,52 і 1,17, відповідно [260]. Значне зниження рівня ризику ХСН спостерігалось в осіб, які займалися фізичною активністю два і чотири рази на тиждень [197].

Необхідно зупинитися на зв'язку між ХСН і ЦД. Проте, біомаркери, які, як відомо, передбачають частоту ХСН, не прогнозують ЦД, що було досліджено у великій популяційній когорті, що складалася майже з 8 000 суб'єктів [232]. Водночас виявилось, що маркери, пов'язані із запаленням, частково пояснюють цей сильний зв'язок.

Інсулінорезистентність, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів є чинниками ризику виникнення мікроциркуляторних розладів і ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ХСН і ЦД 2-го типу. Метаболічні порушення асоціюються з поступовим виснаженням компенсаторних можливостей ендотелію, посилюючи патологічні порушення мікрогемодинаміки мікроциркуляції у хворих на ХСН і ЦД 2-го типу [40]. Так, у шведському когортному дослідженні з 9-річним періодом спостереження та участю 1 187 чоловіків у віці понад 70 років без патології клапанів серця та ХСН було доведено, що інсулінорезистентність є чинником розвитку декомпенсації ХСН незалежно від наявності ЦД 2-го типу та звичайних чинників ризику серцево-судинних захворювань. Зроблено припущення, що розвиток ХСН на тлі ожиріння опосередковано через інсулінорезистентність [129].

Дослідження останніх років показують, що підвищений ризик ХСН може бути пов'язаний із конкретними видами терапії ЦД, які підвищують ризики гіпо- або гіперглікемії, а також затримки рідини в організмі [85, 106, 157]. На думку S. Toh et al. [240], застосування інсуліну підвищує ризики госпіталізації у зв'язку з ХСН, застосування сульфонілсечовини та глітазони також погіршують прогноз хворих на ХСН [134, 240]. Проте вплив ліків слід оцінювати з особливою обережністю, оскільки пацієнти з ЦД нерідко одночасно отримують множинну терапію [23].

РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ 1

Співіснування HFpEF і ЦД 2-го типу віщує підвищений ризик захворюваності та смертності. Отже, існує дедалі більша необхідність у пошуку нових діагностичних інструментів і методів лікування для поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу. Відповідно, важливо для обох станів оптимізувати медикаментозну терапію та спосіб життя, одночасно врівноважуючи потенціал побічних ефектів ліків. Хоча конкретних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із HFpEF, які страждають на ЦД, не існує [130], цій популяції ХСН необхідно приділяти особливу увагу. Можливо, частіші відвідування лікарні та контроль стан об'єму LV у хворих на HFpEF із ЦД створять можливість знизити гостру декомпенсацію та результати, специфічні для ХСН. До того, внаслідок підвищеного ризику серцево-судинної смерті пацієнти із HFpEF та ЦД 2-го типу заслуговують більш ретельної оцінки, якщо симптоми припускають наявність ІХС. Хоча результати нашого аналізу підтверджують це, необхідні подальші дослідження з вивчення діастолічної дисфункції міокарда у хворих на ХСН із ЦД 2-го типу для визначення оптимальних стратегій ведення пацієнтів з цієї групи високого ризику та внесення змін до клінічної практики.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

2.1 Клінічна характеристика хворих

Відбір пацієнтів проводився за наступними критеріями: чоловіча стать, вік від 50 до 70 років, ІХС із ІМ в анамнезі із супутнім ЦД 2-го типу, ХСН не вище II ФК, $LV\ EF \geq 50\%$, $NT-proBNP \geq 125$ пг/мл.

Критерії виключення: жіноча стать, вік понад 70 років, $NT-proBNP < 125$ пг/мл, ЦД 1-го типу, вторинна АГ, легенева АГ, вроджені та набуті вади серця, стабільна стенокардія вище II ФК з потребою в застосуванні коротких нітратів більше двох разів на тиждень, некоронарогенні захворювання міокарда, хронічне захворювання нирок, швидкість клуб очкової фільтрації (ШКФ) < 50 мл / хв / $1,73m^2$, супутні захворювання: хронічні обструктивні захворювання легенів, неконтрольована бронхіальна астма, анемія з рівнем гемоглобіну < 90 г/л, післяопераційні стани, доброякісні та злоякісні пухлини, запальні захворювання травної системи, хвороби крові, травматичні ушкодження опорно-рухового апарату, зловживання алкоголем, психічні розлади.

Для участі у дослідженні пацієнти надавали письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації прав

людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у галузі біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р., і відповідно із законодавством України.

Діагноз ХСН встановлювали згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2012, 2016), Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (2017).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999р.) та Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2-го типу" згідно наказу МОЗ від 21 грудня 2012 року № 1118.

За віковими категоріями (ВООЗ, 2014) переважали пацієнти середнього ($55,0 \pm 4,8\%$) та похилого ($45,0 \pm 4,9\%$) віку. Медіана віку складала 59,0 років.

Пацієнти страждали на ЦД 2-го типу та ІХС, тривалість якої варіювала від 5 до 14 років, тривалість ЦД 2-го типу – від 5,0 до 11,0 років. В середньому тривалість ІХС та ЦД 2-го типу була однаковою і дорівнювала 6,0 рокам, медіана тривалості ІХС після перенесеного ІМ складала 2 роки (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Анамнестичні показники хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу

Показник, років	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Вік	59,0 [55,0;61,0]
Анамнез ІХС	6,0 [5,0;7,0]
Анамнез ЦД 2-го типу	6,0 [5,0;7,0]
Анамнез ІМ	2,0 [1,0;3,0]

Аналізуючи дані обтяженої спадковості було з'ясовано, що обтяжену спадковість за ІХС мали $47,0 \pm 5,0\%$ пацієнтів, за ЦД 2-го типу – $44,0 \pm 4,9\%$ хворих (табл.2.2).

**Частотність виникнення анамнестичних ознак у хворих на ІХС у поєднанні
з ЦД 2-го типу ($P \pm Sp, \%$)**

Показники	Частотність виникнення
Спадковість за ІХС	$47,0 \pm 4,9$
Спадковість за ЦД 2-го типу	$44,0 \pm 4,9$
Характер ІМ:	
– з патологічним зубцем Q	$44,0 \pm 4,9$
– з патологічним зубцем Q та аневризмою серця	$10,0 \pm 3,0$
– без патологічного зубця Q	$46,0 \pm 4,9$
Наявність аритмій та порушення провідності:	
– немає	$43,0 \pm 4,9$
– епізоди мерехтіння передсердь	$6,0 \pm 2,3$
– шлуночкова політопна екстрасистолія	$13,0 \pm 3,3$
– порушення провідності	$10,0 \pm 3,0$
– одиничні монотопні екстрасистоли	$28,0 \pm 4,4$
Фізична активність:	
– знижена	$84,0 \pm 3,6$
– задовільна	$16,0 \pm 3,6$
Паління	$24,0 \pm 4,2$
ЧСС > 70 , уд./хв	$57,0 \pm 4,8$

При аналізі характеру перенесеного ІМ виявилося, що більша кількість хворих ($46,0 \pm 4,9\%$) перенесла ІМ без патологічного зубця Q, приблизно така ж кількість хворих ($44,0 \pm 4,9\%$) перенесла ІМ з патологічним зубцем Q і $14,0 \pm 3,6\%$ хворих - з патологічним зубцем Q та аневризмою серця. При оцінці наявності аритмій та порушення провідності в анамнезі з'ясовано, що епізоди мерехтіння передсердь виникали в $6,0 \pm 2,3 \%$ випадків, шлуночкова політопна екстрасистолія – у $13,0 \pm 3,3\%$ пацієнтів, порушення провідності – у $10,0 \pm 3,0\%$, одиничні монотопні екстрасистоли – у $28,0 \pm 4,4\%$ хворих (табл.2.2).

У переважної кількості пацієнтів ($84,0 \pm 3,6\%$) була знижена фізична активність, $24,0 \pm 4,2\%$ пацієнтів – продовжували палити. ЧСС, що перевищувала 70 уд./хв., реєструвалася у $57,0 \pm 4,8\%$ хворих (табл.2.2).

Медіана ЧСС дорівнювала 70,0 уд/хв., сАТ - 140,0 мм рт.ст., дАТ – 85,0 мм рт.ст., ПАТ - 55,0 мм рт.ст., що свідчило про ефективність лікування у стаціонарі. Дистанція теста 6-хвилинної ходьби відповідала помірній ХСН, ПФК і дорівнювала 368,0 м (табл.2.3).

Переважна кількість хворих ($63,0 \pm 4,8\%$) мала надлишкову масу тіла, $24,0 \pm 4,2\%$ пацієнтів були з нормальною масою тіла та $13,0 \pm 3,3\%$ пацієнтів мали І ступінь ожиріння, медіана ІМТ дорівнювала 26,9 кг/м² (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Клінічні показники хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу

Показник, одиниці виміру	Me [Q ₁ ; Q ₃]
сАТ, мм рт.ст.	140,0 [130,0;150,0]
дАТ, мм рт.ст.	85,0 [80,0;90,0]
ПАТ, мм рт.ст.	55,0 [50,0;65,0]
ЧСС, уд./хв.	70,0 [66,0;76,0]
ІМТ, кг/м ²	26,9 [25,4;29,1]
Дистанція теста 6-хвилинної ходьби, м	368,0 [344,0;388,0]

Пацієнти отримували стандартну симптоматичну терапію згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування СН та ЦД 2-го типу. Всі хворі отримували: β-блокатор бісопролол - 2,5 – 5 мг один раз на добу, аспірин – 75 мг один раз на добу, аторвастатин 40 – 80 мг один раз на добу, метформін 1000 – 2000 мг на добу на тлі застосування препаратів сульфонілсечовини. Інгібітор АПФ раміприл – 5 - 10 мг один раз на добу (11% хворих), лізіноприл 10 - 20 мг один раз на добу (27%), периндоприл 2,5 - 10 мг один раз на добу (23%), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/5 мг один раз на добу (26%), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/10 мг один раз на добу (13%), амлодипін – 2,5 мг на тлі застосування інгібітора АПФ (7%).

Через 12 місяців виявлено стабільний та несприятливі варіанти перебігу ХСН. Хворі були розподілені на 2 групи наприкінці періоду спостереження в залежності від перебігу ХСН: група I (n = 66) – пацієнти зі стабільним перебігом ХСН, а саме із поліпшенням систолічної та діастолічної функцій серця та група II (n = 34) - пацієнти із несприятливим перебігом ХСН.

Несприятливими вважали три варіанти перебігу ХСН:

- 1) летальний вихід з приводу ХСН;
- 2) прогресування систолічної дисфункції (зниження LV EF наприкінці періоду спостереження);
- 3) прогресування діастолічної дисфункції серця наприкінці періоду спостереження.

Обстеження проводилось під час включення у дослідження після курсу терапії в стаціонарі та через 12 місяців після призначення лікування.

2.2 Методи дослідження

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

2.2.1 Клініко-анамнестичні методи. Обстеження хворих включало збір та аналіз скарг, даних анамнезу хвороби та життя, оцінку родинного анамнезу. Акцентували увагу на кількості перенесених ІМ та їх типах, наявності спадковості у родині за ІХС та ЦД 2-го типу, а також на тривалість цих захворювань. Паління визначалось, як фактор ризику щодо перебігу захворювання. Фізична активність хворого оцінювалась як задовільна або знижена.

Проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки толерантності до фізичного навантаження та об'єктивізації функціонального статусу хворих із ХСН згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства. Пацієнтів просили за 6 хвилин пройти якомога більшу дистанцію по

розміченому коридору у максимально швидкому, але комфортному темпі, з подальшою фіксацією дистанції. Пацієнти за потреби могли зупинитися та відпочити. Пробу припиняли, якщо у хворого з'являлися виражена задишка, біль у грудях.

Результати дистанції тесту оцінювали наступним чином:

- 426 – 550 м – I ФК;
- 300 – 425 м – II ФК;
- 150 – 300 м – III ФК;
- менше 150 м – IV ФК.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла. Розраховувався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетлє:

$$\text{ІМТ} = m / h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}, \quad (2.1)$$

де

m — маса тіла (кг),

h — зріст (м).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ оцінка ІМТ проводилась за наступними критеріями:

- 18,5-24,9 кг/м² – нормальна маса тіла;
- 25,0-29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла;
- 30,0-34,9 кг/м² – 1-а ступінь ожиріння;
- 35,0-39,9 кг/м² – 2-а ступінь ожиріння;
- 40,0 кг/м² і більше – 3-я ступінь ожиріння.

2.2.2 Лабораторні методи. Лабораторні методи дослідження включали визначення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, а саме рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), визначали рівні глюкози сироватки крові натщесерце та постпрандіальний, рівень інсуліну.

Рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ визначались ферментним методом на автоматичному біохімічному фотометрі Prestige 24 і (Японія) за допомогою наборів компанії PZ CORMAY S.A. (LQ CHOL; LQ TG; HDL DIRECT; LDL DIRECT, Польща). Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою Клімова:

$$КА = (ЗХС — ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ \quad (2.2)$$

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначався в сироватці крові турбідиметричним методом з використанням набору Liquidirect (Human GmbH, Німеччина). Рівень глюкози сироватки крові натщесерце та постпрандіальний рівень глюкози через дві години після прийому їжі досліджувалися колориметричним методом на біохімічному аналізаторі Flexor E («Vital Scientific N.V.», Нідерланди) набором «Глюкоза СПЛ».

Рівень інсуліну визначався за допомогою набору реагентів Insulin Rapid AccuBind ELISA Kits (Monobind Insulin, США) методом твердофазного імуноферментного аналізу. Розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА) за формулою:

$$НОМА = \text{рівень інсуліну сироватки} * \text{рівень глюкози} / 22,5 \quad (2.3)$$

Значення індексу більше 2,5 визначали як інсулінорезистентність.

Рівень N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою реактивів «NTproBNP-БЕСТ-ІФА» (Росія).

2.2.3 Інструментальні методи. Вимірювався АТ триразово на обох плечових артеріях у положенні сидячи не раніше, ніж через 30 хвилин після фізичного навантаження, використовуючи середнє значення АТ. При вимірюванні використовували стандартну манжету шириною 12-13 см, довжиною не менше 35 см або манжети більшого і меншого розмірів,

відповідно для повних (окружність плеча > 32 см) і худих рук. Під час вимірювання АТ манжету розміщували посередині плеча на рівні серця так, аби її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Систолічний (сАТ) та діастолічний АТ (дАТ) фіксувалися у фазі І і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно. Вимірювання проводили на обох руках, щоб виявити можливу різницю.

Пульсовий АТ (ПАТ) оцінювався як різниця між систолічним сАТ і дАТ за формулою:

$$\text{ПАТ} = (\text{сАТ}) - (\text{дАТ}) \quad (2.4)$$

Середній АТ (САТ) обчислювався за формулою:

$$\text{САТ} = 0,42 * (\text{сАТ} - \text{дАТ}) + \text{дАТ} \quad (2.5)$$

Всім хворим була виконана стандартна ЕКГ (CardioLab (НТЦ «ХАІ – Медика», Харків Україна) у 12-ти відведеннях за загальноприйнятою методикою. Аналіз даних включав оцінку ритму та провідності, ознак гіпертрофії правих та лівих відділів серця, зон ішемії.

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) виконувалася на ультразвуковому апараті SiemensAcUSONSC 2000 (SiemensMedicalSolution, MountainView, США) датчиком від 3,5 до 7 МГц за загальноприйнятою методикою. Вимірювалися кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (left ventricle end-diastolic size) (LV EDS), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (left ventricle end-systolic size) (LV ESS). Оцінювалися найбільш інформативні показники такі як: кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (left ventricle end-diastolic volume) (LV EDV), кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (left ventricle end-systolic volume) (LV ESV), лінійний розмір лівого передсердя (left atrium linear dimension) (LALD), фракція викиду лівого

шлуночка (left ventricle ejection fraction) (LV EF), ударний об'єм (stroke volume) (SV).

Розраховувалися кінцевий систолічний (LV ESV) і кінцевий діастолічний об'єми лівого шлуночка (LV EDV):

$$LV\ ESV = (7 * LV\ ESS^3) / (2,4 + LV\ ESS) \quad (2.6)$$

$$LV\ EDV = (7 * LV\ EDS^3) / (2,4 + LV\ EDS) \quad (2.7)$$

Фракція викиду обчислювалася за формулою:

$$LV\ EF = (LV\ EDV - LV\ ESV) / LV\ EDV \quad (2.8)$$

Маса міокарда LV (MM) визначалася за методикою Dereveux:

$$MM = 1,04 \times [(TMШПд + TЗСЛШд + LV\ EDS)^3 - (LV\ EDS)^3] - 13,6, \quad (2.9)$$

де

TMШПд – товщина міжшлуночкової перетинки

TЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка

Індекс маси міокарда LV (IMM) розраховувався як відношення MM LV до площі поверхні тіла (S):

$$IMM = MM / S, \quad (2.10)$$

де

S обчислювалася за формулою DuBois:

$$S = 0,007184 \times h^{0.725} \times m^{0.425}, \quad (2.11)$$

де

h – зріст, см,

m – маса тіла, кг.

Оцінка діастолічної функції LV проводилась за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії, трансмітрального і транстрикуспідального діастолічного кровотоку в імпульсному та тканинному доплерівських режимах. Визначався час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (transmitral deceleration time) (Dt), час ізовольюмічної релаксації лівого шлуночка (left ventricle isovolumic relaxation time) (IVRT), співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка в діастолу (the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole) (E / A), співвідношення максимальних швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка за даними спектрального та тканинного доплерівського досліджень (the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early diastolic mitral annular velocity) (E / e'), середній тиск в легеневій артерії (mean pulmonary artery pressure) (PA MP) за Kitabatake.

Згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2016) виділяли наступні типи порушення діастолічної функції (ДФ):

- «порушення розслаблення» - при зниженні піку E, співвідношення $E/A < 1,0$; ДсТ $> 220,0$ мс, IVRT $> 110,0$ мс;
- «псевдонормалізація» - при $E > A$, $E/A = 1,0 - 2,0$, ДсТ $140,0 - 220,0$ мс, IVRT $60,0 - 100,0$ мс;
- «рестриктивний» при співвідношенні $E/A > 2,0$; ДсТ $< 140,0$ мс, IVRT $< 60,0$ мс.

Методика виявлення диссинхронії міокарда (ДМ) виконувалась відповідно до рекомендацій Gorcsan J et al. (2010) [95]. Оцінювалась затримка активації заднь-бічної стінки LV (septal-posterior wall motion delay, SPWMD) – визначалась в М-режимі (LAX) з лівого парастернального доступу по короткій вісі LV на рівні папілярних м'язів шляхом підрахунку часу між максимальним відхиленням МШП і заднь-бічної стінки LV в порожнину LV.

У разі вираженого зниження насосної функції серця не завжди просто визначити максимальне відхилення однієї або обох стінок LV через малу амплітуду їх коливань. У цьому випадку використання тканинного доплера значно полегшує завдання. Аналогічно визначали затримку бічної та передньої стінок LV порівняно з МШП.

Із застосуванням імпульсно-хвильової доплерографії досліджувався час передвигнання в аорту (aortic pre-ejection interval, APEI) – час від початку зубця Q на ЕКГ до відкриття аортального клапана, який реєструється при доплер-ЕхоКГ в імпульсному режимі (PWD) з апікальної «п'ятикамерної» позиції. У нормі він не перевищує 100 мс. Величина в 140 мс і вище свідчить про порушення внутрішньо-шлуночкової провідності, і як наслідок, про ДМ. Синонім APEI – період передвигнання LV (left ventricular pre-ejection period, LV PEP).

Час передвигнання в легеневу артерію (pulmonary pre-ejection interval, PPEI) - з парастернального доступу по короткій вісі LV на рівні аортального клапана. В нормі він коротший, ніж APEI, оскільки тиск в легеневій артерії менше, ніж у аорті, та правому шлуночку необхідно менше часу, щоб досягти його.

Інтервентрикулярна механічна затримка (interventricular mechanical delay, IVMD) - різниця між APEI і PPEI - показник міжшлуночкової диссинхронії, в нормі він не перевищує 40,0 мс.

Мітральна регургітація визначалася за стандартною методикою з апікального доступу. Певною альтернативою ступеня мітральної регургітації є визначення площі потоку мітральної регургітації, яка вказує на атріовентрикулярну диссинхронію.

Час наповнення LV (left ventricle filling time, LV FT) – відношення тривалості наповнення LV (час реєстрації хвиль E і A на ЕхоКГ) до тривалості серцевого циклу, виражене у відсотках:

$$LV FT = (\text{час реєстрації хвиль E i A}) / R-R * 100\%, \quad (2.12)$$

де

LV FT - відношення тривалості наповнення LV, %;

E – пік раннього діастолічного наповнення, см/с;

A – пік пізнього наповнення, см/с;

R – R – відстань між зубцями R ЕКГ, мм.

В нормі цей показник перевищує 50%, при наявності диссинхронії - зменшений за 40% .

Час вигнання з LV (left ventricle ejection time, LV ET) – тривалість кровообігу в аорті за даними ЕхоКГ. Величина цього показника варіює залежно від ЧСС. При ДМ він подовжується.

IVRT вимірювалось при одночасній реєстрації аортального та трансмітрального кровообігу в постійно-хвильовому режимі з апікального доступу - це інтервал між закінченням потоку у вихідному тракті LV і початком потоку через мітральний клапан, є показником швидкості початкової релаксації шлуночка і у нормі не перебільшує 70-75 мс.

Спектральна тканинна доплерографія оцінює швидкість руху міокарда в графічному відображенні. Реєстрацію проводили у трьох послідовних серцевих циклах при спокійному диханні пацієнта або під час короткої затримки дихання, для мінімізації фізіологічних коливань швидкостей міокарда. Оцінювали: час до піку і час до початку S-хвилі на кривій тканинного доплера (time to peak & Time to onset) – час від початку зубця Q поверхневої ЕКГ відповідно до піку Ві до початку А хвилі S тканинного доплера на рівні різних сегментів міокарда.

Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (time-to-onset peak systolic velocity, To) - в нормі до 110,0 мс. Час до піку систолічної швидкості (Time-to-peak systolic velocity, Ts) для різної кількості сегментів у нормі – 215,0 мс.

Визначали T_0 та T_s для всіх 16 сегментів міокарда з подальшим обчисленням SD часу до початку систолічної швидкості LV - T_0 -SD, критерій наявності ДМ – 17,0 мс та SD часу до піку систолічної швидкості LV - T_s -SD (індекс Y_u), критичне значення цього показника на рівні 32,6 мс.

Для виявлення електричної ДМ використовували загальноприйнятий критерій вузького комплексу $QRS < 120,0$ мс і подовженого комплексу $QRS \geq 120,0$ с.

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

2.2.4 Статистичні методи. Результати досліджень накопичували та зберігали у базі даних, створеній у програмному засобі SPSS 19.0. Отримані результати проаналізовано за допомогою методів статистики за умови розподілу даних варіаційного ряду, що відрізнявся від нормального. Кількісні змінні описували наступними параметрами: медіаною (Me), 1-им і 3-ім квантилями ($Me [Q_1; Q_3]$); якісні ознаки – у вигляді частоти подій (% від нормального числа спостережень). Всі дані піддавалися аналізу виду їх розподілу за допомогою теста Шапіро-Уїлка.

Для порівняння відмінностей в двох незалежних групах використовували ранговий критерій U Манна-Уїтні. Під час порівняння трьох та більше груп використовували аналіз ANOVA за Крускалом-Уоллісом. В разі виявлення розбіжностей між групами проводилось попарне порівняння за критерієм U Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні.

Перед проведенням однофакторного дисперсійного аналізу проводився аналіз на рівність дисперсій параметра, що досліджується в групах, за допомогою теста Левене. У разі відмінності дисперсій проводився одно

факторний дисперсійний аналіз із застосуванням непараметричного критерію Крускала-Уолліса.

Порівняння двох залежних вибірок проводили із застосуванням W-критерія Уїлкоксона. Для оцінки статистичної значущості відмінностей двох або декількох відносних показників (частоти, питомою ваги) використовувався критерій χ^2 (Пірсона).

З метою встановлення кореляції між показниками проводилась оцінка коефіцієнту кореляції за Спірменом, рівень сили кореляцій визначався за шкалою Чеддока. Різницю вважали достовірною при рівні достовірної значущості $p < 0,05$.

Визначення предикторів математичної моделі за даними аналізу 62 показників було використано метод бінарної логістичної регресії. За допомогою цього методу досліджувалась залежність дихотомічної змінної від незалежних, які мають будь-який вид шкали, та розраховувалась ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних за формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (2.13)$$

де

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a;$$

X_n – незалежні змінні;

b_1 – коефіцієнти предикторів моделі;

a – деяка константа.

Для оцінки клінічної інформативності та вибору порогових значень показників, що вивчались, проводили ROC-аналіз.

Для створення алгоритму визначення варіантів несприятливого перебігу ХСН був використаний метод послідовного статистичного аналізу Вальда.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ, ЗМІН ЛІПІДНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА СУДИН ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Всі обстежені хворі були розподілені на дві групи в залежності від результатів дослідження та були оцінені через рік після лікування в стаціонарі на підставі перебігу ХСН: група I ($n = 66$) (60,0 [55,8;63,3] років) - пацієнти із стабільним перебігом ХСН, а саме із поліпшенням систолічної та діастолічної функцій серця, група II ($n = 34$) - пацієнти із несприятливим перебігом ХСН (58,0 [55,0;60,3] років). Несприятливими подіями вважали зниження LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження, подальші порушення стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження та летальні випадки внаслідок прогресування ХСН.

3.1 Особливості клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного обмінів та структурно-функціонального стану серця та судин при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

3.1.1 Клініко-анамнестичні дані при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних групах хворих зі стабільним і несприятливим перебігом ХСН встановлено, що за віком пацієнти в групах не відрізнялись ($p > 0,05$). Достовірно більш тривалий анамнез ІХС ($p = 0,014$) та ЦД 2-го типу ($p < 0,001$) відзначався у пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН (табл.3.1).

Клініко-анамнестичні показники у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі стабільним та несприятливим перебігом ХСН (Me [Q₁; Q₃])

Показник, одиниці виміру	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
Вік, років	60,0 [55,8;63,3]	58,0 [55,0;60,3]	>0,05
Анамнез ІХС, років	6,0 [5,0;7,0]	7,0 [5,0;10,0]	0,014
Анамнез ІМ, років	3,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 3,0]	>0,05
Анамнез ЦД 2-го типу, років	5,0 [5,0;6,0]	6,0 [5,0;9,0]	0,001

Примітка тут і далі: p - рівень значущості відмінностей між значеннями показників групи I та групи II

Найбільша частка хворих з обтяженою спадковістю за ЦД 2-го типу була виявлена у групі із несприятливим перебігом ХСН ($p = 0,03$). Обтяжену спадковість за ЦД 2-го типу мали $36,4 \pm 8,1\%$ хворих зі стабільним перебігом і $58,8 \pm 8,4\%$ хворих з несприятливим перебігом ХСН ($p = 0,03$). Достовірних відмінностей за частотою обтяженої спадковості за ІХС в групах з різними варіантами перебігу ХСН не відзначалося ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

При аналізі типу перенесеного ІМ виявилася тенденція щодо більшої кількості хворих, що перенесли ІМ із патологічним зубцем Q – $52,9 \pm 8,5\%$ та із патологічним зубцем Q та аневризмою серця – $17,7 \pm 6,5\%$, у групі з несприятливим перебігом ХСН, проте достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$). Переважна кількість хворих із стабільним перебігом ХСН ($54,5 \pm 6,1\%$) перенесла ІМ без патологічного зубця Q, що відбувалось достовірно частіше, ніж у хворих групи із несприятливим перебігом ХСН, де зареєстровано лише $29,0 \pm 7,8\%$ таких пацієнтів ($p < 0,05$) (табл 3.2).

При оцінці наявності і типу аритмій та порушення провідності в анамнезі з'ясовано, що епізоди мерехтіння передсердь ($17,6 \pm 6,5\%$) та шлуночкова політопна екстрасистолія ($29,4 \pm 7,8\%$) достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів із несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,001$), порушення провідності з однаковою частотою зустрічалось у порівнюваних групах ($p > 0,05$). Одиничні

монотопні екстрасистоли реєструвалися у $42,4 \pm 6,1\%$ пацієнтів із стабільним перебігом ХСН і жодного хворого з таким порушенням ритму не зареєстровано у групі із несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,001$) (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Частотність виникнення анамнестичних ознак у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі стабільним та несприятливим перебігом ХСН ($P \pm Sp, \%$)

Показник	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
Спадковість за ІХС	$40,9 \pm 6,1$	$58,8 \pm 8,4$	$> 0,05$
Спадковість за ЦД 2-го типу	$36,4 \pm 5,9$	$58,8 \pm 8,4$	0,03
Характер ІМ:			
– з патологічним зубцем Q	$39,4 \pm 6,0$	$52,9 \pm 8,5$	$> 0,05$
– з патологічним зубцем Q та аневризмою серця	$6,1 \pm 2,9$	$17,7 \pm 6,5$	$> 0,05$
– без патологічного зубця Q	$54,5 \pm 6,1$	$29,4 \pm 7,8$	0,017
Наявність аритмій та порушення провідності:			
– немає	$47,0 \pm 6,1$	$35,3 \pm 8,1$	$> 0,05$
– епізоди мерехтіння передсердь	0	$17,6 \pm 6,5$	$< 0,001$
– шлуночкова політопна екстрасистолія	$4,5 \pm 2,5$	$29,4 \pm 7,8$	$< 0,001$
– порушення провідності	$6,1 \pm 2,9$	$17,6 \pm 6,5$	$> 0,05$
– одиничні монотопні екстрасистоли	$42,4 \pm 6,1$	0	$< 0,001$
Фізична активність знижена	$80,3 \pm 4,8$	$91,2 \pm 4,9$	$> 0,05$
Паління	$27,3 \pm 5,4$	$17,6 \pm 6,5$	$> 0,05$

Кількість хворих, у яких не було аритмій, та тих, хто мав порушення провідності, у групах не відрізнялась ($p > 0,05$) (табл.3.2).

У переважної кількості хворих обох груп рівень толерантності до фізичного навантаження був зниженим. Досить високим був рівень частоти паління з тенденцією більшої кількості у групі із несприятливими перебігом, проте, за рівнем фізичної активності, частотою паління групи не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

У групі II значення сАТ ($p < 0,001$), ПАТ ($p < 0,001$) та ЧСС ($p < 0,001$) були статистично достовірно вищими, ніж у хворих групи I (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічні показники у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі стабільним та несприятливим перебігом ХСН, (Me [Q₁; Q₃])

Показник, одиниці виміру	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
сАТ, мм рт.ст.	135,0[130,0; 145,0]	145,0 [140,0;151,3]	0,001
дАТ, мм рт.ст.	82,5 [80,0; 90,0]	85,0 [75,0; 90,0]	0,05
ПАТ, мм рт.ст.	50,0 [45,0; 60,0]	65,0 [50,0;75,0]	0,001
ЧСС, хв ⁻¹	68,5 [65,75;74,0]	75,0 [69,5;78,0]	0,001
ІМТ, кг/м ²	26,9 [26,1;27,9]	25,6 [24,8;29,5]	>0,05
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	366,5 [338,8;389,0]	371,0 [355,0;382,5]	>0,05

Необхідно відмітити, що надлишкова маса тіла (ІМТ > 25 кг/м²) відмічалася у пацієнтів обох груп, навіть була тенденція до більш високого ІМТ у хворих із стабільним перебігом ХСН, проте за ІМТ хворі у групах не відрізнялись ($p > 0,05$). Також слід зауважити, що серед пацієнтів не було хворих із клінічно значущим ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²). Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби була подібною в обох групах ($p > 0,05$) і відповідала помірній, малосимптомній ХСН II ФК (табл 3.3).

Таким чином, нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу, що передбачає зменшення LV EF, прогресування діастолічної дисфункції LV або летальний вихід через 12 місяців спостереження,

асоціювався з початково більшою тривалістю ІХС і ЦД 2-го типу, більш високою частотою обтяженої спадковості за ЦД 2-го типу та наявністю патологічного зубця Q при ІМ, більшою частотою виникнення епізодів мерехтіння передсердь і політопною шлуночковою екстрасистолією при порівнянні з вказаними показниками у групі стабільного перебігу ХСН. Відмінності показників мали статистично вірогідний характер ($p < 0,001$).

3.1.2 Показники ліпідного та вуглеводного обмінів при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Основними факторами, що відповідають за прогресування атеросклерозу у пацієнтів із ІХС та ЦД 2-го типу є дисліпідемія та гіперглікемія. Гіперхолестеринемія була діагностована згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) в загальній групі пацієнтів, оскільки вміст ЗХС перевищував 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л та ТГ $> 1,7$ ммоль/л (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Ліпідний спектр крові у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу

Показник, одиниці виміру	Me [Q ₁ ; Q ₃]
ЗХС, ммоль/л	6,3 [5,9;6,6]
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,8;2,1]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,10 [1,06;1,11]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,2 [3,9;4,7]
КА, у. о.	4,7 [4,5;5,1]

Слід зауважити, що як у групі хворих із несприятливим перебігом, так і у групі із стабільним перебігом ХСН, не було досягнуто цільових значень показників ліпідного обміну.

Порівнюючи значення показників ліпідного спектру в групах із стабільним і несприятливим перебігом, слід відмітити, що у групі II – хворі з несприятливим перебігом, було виявлено статистично значущі більш високі значення рівню ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$), індексу атерогенності

($p < 0,001$). Не виявлено різниці між рівнями ТГ та ХС ЛПВЩ ($p > 0,05$) (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Показники ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі стабільним та несприятливим перебігом ХСН, (Ме [Q₁; Q₃])

Показник, одиниці виміру	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
ЗХС, ммоль/л	6,0 [5,8;6,3]	6,8 [6,5;7,2]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,8;2,1]	1,9 [1,7;2,1]	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,10 [1,06;1,11]	1,10 [1,06;1,11]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,1 [3,8;4,4]	4,7 [4,5;5,1]	0,001
КА, у. о.	4,6 [4,3;4,8]	5,1 [4,9;5,7]	0,001

У всіх досліджуваних хворих відмічалась помірна гіперглікемія та інсулінемія, проте медіана рівню HbA_{1c} не перевищував 7,1%.

Достатньо високою була інсулінорезистентність – медіана індексу НОМА дорівнювала 5,8 [4,5;7,6] у. о. (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Деякі показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу

Показник, одиниці виміру	Ме [Q ₁ ; Q ₃]
HbA _{1c} , %	7,1 [6,6;7,4]
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,2 [5,8;6,4]
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	8,6 [7,9;9,0]
Інсулін крові, мкОд/мл	21,9 [17,5;27,2]
Індекс НОМА, у. о.	5,8 [4,5;7,6]

Аналізуючи показники вуглеводного обміну у пацієнтів із стабільним та несприятливим перебігом ХСН, слід відзначити, що рівень HbA_{1c} ≤ 7,8 % відмічався у всіх пацієнтів групи стабільного перебігу ХСН та у переважної кількості пацієнтів із несприятливим перебігом (91,1%).

Порівнюючи вихідні показники вуглеводного обміну в групах із різним перебігом ХСН було виявлено статистично достовірно вищі рівні HbA1c ($p < 0,001$), глюкози натщесерце ($p < 0,004$), постпрандіального рівню глюкози ($p = 0,002$) та інсуліну ($p < 0,001$) у групі пацієнтів із несприятливими перебігом (табл.3.7).

Попри відносне підвищення рівню інсулінорезистентності у всіх хворих, значно вищим він був у хворих із несприятливими перебігом - майже вдвічі вищий індекс НОМА ($p < 0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з стабільним та несприятливим перебігом ХСН, (Me [Q₁; Q₃])

Показник, одиниці виміру	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
HbA1c, %	7,0 [6,6;7,2]	7,4 [7,8;7,6]	0,001
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,1 [5,8;6,3]	6,4 [5,9;6,9]	0,004
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	8,4 [7,8;8,8]	8,9 [8,4;9,2]	0,002
Інсулін крові, мкОд/мл	19,2 [15,3;22,6]	29,3 [26,8;33,3]	0,001
Індекс НОМА, у. о.	4,9 [4,0;6,4]	8,2 [7,3;9,4]	0,001

Таким чином, нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу асоціювався з початково вірогідно більш високим вмістом у крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, показником атерогенності, глікемії, вмісту у крові HbA1c та індексу НОМА при порівнянні із вказаними показниками у групі стабільного перебігу ХСН. Відмінності показників мали статистично вірогідний характер.

3.1.3 Показники структурно-функціонального стану серця та судин при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. У хворих було виявлено порушення діастолічної функції, які можна класифікувати як «порушення розслаблення», оскільки зафіксовано зниження піку Е -

співвідношення $E / A < 1,0$ та дорівнювало 0,73 [0,71;0,78]; $Dt > 220$ мс - 0,24 [0,23; 0,26] с, $IVRT > 110$ мс - 0,13 [0,12; 0,14] с, рівень $PA MP < 20$ мм рт.ст. - 16,5 [15,1;17,9] мм рт.ст. (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Показники ультразвукового та доплерівського досліджень серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу

Показники, одиниці виміру	Me [Q ₁ ; Q ₃]
LALD, мм	36,0 [35,1;37,4]
LV EDV, мл	114,2 [106,7;123,8]
LV ESV, мл	41,0 [35,0;44,1]
LV EF, %	65,9 [62,7;67,3]
Dt, с	0,24 [0,23; 0,26]
IVRT, с	0,13 [0,12; 0,14]
E/A, у. о.	0,73 [0,71;0,78]
E/e', у. о.	7,3 [6,7;7,8]
PA MP, мм рт.ст.	16,5 [15,1;17,9]
EDD, %	8,8 [8,3;9,5]

У пацієнтів із несприятливим перебігом було виявлено значно більший LALD ($p < 0,001$). LV EF була збереженою в обох групах, попри це вона була статистично значущо нижчою у пацієнтів групи II ($p < 0,001$) (табл. 3.9).

Різниці в LV ESV та LV EDV в групах в залежності від перебігу ХСН не виявлено ($p > 0,05$). Зареєстровано достовірно вищі показники $PA MP$ ($p < 0,001$) та Dt ($p < 0,001$) у пацієнтів групи II. Співвідношення E / A було вищим у групі I ($p < 0,001$), $IVRT$ та значення співвідношення E / e' не відрізнялися у групах із різним перебігом ХСН ($p > 0,05$). Попри певні відмінності у показниках, які характеризують роботу серця в діастолу, порушення діастолічної функції в обох групах також можна класифікувати як «порушення розслаблення» (табл. 3.9).

Різноманітне скорочення міокарда - диссинхронія міокарда (ДМ) сприяє змінюється тиск наповнення LV поступово призводить до ремоделювання серця з прогресуванням ХСН.

Усіх пацієнтів на ІХС у поєднанні із ЦД 2-го типу обстежували на наявність ДМ за встановленими стандартними ехокардіографічними методиками з метою виявлення асинхронних скорочень серця.

Встановлено, що у 11 хворих ($16,6 \pm 5,0\%$) групи I спостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу, з них: у 3 ($27,3 \pm 14,0\%$) пацієнтів виявлено внутрішньшлуночкову, у 5 ($45,0 \pm 16,0\%$) пацієнтів – атріовентрикулярну та у 3 ($27,3 \pm 14,0\%$) – міжшлуночкову ДМ. У 9 ($26,5 \pm 8,0\%$) хворих групи II спостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу: у 2 ($22,0 \pm 15,0\%$) пацієнтів – внутрішньшлуночкової, у 4 пацієнтів ($44,0 \pm 18,0\%$) - атріовентрикулярної та у 3 пацієнтів ($33,0 \pm 17,0\%$) – міжшлуночкової ДМ. У всіх обстежених хворих серед тих, у кого була виявлена механічна ДМ комплекс QRS не перевищував 120,0 мс, тобто ознак електричної диссинхронії міокарда не визначалось, що підкреслює доцільність обстеження хворих на виявлення механічної ДМ за допомогою метода ЕхоКГ. Середній комплекс QRS у пацієнтів ($n=20$) з механічною ДМ дорівнював $110,0 \pm 12,09$ мс.

Показники тканинного доплера внутрішньшлуночкової ДМ T_0 і T_{s-I} були дещо збільшені в групі з наявністю ДМ. Достовірної різниці між показниками не виявлено (рис.3.1).

У пацієнтів з проявами ДМ відбувалось подовження часу передвигнання в аорту (APEI) та передвигнання у LV (LV EP), за нормальних значень, вони знаходяться в діапазоні до 100,0 мс. У пацієнтів з групи I з наявністю ДМ показники міжшлуночкової ДМ були меншими за відповідні показники пацієнтів групи II ($p < 0,05$) (рис.3.2).

Локальна внутрішньшлуночкова ДМ є передвісником прогресування ХСН, за нормальних значень електричної ДМ, коли комплекс QRS не перевищував 120 мс визначались підвищення показника SPWMD - затримки активації

задньо-бічної стінки LV, значне підвищення показника затримки активації міжшлуночкової перетинки - LWMD та показників тканинного доплера (рис.3.1).

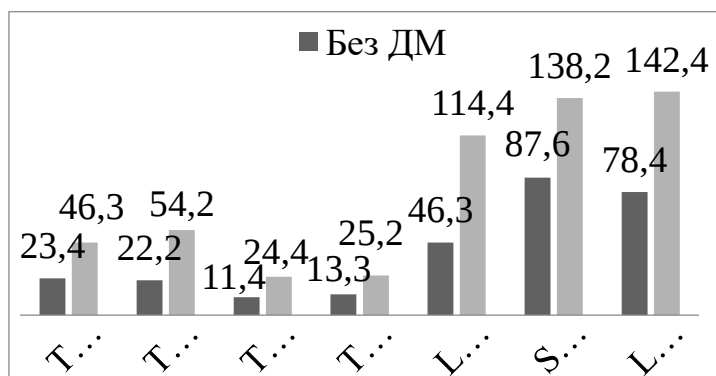


Рисунок 3.1 Показники атріовентрикулярної та внутрішньшлуночкової ДМ

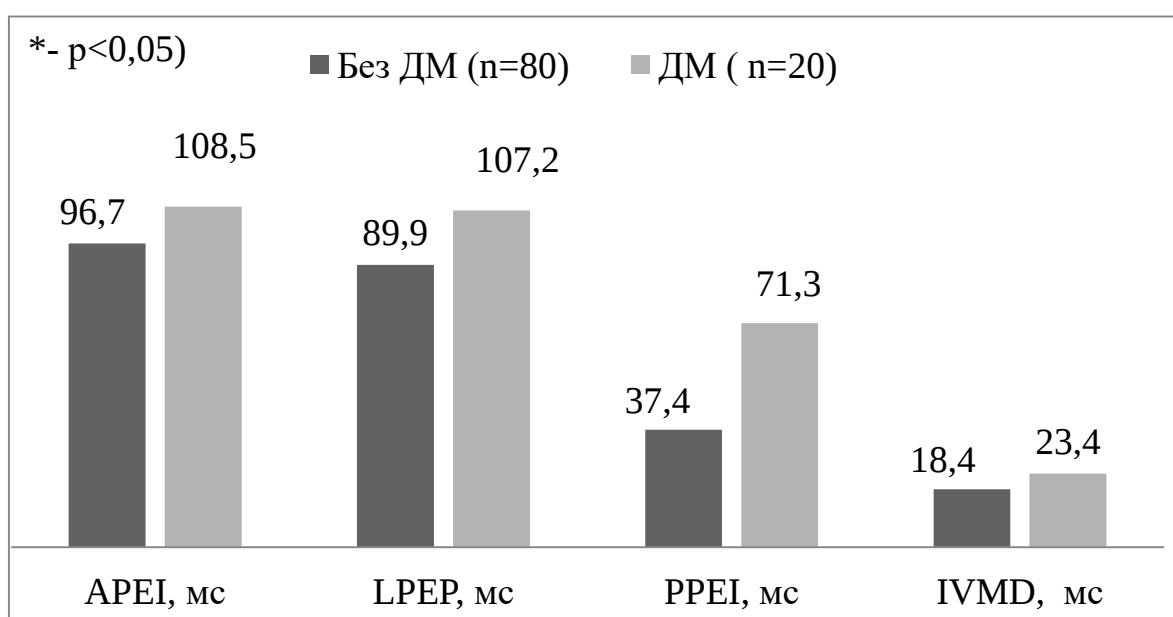


Рисунок 3.2 Показники міжшлуночкової ДМ в залежності від наявності диссинхронії серця

EDD плечових артерій в обох групах не перевищувала 10%, хоча була вищою у хворих зі стабільним перебігом ХСН - 9,0 [8,5; 9,6] % порівняно із хворими групи II - 6,9 [5,5; 9,3] % ($p < 0,001$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники ультразвукового та доплерівського досліджень серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі стабільним та несприятливим перебігом ХСН, Me [Q₁; Q₃]

Показник	Група I (n=66)	Група II (n=34)	p
LALD, мм	35,5 [34,8;36,6]	37,2 [36,0;38,2]	0,001
LV EDV, мл	113,9 [106,4;123,8]	115,5 [107,3;118,9]	>0,05
LV ESV, мл	39,6 [35,0;44,1]	41,9 [37,9;45,0]	>0,05
LV EF, %	66,3 [64,4;67,6]	62,8 [60,8;66,4]	0,001
Dt, с	0,24 [0,22;0,25]	0,25 [0,24;0,26]	0,001
IVRT, с	0,13 [0,12;0,14]	0,14 [0,13;0,14]	>0,05
E/A, у. о.	0,76 [0,72;0,78]	0,69 [0,64;0,74]	0,001
E/e', у. о.	7,29 [6,95;7,67]	7,38 [6,61;7,90]	>0,05
PA MP, мм рт.ст.	16,1 [14,4;17,7]	17,0 [16,0;18,3]	0,003
EDD, %	9,0 [8,5;9,6]	6,95 [5,5;9,3]	0,001

Таким чином, нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу асоціювався з початково вірогідно більш високими рівнями АТ та ЧСС і меншими значеннями ступеню EDD плечових артерій та LV EF при порівнянні із вказаними показниками у групі стабільного перебігу ХСН. Відмінності показників мали статистично вірогідний характер ($p < 0,001$).

Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН до кінця періоду спостереження мали достовірні відмінності значень ряду досліджуваних параметрів, отриманих на початку дослідження. Пацієнти з нестабільним перебігом ХСН (зниження LV EF, прогресуванням діастолічної дисфункції LV або летальний результат через 12 місяців спостереження)

відрізнялися від пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН початково більшою за даними анамнезу тривалістю ІХС і ЦД 2-го типу, більшою частотою випадків ІМ з патологічним зубцем Q і обтяженою спадковістю за ЦД 2-го типу, частішими епізодами мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, а також більш високими показниками АТ і ЧСС та більш низькими значеннями LV EF і EDD плечових артерій. Пацієнти з нестабільним перебігом ХСН характеризувалися більш високими рівнями в крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, НbАс1, глікемії, а також коефіцієнта атерогенності та індексу НОМА.

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

3.2 Особливості клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного, вуглеводного обмінів та структурно-функціонального стану серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Із загальної групи хворих із потенційним ризиком несприятливих подій після курсу терапії у стаціонарі та стандартної симптоматичної терапії протягом року несприятливий перебіг різної тяжкості виявився у 34 пацієнтів із ХСН ішемічного генезу на тлі поєднаного перебігу ІХС та ЦД 2-го типу. В свою чергу, ці хворі були розподілені на три підгрупи в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН: підгрупа Па (n = 7) - пацієнти, які померли протягом року спостереження, підгрупа Пб (n = 13) - пацієнти зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження, підгрупа Пв (n = 14) - пацієнти з прогресуванням порушень стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

3.2.1 Клініко-анамнестичні дані при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Достовірно молодшими за віком були пацієнти підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пб ($p = 0,001$) (табл. 3.10).

Тривалість ІХС у загальній групі пацієнтів із несприятливими перебігом варіювала від 5 до 10 років і в середньому склала 7,0 [5,0; 10,0] років, тривалість ЦД 2-го типу - 6,0 [5,0; 9,0] років. При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних підгрупах хворих з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН був встановлений достовірно більш тривалий анамнез ІХС у хворих підгрупи Па у порівнянні з пацієнтами підгруп Пб ($p = 0,001$) і Пв ($p = 0,001$) (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Клініко-анамнестичні показники у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН, Me [Q₁; Q₃]

Показники, одиниці виміру	Підгрупи			p
	Па (n=7)	Пб (n=13)	Пв (n=14)	
Вік, років	63,0 [60,0;65,0]	63,0 [60,5;65,0]	54,5 [52,0;57,0]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} = 0,001$ $p_{b-v} = 0,001$
Анамнез ІХС, років	11,0 [10,0;14,0]	8,0 [6,5;9,5]	5,0 [5,0;6,0]	$p_{a-b} = 0,001$ $p_{a-v} = 0,001$ $p_{b-v} = 0,001$
Анамнез ЦД 2-го типу, років	10,0 [9,0;11,0]	7,0 [6,0;8,5]	5,0 [5,0;6,0]	$p_{a-b} = 0,007$ $p_{a-v} = 0,001$ $p_{b-v} = 0,001$
Анамнез ІМ, років	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	3,0 [1,8; 3,0]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} = 0,019$ $p_{b-v} = 0,001$

Тут і далі: p_{a-b} - рівень значущості відмінностей між значеннями показників підгруп Па та Пб

p_{a-v} - рівень значущості відмінностей між значеннями показників підгруп Па і Пв

p_{b-v} - рівень значущості відмінностей між значеннями показників підгруп Пб і Пв

У хворих підгрупи Пв також була достовірно коротшою тривалість анамнезу ІХС у порівнянні з пацієнтами підгрупи Пб ($p = 0,001$). Аналогічна картина спостерігалася і при порівнянні тривалості анамнезу ЦД 2-го типу. Більш тривалий анамнез ЦД 2-го типу був у пацієнтів підгрупи Па у порівнянні з пацієнтами підгруп Пб ($p = 0,007$) і Пв ($p = 0,001$). У хворих підгрупи Пв також був достовірно коротший анамнез ІХС у порівнянні з пацієнтами підгрупи Пб ($p = 0,001$) (табл.3.10).

У всіх хворих із несприятливим перебігом згідно анамнезу однаковими за частотою були обтяжена спадковість за ІХС ($58,8 \pm 8,4\%$) і обтяжена спадковість за ЦД 2-го типу - у $58,8 \pm 8,4\%$ хворих. (табл.3.2). При аналізі показників у підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН спостерігалися достовірні відмінності в підгрупах (табл. 3.11).

У підгрупах Па та Пб переважна кількість хворих перенесла ІМ із патологічним зубцем Q, але у підгрупі Па кількість хворих, що перенесли ІМ з патологічним зубцем Q та аневризмою серця, була в 2,8 рази вищою, ніж у підгрупі Пб та у 6 разів вищою, ніж у підгрупі Пв ($p = 0,05$). Переважна кількість хворих ($71,4 \pm 12,1\%$) підгрупи Пв перенесла ІМ без патологічного зубця Q (табл 3.11).

Епізоди мерехтіння передсердь достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи Па – $57,1 \pm 18,7\%$ у порівнянні із підгрупами Пб та Пв ($p < 0,05$). Шлуночкова політопна екстрасистолія достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів підгруп Пб ($53,8 \pm 13,8\%$) та Па ($42,9 \pm 18,7\%$) у порівнянні із підгрупою Пв, де такі епізоди не виникали ($p < 0,05$). Порушення провідності достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи Пб ($p < 0,05$). Жодного випадку виникнення поодиноких монотопних екстрасистол у підгрупах із несприятливим перебігом зареєстровано не було (табл. 3.11).

У переважної кількості хворих у підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу рівень фізичної активності був знижений, за частотою цього показника підгрупи хворих не відрізнялись ($p > 0,05$), також пацієнти у підгрупах не відрізнялись і за частотою паління ($p > 0,05$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Частота виникнення анамнестичних ознак у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН (P±Sp,%)

Показники	Підгрупи			P
	IIa (n=7)	IIб (n=13)	IIв (n=14)	
Спадковість за ІХС	85,7 ± 13,2	46,2 ± 13,8	57,1 ± 13,2	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} >0,05
Спадковість за ЦД 2 типу	42,9 ± 18,7	46,2 ± 13,8	78,6 ± 10,9	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} =0,04 p _{б-в} =0,04
Характер ІМ: – з патологічним зубцем Q	57,1 ± 18,7	84,6 ± 10,0	21,4 ± 10,9	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} =0,02
– з патологічним зубцем Q та аневризмою серця	42,9 ± 18,7	15,4 ± 10,0	7,1 ± 6,9	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} =0,05 p _{б-в} >0,05
– без патологічного зубця Q	0	0	71,4 ± 12,1	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} =0,03 p _{б-в} <0,001
Наявність аритмій та порушення провідності: – немає	0	0	85,7 ± 9,4	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} <0,001 p _{б-в} <0,001
– епізоди мерехтіння передсердь	57,1 ± 18,7	15,4 ± 10,0	0	p _{a-б} =0,052 p _{a-в} =0,002 p _{б-в} >0,05
– шлуночкова політопна екстрасистолія	42,9 ± 18,7	53,8 ± 13,8	0	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} =0,009 p _{б-в} =0,002
– порушення провідності	0	30,8 ± 12,8	14,3 ± 9,4	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} =0,04
– одиничні монотопні екстрасистолі	0	0	0	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} >0,05
Фізична активність знижена	85,7 ± 13,2	92,3 ± 7,4	78,6 ± 10,9	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} >0,05
Паління	28,6 ± 17,1	30,8 ± 12,8	7,1 ± 6,9	p _{a-б} >0,05 p _{a-в} >0,05 p _{б-в} >0,05

За рівнями сАТ хворі підгрупи Па не відрізнялися від хворих підгруп Пб і Пв ($p > 0,05$), але хворі підгруп Пб і Пв за сАТ достовірно не відрізнялись ($p = 0,02$), достовірно вищий рівень сАТ був у хворих Пв підгрупи (табл. 3.12). За рівнем ПАТ достовірно між собою відрізнялись хворі підгруп Па та Пб ($p = 0,03$), не було достовірних відмінностей між значеннями ПАТ цих підгруп та підгрупи Пв ($p > 0,05$). За ЧСС хворі у підгрупах не відрізнялись ($p > 0,05$) (табл. 3.12).

Достовірно вищий ІМТ був у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p < 0,001$) і Пб ($p < 0,001$), пацієнти підгруп Па і Пб за ІМТ не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Клінічні показники у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН, (%)

Показники, одиниці виміру	Підгрупи			p
	Па (n=7)	Пб (n=13)	Пв (n=14)	
сАТ, мм рт.ст.	145,0 [140,0; 150,0]	140,0 [140,0; 147,5]	150,0 [145,0; 156,3]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} > 0,05$ $p_{b-v} = 0,02$
дАТ, мм рт.ст.	70,0 [65,0; 80,0]	85,0 [77,5; 90,0]	87,5 [78,7; 90,0]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} > 0,05$ $p_{b-v} = 0,02$
ПАТ, мм рт.ст.	75,0 [60,0; 85,0]	50,0 [50,0; 70,0]	67,5 [58,7; 75]	$p_{a-b} = 0,03$ $p_{a-v} > 0,05$ $p_{b-v} > 0,05$
ЧСС, хв ⁻¹	75,0 [68,0; 77,0]	77,0 [75,0; 81,0]	75,0 [72,5; 78,5]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} > 0,05$ $p_{b-v} > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	24,9 [24,1; 25,6]	24,8 [23,9; 25,6]	29,7 [29,3; 30,4]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-v} < 0,001$ $p_{b-v} < 0,001$
Тест 6-хвилинної ходьби, м	390,0 [377,0; 398,0]	358,0 [340,0; 370,0]	378,0 [360,5; 385,0]	$p_{a-b} = 0,006$ $p_{a-v} > 0,05$ $p_{b-v} = 0,008$

За результатами тесту 6-хвилинної ходьби подібні дистанції проходили хворі в підгрупах Па та Пв ($p > 0,05$), які були достовірно довшими ніж у

підгрупі Пб ($p < 0,01$), відстань в усіх підгрупах відповідала помірній ХСН, ПФК (табл. 3.12).

Таким чином, хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF серця, які померли протягом 12 місяців спостереження, відрізнялися від підгрупи пацієнтів зі зниженням систолічної функції і підгрупи хворих з прогресуванням ступеня діастолічної дисфункції в 1,9 рази і в 1,5 рази більшою частотою обтяженої спадковості за ІХС, відповідно, в 1,4 рази і в 2,2 рази більшою тривалістю анамнезу за ІХС і ЦД 2-го типу, відповідно, в 2,8 рази і в 6 разів більшою частотою наявності патологічного зубця Q і аневризми серця, відповідно, більшою в 3,7 рази частотою виникнення епізодів мерехтіння передсердь у порівнянні з групою пацієнтів зі зниженням систолічної функції (у групі хворих з прогресуванням ступеня діастолічної дисфункції таких змін не спостерігалось).

3.2.2 Особливості змін показників ліпідного та вуглеводного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. У всіх хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з несприятливим перебігом ХСН були ознаки дісліпідемії, про це свідчило значне підвищення вмісту ЗХС, ХС ЛПВЩ та ТГ: ЗХС – 6,8 [6,5; 7,2] ммоль / л, ТГ – 1,9 [1,7; 2,1] ммоль / л, ХС ЛПВЩ – 1,10 [1,06; 1,11] ммоль / л, ХС ЛПНЩ – 4,1 [3,8; 4,4] ммоль / л, КА – 5,1 [4,9; 5,7], але при найбільш ретельному аналізі цих показників у підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН були визначені певні відмінності (табл. 3.13).

Найбільш виражені зміни ліпідного обміну відзначалися у пацієнтів підгрупи Па: рівень ЗХС був достовірно вищим у порівнянні з підгрупами Пб ($p = 0,01$) і Пв ($p = 0,01$), вміст ХС ЛПНЩ також був достовірно вищим у порівнянні з підгрупами Пб ($p = 0,01$) і Пв ($p = 0,01$); КА також був достовірно вищим у підгрупі хворих, що померли, у порівнянні з підгрупами Пб ($p = 0,01$) і Пв ($p = 0,02$). Рівні ТГ хоча і були високими в усіх підгрупах, проте як і рівні

ХС ЛПВЩ в підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН, Ме [Q₁; Q₃]

Показники, одиниці виміру	Підгрупи			p
	Іа (n=7)	Іб (n=13)	Ів (n=14)	
ЗХС, ммоль/л	7,1 [6,8;7,5]	6,6 [6,4;6,8]	5,9 [5,1;6,9]	$p_{a-b}=0,01$ $p_{a-в}=0,01$ $p_{б-в}>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,5;2,0]	2,0 [1,8; 2,1]	2,1 [1,7;2,3]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-в}>0,05$ $p_{б-в}>0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,10 [1,06;1,11]	1,10 [1,06;1,13]	1,10 [1,06;1,11]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-в}>0,05$ $p_{б-в}>0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,1 [4,9;5,6]	4,6 [4,5;4,7]	4,1 [3,1;4,8]	$p_{a-b}=0,01$ $p_{a-в}=0,01$ $p_{б-в}>0,05$
КА, у. о.	5,7 [5,2;5,8]	5,1 [4,9;5,2]	4,6 [3,6;5,3]	$p_{a-b}=0,01$ $p_{a-в}=0,02$ $p_{б-в}>0,05$

У загальній групі хворих із несприятливим перебігом рівень глюкози крові становив 6,4 [5,9; 6,9] ммоль / л, постпрандіальний рівень глюкози - 8,9 [8,4; 9,2] ммоль / л, HbA1c - 7,4 [7,0; 7,6] %, вміст інсуліну - 29,3 [26,8; 33,3] мкОд / мл, показник індексу НОМА - 8,2 [7,3; 9,4] у.о., але відмічались відмінності при різних варіантах несприятливого перебігу (табл. 3.14).

Слід зазначити, що у хворих всіх підгруп медіана HbA1c не перевищувала 7,8 %, та за величиною HbA1c досліджувані підгрупи не відрізнялись ($p > 0,05$) (табл. 3.14). При розподілі пацієнтів за рівнем HbA1c достовірних відмінностей його рівня від характеру несприятливих подій не відмічалось. Проте більша кількість хворих, у яких величина HbA1c перевищував 7,8%, була у підгрупі

пацієнтів, що померли (28,6%) та у підгрупі Пв - 7,2%. У решти хворих HbA1 не перевищував 7,8%.

Таким чином, хворі на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та ХСН, які померли протягом 12 місяців спостереження, відрізнялися від пацієнтів з кращим прогнозом достовірно більш високими вихідними рівнями в крові ЗХС і ХС ЛПНЩ, підвищенням рівня постпрандіальної глікемії та тенденціями до зниження глікемії натщесерце та індексу НОМА.

Таблиця 3.14

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу, ХСН, Me [Q₁; Q₃]

Показники, одиниці виміру	Підгрупи			р
	Па (n=7)	Пб (n=13)	Пв (n=14)	
HbA1c, %	7,5 [7,3;7,9]	7,3 [6,8;7,5]	7,4 [6,8;7,7]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-b} > 0,05$ $p_{b-b} > 0,05$
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,1 [5,8;6,4]	7,0 [6,3;7,4]	6,2 [5,8;6,6]	$p_{a-b} = 0,014$ $p_{a-b} > 0,05$ $p_{b-b} = 0,007$
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	9,2 [8,9;9,5]	9,0 [8,6;9,3]	8,5 [7,6;9,0]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-b} = 0,015$ $p_{b-b} = 0,041$
Інсулін крові, мкОд/мл	29,9 [21,5;35,3]	27,7 [25,0;32,1]	30,6 [28,5;33,8]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-b} > 0,05$ $p_{b-b} = 0,033$
Індекс НОМА, у. о.	6,9 [5,8;9,3]	8,2 [7,1;10,0]	8,3 [8,0;9,3]	$p_{a-b} > 0,05$ $p_{a-b} > 0,05$ $p_{b-b} > 0,05$

При зіставленні параметрів вуглеводного обміну у хворих з різними варіантами несприятливого перебігу звертав на себе увагу вірогідно більш високий рівень глюкози натщесерце у пацієнтів підгрупи Пб у порівнянні з підгрупами Па ($p = 0,014$) і Пв ($p = 0,007$). Постпрандіальний рівень глюкози був достовірно нижчим у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,014$) і Пб ($p = 0,04$), проте за цим показником пацієнти підгруп Па та Пб між собою не відрізнялись ($p > 0,05$) (табл. 3.14).

Достовірно вищий рівень інсуліну визначався у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгрупи Пб ($p = 0,03$) (табл. 3.14). За рівнем індексу НОМА пацієнти підгруп Пб і Пв не відрізнялися ($p > 0,05$).

Таким чином, хворі на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та ХСН, які померли протягом 12 місяців спостереження, відрізнялися від пацієнтів з кращим прогнозом достовірно більш високими вихідними рівнями в крові ЗХС і ХС ЛПНЩ, підвищенням рівня постпрандіальної глікемії та тенденціями до зниження глікемії натщесерце та індексу НОМА.

3.2.3 Особливості змін структурно-функціонального стану серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Хоча у всіх хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу при несприятливому перебігу ХСН LALD в середньому дорівнював 37,2 [36,0; 38,2] мм, LV EDV – 115,5 [107,3; 118,9] мл, LV ESV – 41,9 [37,9; 45,0] мл, LV EF – 62,8 [60,8; 66,4] %, Dt – 0,25 [0,24; 0,26] с, IVRT – 0,14 [0,13; 0,14] с, E/A – 0,69 [0,64; 0,74] у.о., E / e' – 7,4 [6,6; 7,9] у.о., PA MP – 17,0 [16,0; 18,3] мм рт. ст., EDD – 6,9 [5,5; 9,3] %, при ретельному аналізі показників УЗД серця і судин у підгрупах із різними варіантами несприятливого перебігу відмічено певні відмінності (табл. 3.15).

Слід зазначити достовірно більший LALD у пацієнтів підгрупи Па у порівнянні з пацієнтами підгруп Пб ($p < 0,001$) і Пв ($p = 0,001$), а також достовірно менший LV EDV у порівнянні пацієнтами підгруп Пб ($p = 0,008$) і Пв ($p = 0,018$). Виявлення порушень діастолічної функції LV за допомогою ЕхоКГ є основою ідентифікації діастолічної ХСН у пацієнтів із ХСН та збереженою LV EF, а отже, показане в усіх випадках підозри на останню. Найважливішим параметром внутрішньосерцевої гемодинаміки є LV EF – інтегральний показник систолічної функції серця, що показує, яка частка LV EDV викидається в аорту під час його систоли.

Достовірно нижчий LV ESV відзначався у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,023$) і Пб ($p = 0,002$), LV ESV у пацієнтів підгруп Па і Пб достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). LV EF була

збереженою у всіх підгрупах несприятливого перебігу ХСН, однак найбільш низькою вона була у пацієнтів підгрупи ІІа у порівнянні з пацієнтами підгруп ІІб ($p < 0,001$) і ІІв ($p < 0,001$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники ультразвукового та доплерівського досліджень серця і судин у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН, Ме [Q₁; Q₃]

Показники	Підгрупи			р
	ІІа (n=7)	ІІб (n=13)	ІІв (n=14)	
LALD, мм	39,8 [39,1;40,0]	37,1 [35,3;37,6]	36,9 [35,8;37,6]	$p_{a-b}=0,001$ $p_{a-b}=0,001$ $p_{b-b}>0,05$
LV EDV, мл	106,0 [95,4;112,8]	118,2 [111,2;121,0]	117,2 [107,5;123,8]	$p_{a-b}=0,008$ $p_{a-b}=0,018$ $p_{b-b}>0,05$
LV ESV, мл	44,1 [41,0;47,4]	44,1 [41,4;46,8]	37,9 [35,0;42,3]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-b}=0,023$ $p_{b-b}=0,002$
LV EF, %	58,4 [58,0;59,7]	62,4 [61,5;62,8]	66,5 [65,9;67,6]	$p_{a-b}=0,001$ $p_{a-b}=0,001$ $p_{b-b}=0,001$
Dt, с	0,25 [0,25;0,28]	0,25 [0,23;0,26]	0,26 [0,24;0,26]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-b}>0,05$ $p_{b-b}>0,05$
IVRT, с	0,13 [0,12;0,14]	0,14 [0,13;0,15]	0,14 [0,13;0,14]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-b}>0,05$ $p_{b-b}>0,05$
E / A, у. о.	0,78 [0,74;0,80]	0,76 [0,69;0,79]	0,69 [0,65;0,78]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-b}=0,037$ $p_{b-b}>0,05$
E / e', у. о.	6,7 [6,6;7,4]	8,0 [7,6;8,5]	6,6 [6,3;7,6]	$p_{a-b}=0,006$ $p_{a-b}>0,05$ $p_{b-b}=0,003$
PA MP, мм рт.ст.	16,0 [15,1;17,0]	18,2 [17,8;19,1]	16,6 [15,4;17,2]	$p_{a-b}=0,001$ $p_{a-b}>0,05$ $p_{b-b}=0,001$
EDD, %	4,90 [3,30;6,40]	6,30 [5,35;6,85]	9,45 [8,48;10,42]	$p_{a-b}>0,05$ $p_{a-b}=0,001$ $p_{b-b}=0,001$

Dt і IVRT у досліджуваних групах не відрізнялися ($p > 0,05$). Показник співвідношення E / A був достовірно нижчим у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні із пацієнтами підгрупи Па ($p = 0,037$), достовірних відмінностей цього показника у пацієнтів підгрупи Пб порівняно із пацієнтами підгруп Па і Пв не було ($p > 0,05$). Показник співвідношення E/e' був достовірно вищим у пацієнтів підгрупи Пб у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,006$) та Пв ($p = 0,003$) (табл. 3.15).

Достовірних відмінностей значень показників E/e' і РА МР у пацієнтів підгруп Па і Пв не відзначалося ($p > 0,05$). Не зважаючи на певні достовірні відмінності показників роботи серця в діастолу у групах, порушення діастолічної функції в підгрупах хворих із несприятливим перебігом ХСН також можна класифікувати як «порушення розслаблення» (табл. 3.15).

РА МР не перевищував в усіх підгрупах 20,0 мм рт.ст., проте достовірно вищим він був у пацієнтів підгрупи Пб у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пв ($p = 0,001$).

EDD була достовірно вищою у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пб ($p = 0,001$). Достовірних відмінностей показника EDD у пацієнтів підгрупи Па і підгрупи Пб не відзначалося ($p > 0,05$) (табл. 3.15).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

У пацієнтів, які померли протягом 12-ти місяців спостереження, навіть в умовах збереженої LV EF, вихідна її величина була достовірно меншою, ніж у хворих в підгрупах ІІб і ІІв.

Незважаючи на те, що розміри лівого передсердя не виходили за межі нормальних у всіх пацієнтів, середні розміри лівого передсердя в діастолу були достовірно більшими у померлих пацієнтів. Достовірно меншим у цих пацієнтів був LV EDV, що свідчило про більше ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з найгіршим прогнозом перебігу ХСН при спостереженні протягом року.

У пацієнтів всіх підгруп із несприятливим перебігом ХСН відзначалася ендотеліальна дисфункція, проте у групі померлих вона була більш вираженою, що свідчило про значні процеси судинного ремоделювання.

Результати дослідження продемонстрували, що хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF серця, які померли протягом 12 місяців спостереження, відрізнялися від пацієнтів з іншими варіантами нестабільного перебігу ХСН значеннями ряду вихідних параметрів структурно-функціонального стану серця та судин і характеризувалися достовірно більшою величиною діастолічного розміру лівого передсердя, достовірно меншими величинами LV EF серця і його LV EDV, тенденціями до збільшення ПАТ і зниження ступеня EDD плечових артерій.

Таким чином, хворі ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF серця в умовах різних варіантів нестабільного перебігу ХСН мали певні відмінності у ряді вихідних значень клініко-лабораторних параметрів, при цьому летальний результат асоціювався з перенесеним Q-позитивним ІМ і епізодами мерехтіння передсердь в анамнезі, більшим ступенем атерогенної дисліпідемії, тенденціями до зниження глікемії натщесерце і до підвищення рівня постпрандіальної глікемії, більш вираженими процесами ремоделювання серцево-судинної системи у вигляді достовірно меншої величини LV EF з її

значенням менше 60%, збільшення діастолічного розміру лівого передсердя більше 39 мм і тенденцією до зниження ступеня EDD плечових артерій.

Результати дослідження даного розділу висвітлено у публікаціях здобувача [5, 17-19, 62, 159-160].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТА ДОППЛЕРІВСЬКОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ

4.1 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця та судин при різних варіантах перебігу ХСН

В результаті проведеного дисперсійного аналізу у всіх досліджуваних хворих виявлено достовірний вплив рівня HbA_{1c} на LV EF ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,7$). Виявлено достовірний вплив рівня глюкози натщесерце на E/A ($p = 0,003$; $\chi^2 = 8,87$).

При дослідженні впливу показників ліпідного обміну на показники структурно-функціонального стану серця виявлено вплив рівню ЗХС на LV EF ($p = 0,008$; $\chi^2 = 7,03$), рівню ТГ на Dt ($p = 0,02$; $\chi^2 = 5,42$). Також було виявлено асоційованість EDD із співвідношенням E/e' ($p = 0,024$; $\chi^2 = 5,10$).

4.1.1 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця і судин при стабільному перебігу ХСН. У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF відбувалось достовірне збільшення дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою, виразна позитивна динаміка показників метаболічного профілю, що свідчило про поліпшення у них функціонального стану серця, ліпідного і вуглеводного обмінів, та підвищення толерантності до фізичного навантаження (табл.4.1).

Динаміка клінічних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі сприятливим перебігом ХСН (група І) після 12 місяців лікування (n = 66) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
сАТ, мм рт.ст.	135,0 [130,0; 145,0]	130,0 [130,0; 135,0]	0,001
дАТ, мм рт.ст.	82,5 [80,0; 90,0]	80,0 [75,0; 80,0]	0,001
ПАТ, мм рт.ст.	50,0 [45,0; 60,0]	50,0 [50,0; 55,0]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	26,9 [26,1; 27,9]	26,4 [25,3; 27,5]	0,001
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	366,5 [338,7; 389,0]	377,0 [354,0; 400,0]	0,001

У групі хворих із стабільним перебігом ХСН виявлено вплив рівня глюкози натщесерце на Dt ($p = 0,024$; $\chi^2 = 5,10$) та на співвідношення Е / е' ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,62$). Виявлено асоційованість EDD із співвідношенням Е / е' ($p = 0,007$) ($\chi^2 = 7,17$).

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF мали місце достовірне зниження в крові рівня NT-proBNP, виразна позитивна динаміка показників метаболічного профілю, що свідчило про поліпшення у них функціонального стану серця, ліпідного і вуглеводного обмінів, функціонального стану ендотелію та підвищення толерантності до фізичного навантаження (табл.4.2).

Не було динаміки рівню глюкози крові натщесерце, проте достовірно знижувався рівень HbA_{1c} та постпрандіальний рівень глюкози ($p < 0,001$). Також відзначалось достовірне зниження рівню інсуліну та індексу НОМА ($p < 0,001$). При аналізі динаміки показників ліпідного обміну звертає на себе увагу достовірне зниження рівнів всіх досліджуваних показників ($p < 0,001$) за виключенням ХС ЛПВЩ, який лишився без змін ($p > 0,05$).

Також відбувалось достовірне зниження рівня NT-proBNP ($p < 0,001$) (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка лабораторних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі сприятливим перебігом ХСН (група І) після 12 місяців лікування (n = 66) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
НbAc1, %	7,0 [6,6; 7,2]	6,7 [6,5; 6,9]	0,001
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,1 [5,8; 6,3]	6,0 [5,8; 6,1]	>0,05
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	8,4 [7,8; 8,8]	7,95 [7,4; 8,3]	0,001
Індекс НОМА, у. о.	4,9 [4,04; 6,35]	4,59 [4,10; 5,56]	0,001
Інсулін крові, мкОд/мл	19,2 [15,3; 22,6]	17,5 [15,9; 20,7]	0,001
ЗХС, ммоль/л	233,5 [224,5; 245,3]	225,5 [212,5; 233]	0,001
ТГ, ммоль/л	167,5 [156; 183,3]	167,0 [155,0; 176,0]	0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	42,0 [41,0; 43,0]	42,0 [41,0; 43,2]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	159,0 [148,6; 171,5]	149,1 [138,3; 159,0]	0,001
КА, у.о.	4,6 [4,3; 4,8]	4,3 [4,1; 4,6]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	190,0 [161,5; 225,3]	156,5 [138,8; 176,0]	0,001

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF і всіх досліджуваних параметрів його діастолічного наповнення мало місце достовірне збільшення ступеня EDD плечових артерій ($p = 0,029$). Достовірно зменшувався LALD та LV EDV та міокарда ($p < 0,001$). Відбувалось достовірне підвищення LV EF, причому вона ставала достовірно більшою у $62,3 \pm 5,9\%$ пацієнтів, у $6,1 \pm 2,9\%$ лишалась незмінною, у решти - знижувалась, в межах $50,0 \pm 6,1\%$. У всіх хворих достовірно збільшувався Dt ($p < 0,001$) (табл.4.3).

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

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
LALD, мм	35,5 [34,8; 36,6]	35,1 [34,1; 36,2]	0,001
LV EDV, мл	113,9 [106,4; 123,8]	112,8 [107,3; 118,2]	0,001
LV ESV, мл	37,6 [35,0; 44,1]	38,2 [35,0; 41,3]	0,001
LV EF, %	66,3 [64,4; 67,6]	66,98 [65,0; 68,3]	0,002
ММ, г	292,9 [202,7; 317,0]	287,5 [207,3; 313,1]	0,029
ІММ, г/м ²	143,3 [100,2; 154,4]	140,3 [102,4; 155,5]	>0,05
РА МР, мм рт.ст.	16,1 [14,4; 17,7]	15,4 [14,7; 16,8]	0,018
Е/А, у. о	0,75 [0,72; 0,78]	0,90 [0,85; 0,94]	0,001
Dt, с	0,23[0,22; 0,25]	0,20 [0,21; 0,22]	0,001
IVRT, с	0,13 [0,12; 0,14]	0,12 [0,11; 0,12]	0,001
Е/е', у. о.	7,3 [6,94; 7,7]	6,8 [6,3; 7,2]	0,001
EDD, %	9,0 [8,5; 9,6]	9,0 [8,7; 9,75]	0,029

4.1.2 Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця та судин при різних варіантах несприятливого перебігу ХСН. У групі хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівня HbA_{1c} на LV EF (p = 0,049; χ^2 = 3,86) та на співвідношення Е / е' (p = 0,032; χ^2 = 4,62). Виявлено вплив EDD на LV EF (p = 0,009) (χ^2 = 6,865) та асоційованість із співвідношенням Е / е' (p = 0,038; χ^2 = 4,32).

При дослідженні впливу показників ліпідного обміну у хворих із несприятливим перебігом на показники структурно-функціонального стану

серця виявлена асоціація рівню ЗХС із РА МР ($p = 0,050$) ($\chi^2 = 3,84$) та із показником співвідношення E/e' ($p = 0,011$; $\chi^2 = 6,50$) та рівню ТГ із Dt ($p = 0,049$; $\chi^2 = 4,18$).

Пацієнти підгрупи ІІб, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірним зниженням медіани дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 4,1%) ($p < 0,05$), що свідчило про закономірне погіршення переносимості фізичних навантажень на тлі зниження скорочувальної здатності міокарда (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка клінічних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі зниженням LV EF після 12 місяців лікування (підгрупа ІІб) (n = 13) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
сАТ, мм рт.ст.	140,0 [140,0; 147,5]	135,0 [130,0; 135,0]	0.004
дАТ, мм рт.ст.	85,0 [77,5; 90,0]	75,0 [70,0; 75,0]	0,001
ПАТ, мм рт.ст.	50,0 [50,0; 70,0]	60,0 [60,0; 65,0]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	24,8 [23,9; 25,6]	24,3 [23,39; 24,6]	0,002
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	358,0 [340,0; 370,0]	340,0 [334,0; 348,0]	0,030

При аналізі впливу початкових показників ліпідного та вуглеводного обмінів на показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів підгрупи зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження було виявлено вплив рівню HbA_{1c} на співвідношення E/e' ($p = 0,028$; $\chi^2 = 4,82$).

Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани показників ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зрушень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14% ($p > 0,05$) (табл.4.5).

Динаміка лабораторних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі зниженням LV EF після 12 місяців лікування (підгрупа Пб) (n = 13) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
HbA _{1c} , %	7,3 [6,8; 7,5]	6,8 [6,5; 7,0]	0,005
Інсулін крові, мкОд/мл	27,7 [25,0; 32,1]	24,4 [22,8; 26,6]	0,002
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	7,0 [6,3; 7,4]	6,6 [6,3; 6,8]	0,022
Індекс НОМА, у. о.	8,2 [7,1; 10,0]	6,93 [6,5; 8,0]	0,003
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	9,0 [8,55; 9,25]	8,5 [8,3; 8,95]	0,006
ЗХС, ммоль/л	273,0 [261,5; 289,5]	265,0 [256,0; 286,5]	0,05
ТГ, ммоль/л	156,0 [136,5; 173,5]	154,0 [137,0; 163,5]	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	42,0 [41,0; 43,0]	42,0 [40,5; 43,0]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	197,2 [189,2; 218,4]	193,0 [182,0; 215,7]	>0,05
КА, у. о.	5,7 [5,2; 5,9]	5,2 [5,1; 5,9]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	234,0 [195,0; 312,5]	208,0 [200,5; 276,0]	>0,05

Пацієнти підгрупи Пб, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірним зниженням медіан LV EF (на 21,5%). Зниження систолічної функції серця асоціювалося з тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням LV EDV ($p < 0,001$). Медіани показників діастолічної функції LV мали незначно виражену, але достовірну, негативну динаміку. Одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани EDD плечових артерій (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу зі зниженням LV EF після 12 місяців лікування (підгрупа Пб) (n = 13) Me[Q1;Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
LALD, мм	37,1 [35,3; 37,6]	37,4 [35,3; 37,8]	>0,05
LV EDV, мл	118,2 [111,2; 121,0]	110,2 [105,4; 112,3]	0,004
LV ESV, мл	44,1 [41,4; 46,8]	56,3 [54,3; 57,9]	0,001
LV EF, %	62,4 [61,5; 62,8]	48,9 [48,1; 49,4]	0,001
ММ, г	258,0 [228,3; 274,4]	242,5 [221,6; 251,6]	0,002
ІММ, г/м ²	130,8 [116,2; 148,4]	124,2 [114,1; 138,4]	0,006
РА МР, мм рт.ст.	18,2 [17,8; 19,1]	19,0 [18,4; 19,5]	0,001
Е / А, у. о	0,86 [0,69; 0,78]	0,67 [0,63; 0,72]	0,001
Dt, с	0,25 [0,23; 0,26]	0,26 [0,25; 0,28]	0,005
IVRT, с	0,14 [0,13; 0,15]	0,15 [0,14; 0,16]	0,014
Е / е', у. о.	7,99 [7,6; 8,5]	8,18 [7,6; 8,6]	0,033
EDD, %	6,3 [5,4; 6,9]	6,1 [5,3; 6,8]	>0,05

У групі пацієнтів з погіршенням діастолічної функції LV серця перш за все звертали на себе увагу достовірна негативна динаміка медіан усіх досліджуваних параметрів діастолічного наповнення LV і недостовірні позитивні зрушення параметрів вуглеводного обміну. Медіана EDD плечових артерій мала тенденцію до зростання (табл.4.7 - 4.9).

При дослідженні впливів початкових показників у хворих із несприятливим перебігом у підгрупі хворих з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження виявлено вплив HbA_{1c} на IVRT (p = 0,039; $\chi^2 = 4,24$).

Таблиця 4.7

Динаміка клінічних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у підгрупі з порушенням стану діастолічної функції серця (підгрупа ІІв) після 12 місяців лікування (n = 14) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
сАТ, мм рт.ст.	150,0 [145,0; 156,2]	140,0 [138,8; 141,2]	0,001
дАТ, мм рт.ст.	87,5 [78,7; 90,0]	80,0 [73,7; 80,0]	0,002
ПАТ, мм рт.ст.	67,5 [58,7; 75,0]	62,5 [55,0; 66,3]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	29,7 [29,3; 30,4]	29,7 [29,4; 30,3]	>0,05
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	378,0 [360,5; 385,0]	377,5 [354,0; 383,0]	>0,05

Таблиця 4.8

Динаміка лабораторних показників у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у підгрупі з порушенням стану діастолічної функції серця (підгрупа ІІв) після 12 місяців лікування (n=14) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	P
1	2	3	4
HbA _{1c} , %	7,4 [6,8; 7,7]	7,2 [6,9; 7,3]	>0,05
Інсулін крові, мкОд/мл	30,6 [28,5; 33,8]	30,4 [29,4; 33,5]	>0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	6,2 [5,8; 6,]	6,3 [5,98; 6,5]	>0,05
Індекс НОМА, у. о.	8,3 [7,97; 9,3]	6,9 [6,5; 7,97]	>0,05
Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л	9,0 [8,6; 9,3]	8,5 [8,1; 9,3]	0,01
ЗХС, ммоль/л	252,5 [248,5; 264,8]	251,5 [240,8; 261,5]	>0,05
ТГ, ммоль/л	173,0 [156,0; 182,0]	164,0 [154,8; 181,8]	>0,05

1	2	3	4
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	42,0 [41,0; 44,0]	42,0 [41,8; 44,0]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	177,4 [172,8; 183,5]	177,0 [164,8; 184,2]	>0,05
КА, у.о.	5,05 [4,9; 5,15]	5,0 [4,7; 5,2]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	308,5 [210,0; 351,2]	289,5 [256,3; 311,0]	>0,05

Таблиця 4.9

Динаміка показників ультразвукового та доплерівського досліджень серця та судин у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у підгрупі з порушенням стану діастолічної функції серця (підгрупа Ів) після 12 місяців лікування (n=14) Me[Q1; Q3]

Показник, одиниці виміру	При надходженні до дослідження	Через 12 місяців	p
LV EDV, мл	117,2 [107,5; 123,8]	116,9 [107,5; 118,2]	>0,05
LV ESV, мл	37,9 [35,0; 42,3]	39,1 [35,0; 41,0]	>0,05
LV EF, %	66,5 [65,9; 67,6]	66,5 [64,1; 67,9]	>0,05
ММ, г	306,3 [277,5; 325,1]	303,1 [285,7; 319,3]	>0,05
ІММ, г/м ²	146,3 [136,1; 158,7]	144,3 [136,3; 156,6]	>0,05
РА МР, мм рт.ст.	16,6 [15,4; 17,2]	18,4 [17,3; 19,1]	0,001
Е/А, у. о.	0,69 [0,66; 0,79]	0,58 [0,55; 0,65]	0,001
Dt, с	0,26 [0,24; 0,27]	0,28 [0,26; 0,29]	0,001
IVRT, с	0,14 [0,13; 0,14]	0,16 [0,15; 0,17]	0,001
Е / е', у. о.	6,63 [6,32; 7,61]	7,16 [6,76; 7,98]	0,001
ЕDD, %	9,5 [8,5; 10,4]	9,6 [8,8; 10,5]	>0,05

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

4.2 Прогнозування несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року спостереження.

4.2.1 Прогнозування несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року спостереження. Для визначення предикторів математичної моделі було використано метод бінарної логістичної регресії, проаналізовано 62 показника. За допомогою методу бінарної логістичної регресії досліджується залежність дихотомічної змінної від незалежних змінних, що мають будь-який вид шкали.

Так, відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 3 найбільш значущих показника для визначення перебігу ХСН:

X_1 – пульсовий артеріальний тиск;

X_2 – ендотелійзалежна вазодилатація;

X_3 – індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Отримані предиктори можуть використовуватися в якості прогностичних факторів для оцінки ймовірності розвитку несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу за такою формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0.180 \cdot X_1 - 1.494 \cdot X_2 + 3.371 \cdot X_3 - 21.016)}} \quad (4.1)$$

Значення $\hat{P}$ лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу ХСН, якщо значення $\hat{P}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта сприятливий перебіг захворювання.

Далі проводилась перевірка значущості підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда. Оцінку надійності отриманого рівняння проводили за критерієм R^2 Нейджелкерка (табл. 4.10).

На рис. 4.1. символами «1» і «2» позначені градації передбаченої залежною змінною: «1» - прогнозується сприятливий перебіг СН; «2» - можливий несприятливий перебіг СН. Кожен стовпчик на діаграмі відповідає певній передбаченій ймовірності, а його висота - кількості спостережень для яких передбачена ця можливість.



Чисельний результат бінарної класифікації об'єктів, який дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів, наведено в таблиці 4.11.

Результати класифікації груп за даними отриманої моделі

Групи спостереження	Спрогнозовані результати		% вірно передбачених станів
	Група I	Група II	
Група I	65	1	98,5
Група II	3	31	91,2

Оцінка адекватності моделі проводилася з використанням критерію згоди Хосмера-Лемешова (табл. 4.12), в якому значення Р тим вище, чим менша відмінність між частотою, яка спостерігається та передбаченими результатами на підставі даних, що розраховані за регресійною моделлю.

Для оцінки ефективності моделі використовувався ROC-аналіз. Отримана ROC-крива (рис. 4.2) показує залежність частки вірно класифікованих позитивних результатів (чутливість) від частки невірно класифікованих негативних наслідків (одиниця мінус специфічність).

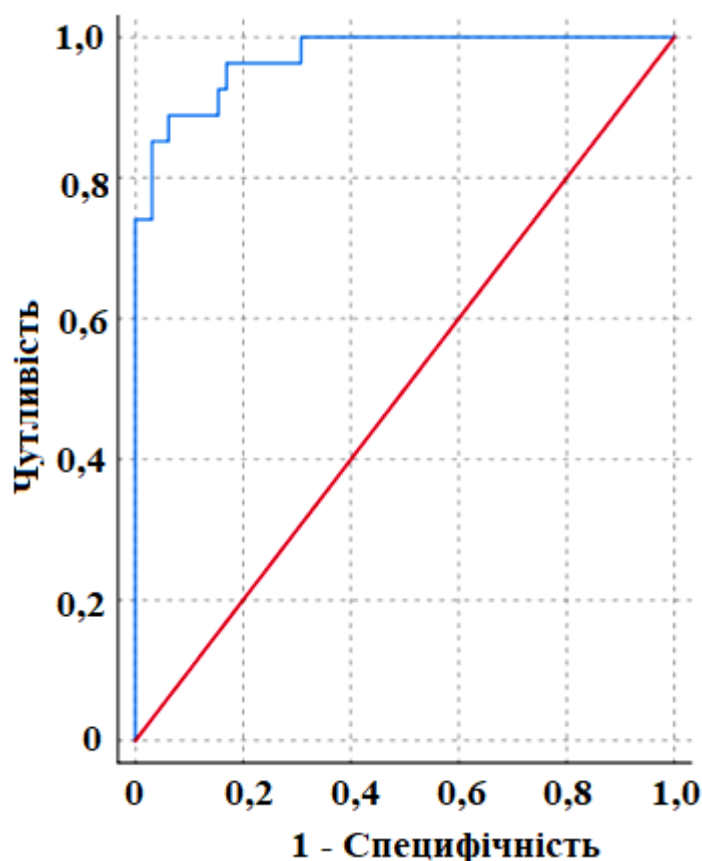


Рис. 4.2. ROC-крива для навчальної вибірки

Результати перевірки за критерієм згоди Хосмера-Лемешова

Модель	χ^2	p
1	1,960	0,998

Значення площі під ROC-кривої склало 0,971 (0,940, 1,000), що говорить про відмінну якість отриманої моделі.

Аналіз результатів перевірки підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда показав, що всі змінні значущі ($p < 0,05$) і підібрані коректно, а само рівняння надійно і коректно визначає стан у 96,0 % випадків.

З таблиці 4.11 можна зробити висновок про те, що із загальної кількості спостережень групи I правильно класифіковані 65 випадків з 66. Із загальної кількості спостережень групи II із використанням отриманої моделі були правильно класифіковані 31 спостереження з 34. Таким чином, загальна процентна частка вірно класифікованих станів склала 96,0%, а досягнутий рівень значущості тесту згоди Хосмер-Лемешова (табл. 4.12) свідчить про адекватність створеної моделі реальним даним.

4.2.2 Прогнозування варіантів несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року спостереження. Для можливості прогнозування варіантів несприятливого перебігу ХСН, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, наступним кроком було визначення діагностичних коефіцієнтів (ДК) на кожному інтервалі зміни показників за формулою:

$$\text{ДК} = 10 \lg (P_A/P_B), \quad (4.2)$$

де

P_A — частота потрапляння спостережень в даний діапазон взятої ознаки при стані A (зі зниженням LV EF);

P_B — частота потрапляння спостережень в даний діапазон взятої ознаки при стані B (порушенням стану діастолічної функції).

Чим більше значення ДК за абсолютним значенням, тим воно більш інформативне за умови достовірності відмінностей між досліджуваними групами. Значення діагностичних коефіцієнтів для досліджуваних параметрів наведені в табл. 4.13. Для можливості прогнозування варіантів несприятливого перебігу ХСН, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу було визначено ДК.

Робота алгоритму класифікації відбувається наступним чином. Для кожного пацієнта визначаємо ДК (бали) за всіма показниками, що входять в модель в залежності від їх потрапляння в відповідний діапазон, і підсумовуємо.

Таблиця 4.13

Значення діагностичних коефіцієнтів та присвоєні їм бали

№ п/п	Ознака	Бали
1	ХС ЛПНЩ $\geq 187,6$ ммоль/л	0,38
2	ХС ЛПНЩ $< 187,6$ ммоль/л	-4,77
3	SV $\geq 73,78$ мл	0,97
4	SV $< 73,78$ мл	-0,97
5	E/e' $\geq 7,5$ у. о.	-5,23
6	E/e' $< 7,5$ у. о.	3,98
7	LV ESV $\geq 41,43$ мл	-5,23
8	LV ESV $< 41,43$ мл	3,98
9	NT-proBNP $\geq 219,0$ пг/мл	1,76
10	NT-proBNP $< 219,0$ пг/мл	-1,55

Сумарний ДК (в балах), характеризує прогноз пацієнта: з порушенням стану діастолічної функції хворі мають позитивне значення ДК (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Стан пацієнта в залежності від значення ДК

Значення ДК	Стан
ДК < 0	прогресування зниження LV EF
ДК > 0	прогресування діастолічної дисфункції

Розглядаючи обчислене значення ДК як самостійний інтегральний коефіцієнт можна оцінити його прогностичні можливості (табл.4.15).

Таблиця 4.15

Площа під кривою

Тестова змінна: ДК

Площа	Стандартна помилка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95% ДІ	
			Нижня межа	Верхня межа
0,850	0,101	0,027	0,553	0,947

Про високу ефективність прогнозу свідчить форма ROC кривої для ДК і площа під кривою (рис.4.3).

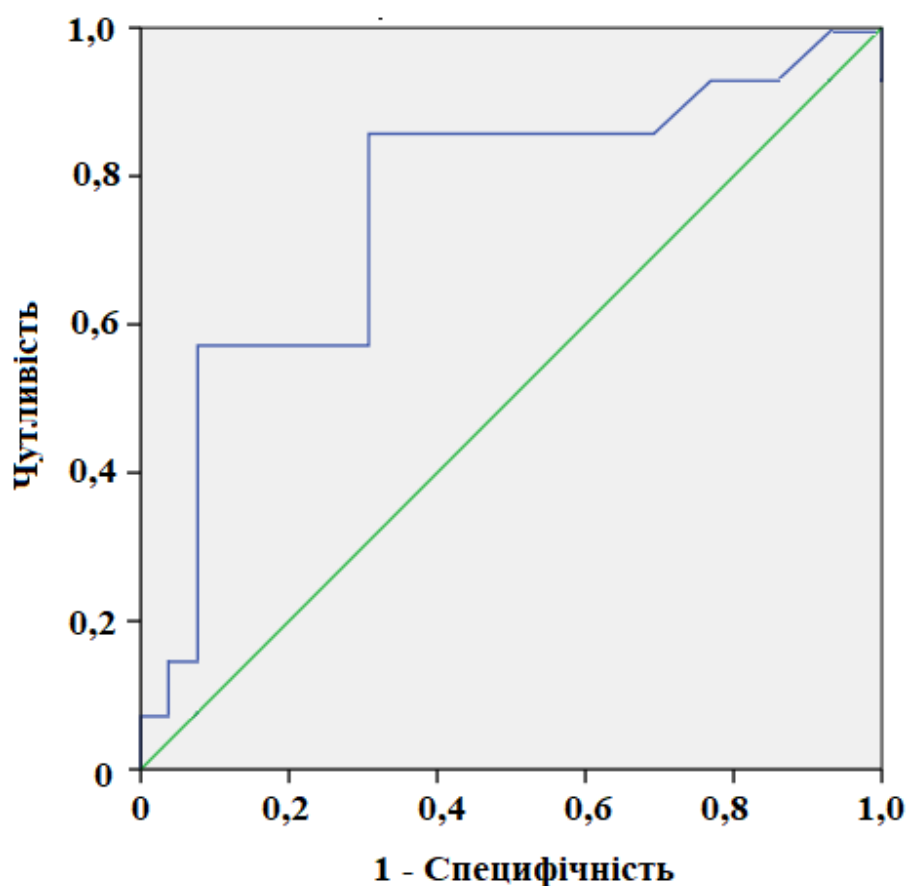


Рисунок 4.3. Чутливість і специфічність ДК в прогнозі через 1 рік

Розроблено алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, який з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН та його варіанти у вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції впродовж року (рис.4.4).

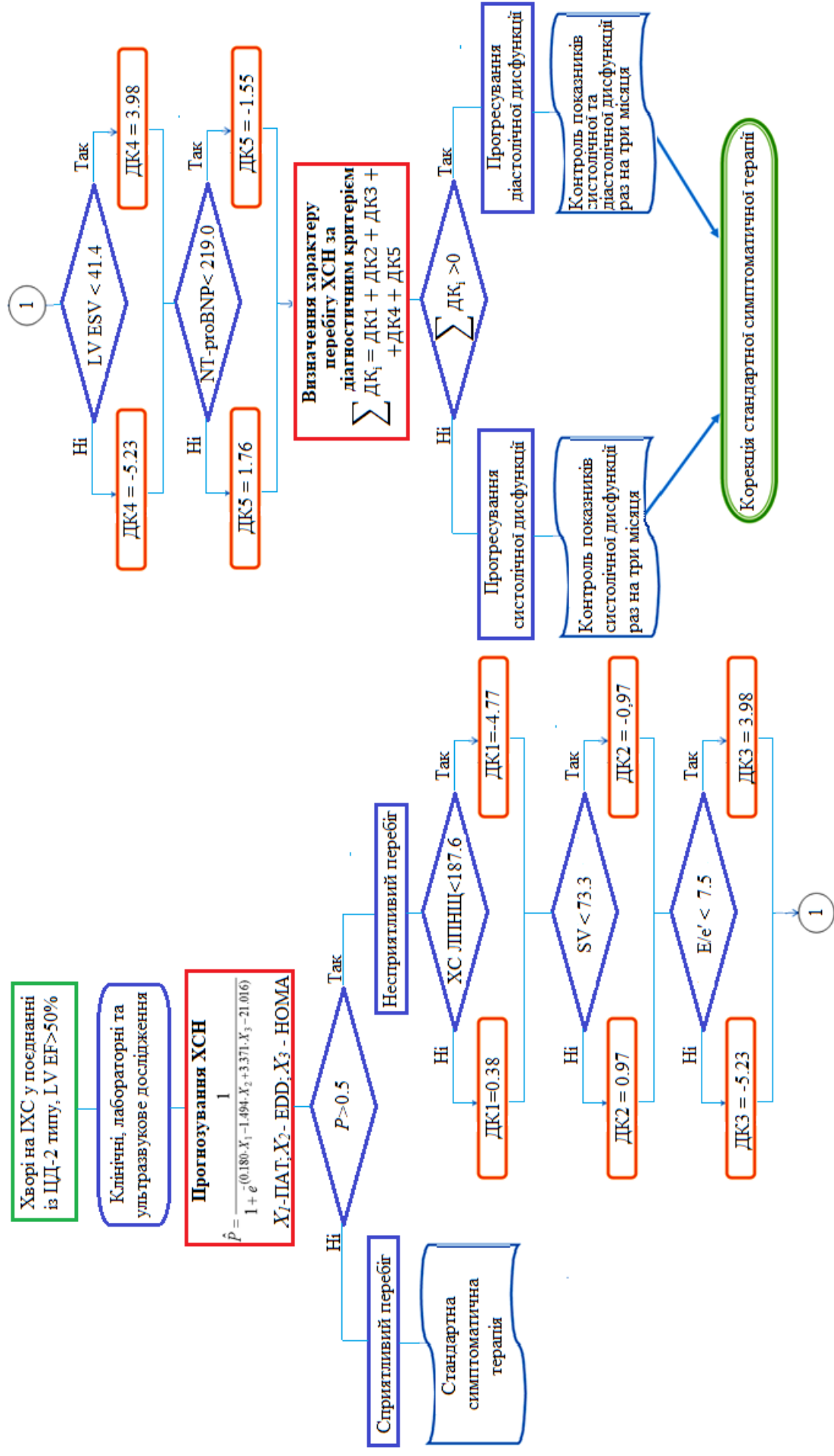


Рисунок 4.4. Алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

Таким чином, несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження систолічної функції LV серця асоціювався з наростанням порушень діастолічного наповнення LV і зниженням толерантності до фізичних навантажень. Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження діастолічної функції LV серця асоціювалося з наростанням ступеня діастолічних розладів і тенденцією до зниження толерантності до фізичних навантажень.

У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та збереженою LV EF на стан систолічної та діастолічної функції LV значний вплив мають глікемія натщесерце та рівень HbA_{1c}, що свідчить про важливу роль супутнього ЦД 2-го типу в ремоделюванні серця у даної категорії хворих.

На підставі ультразвукового дослідження плечових артерій, вимірювання ПАТ, визначення вмісту в крові інсуліну та розрахунку індексу НОМА, можна визначити ймовірність несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Таким чином, на підставі проведених досліджень було розроблено алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, який з високою чутливістю та специфічністю дозволіє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН та його варіанти і вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції впродовж року (рис.4.4).

Результати дослідження розділу висвітлено у публікаціях здобувача [5-6, 15-16, 62, 159].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогодні є перспективним пошук доступних показників для яконайбільш раннього визначення несприятливих ознак прогресування ХСН, які б високою чутливістю та специфічністю визначали пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу ХСН серед хворих на пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, вже на початку встановлення діагнозу.

Проведено комплексне обстеження 100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2-го типу на базі терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова" Харківської міської ради, протягом 2016-2017 років після курсу терапії в стаціонарі.

Відбір пацієнтів проводився за наступними критеріями: чоловіча стать, вік від 50 до 70 років, ІХС із ІМ в анамнезі із супутнім ЦД 2-го типу, ХСН не вище II ФК, $LV\ EF \geq 50\%$, $NT-proBNP \geq 125$ пг/мл.

Критерії виключення: жіноча стать, вік понад 70 років, $NT-proBNP < 125$ пг/мл, ЦД 1-го типу, вторинна АГ, легенева АГ, вроджені та набуті вади серця, стабільна стенокардія вище II ФК з потребою в застосуванні коротких нітратів більше двох разів на тиждень, некоронарогенні захворювання міокарда, хронічне захворювання нирок, $ШКФ < 50$ мл / хв / $1,73\text{м}^2$, супутні захворювання: хронічні обструктивні захворювання легенів, неконтрольована бронхіальна астма, анемія з рівнем гемоглобіну < 90 г/л, післяопераційні стани, доброякісні та злоякісні пухлини, запальні захворювання травної системи, хвороби крові, травматичні ушкодження опорно-рухового апарату, зловживання алкоголем, психічні розлади.

Діагноз ХСН встановлювали згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої

недостатності (2012, 2016), Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (2017).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999) та Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2-го типу" згідно наказу МОЗ від 21 грудня 2012 року № 1118.

Пацієнти отримували стандартну симптоматичну терапію згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування СН та ЦД 2-го типу. Всі хворі отримували: β -блокатор бісопролол - 2,5-5 мг один раз на добу, аспірин - 75 мг один раз на добу, аторвастатин 40-80 мг один раз на добу, метформін 1000 - 2000 мг на добу на тлі застосування препаратів сульфонілсечовини. Інгібітор АПФ раміприл - 5-10 мг один раз на добу (11% хворих), лізіноприл 10-20 мг один раз на добу (27%), периндоприл 2,5 -10 мг один раз на добу (23%), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/5 мг один раз на добу (26%), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/10 мг один раз на добу (13%), амлодипін – 2,5 мг на тлі застосування інгібітора АПФ (7%).

Через 12 місяців наприкінці періоду спостереження в залежності від перебігу ХСН хворі були розподілені на 2 групи: група I (n = 66) – пацієнти зі стабільним перебігом ХСН, а саме із поліпшенням систолічної та діастолічної функцій серця та група II (n = 34), яка в свою чергу, була розподілена на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу ХСН: Іа (n = 7) - пацієнти, які померли протягом року спостереження, Іб (n = 13) - пацієнти зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження, Ів (n = 14) - пацієнти з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

Обстеження проводилось під час включення у дослідження після курсу терапії в стаціонарі та через 12 місяців після призначення симптоматичного лікування та включало збір та аналіз скарг, даних анамнезу хвороби та життя, оцінку родинного анамнезу. Акцентували увагу на кількості перенесених ІМ та їх типах, наявності спадковості у родині за ІХС та ЦД 2-го типу, а також на

тривалість цих захворювань. Паління визначалось, як фактор ризику щодо перебігу захворювання. Фізична активність хворого оцінювалась як задовільна або знижена.

Проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки толерантності до фізичного навантаження та об'єктивізації функціонального статусу хворих із ХСН згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства.

Лабораторні методи дослідження включали визначення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, а саме рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ, розраховували КА, визначали рівні глюкози сироватки крові натще та постпрандіального, рівню інсуліну. Розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Трансторакальна ехокардіографія виконувалася на ультразвуковому апараті Siemens AcUSONSC 2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, США) датчиком від 3,5 до 7 МГц за загальноприйнятою методикою. Оцінювалися найбільш інформативні показники, такі як: LV EDV, LV ESV, LALD, LV EF, SV, Dt, IVRT, E / A, E / e', PA MP. Методика виявлення ДМ виконувалася відповідно до рекомендацій Gorcsan J, et al. (2010). Визначали також ендотеліязалежну вазодилатацію плечових артерій в пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц в доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між спробами за методикою D.S. Celermajer в модифікації О.В. Іванової. Тривалість спостереження становила 12 місяців.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми SPSS 19.0 для Windows. Кількісні змінні описували такими параметрами: медіана (Me), 25-й і 75-й процентилі (Me [Q1; Q3]); якісні ознаки — у вигляді частоти подій (відсоток від нормального числа спостережень). Для визначення відмінностей між незалежними вибірками використовували U-критерій Манна — Уїтні. Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 .

Для визначення предикторів математичної моделі було використано метод бінарної логістичної регресії. За допомогою цього методу досліджувалась залежність дихотомічної змінної від незалежних, які мають будь-який вид шкали, та розраховувалась ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних.

Для оцінки клінічної інформативності та вибору порогових значень показників, що вивчались, проводили ROC-аналіз. Для створення алгоритму визначення варіанту несприятливого перебігу ХСН був використаний метод послідовного статистичного аналізу Вальда.

За віковими категоріями (ВООЗ, 2014) переважали пацієнти середнього ($55,0 \pm 4,8\%$) та похилого ($45,0 \pm 4,9\%$) віку. Медіана віку складала 59,0 років.

Пацієнти страждали на ЦД 2-го типу та ІХС, тривалість якої варіювала від 5 до 14 років, тривалість ЦД 2-го типу – від 5,0 до 11,0 років. В середньому тривалість ІХС та ЦД 2-го типу була однаковою і дорівнювала 6,0 рокам, медіана тривалості ІХС після перенесеного ІМ складала 2 роки.

При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних групах хворих зі стабільним і несприятливим перебігом ХСН встановлено, що за віком пацієнти в групах не відрізнялись ($p > 0,05$), медіана віку складала 59,0 [55,0; 61,0] років, проте достовірно молодшими за віком були пацієнти підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пб ($p = 0,001$). Обтяжену спадковість за ЦД 2-го типу мали 36,4% хворих зі стабільним перебігом і 58,8% хворих з несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,03$). Достовірних відмінностей за частотою обтяженої спадковості за ІХС в групах з різними варіантами перебігу ХСН не відзначалося ($p > 0,05$).

Достовірно більш тривалий анамнез ІХС ($p < 0,014$) та ЦД 2-го типу ($p < 0,001$) відзначалися у пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН. Тривалість ІХС в загальній популяції пацієнтів із несприятливим перебігом варіювала від 5 до 10 років і в середньому склала 7,0 [5,0; 10,0] років, тривалість ЦД 2-го типу - 6,0 [5,0; 9,0] років.

При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних підгрупах хворих з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН був встановлений достовірно більш тривалий анамнез ІХС у хворих підгрупи Іа у порівнянні з пацієнтами підгруп Іб ($p = 0,001$) і Ів ($p = 0,001$). У хворих підгрупи Ів також був достовірно коротший анамнез за ІХС у порівнянні з підгрупою Іб ($p = 0,001$). Аналогічна картина спостерігалася і при порівнянні тривалості анамнезу ЦД 2-го типу, більш тривалий він був у пацієнтів підгрупи Іа в порівнянні з пацієнтами підгруп Іб ($p = 0,007$) і Ів ($p = 0,001$) (рис.5.1).

При аналізі типу перенесеного ІМ виявилася тенденція щодо більшої кількості хворих, що перенесли ІМ і з патологічним зубцем Q – 52,9% та із патологічним зубцем Q та аневризмою серця – 17,7% у групі із несприятливим перебігом ХСН, проте достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$). Переважна кількість хворих із стабільним перебігом ХСН (54,5%) перенесла ІМ без патологічного зубця Q, що достовірно відрізнялось від групи хворих із несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,05$), де таких хворих було лише 29%.

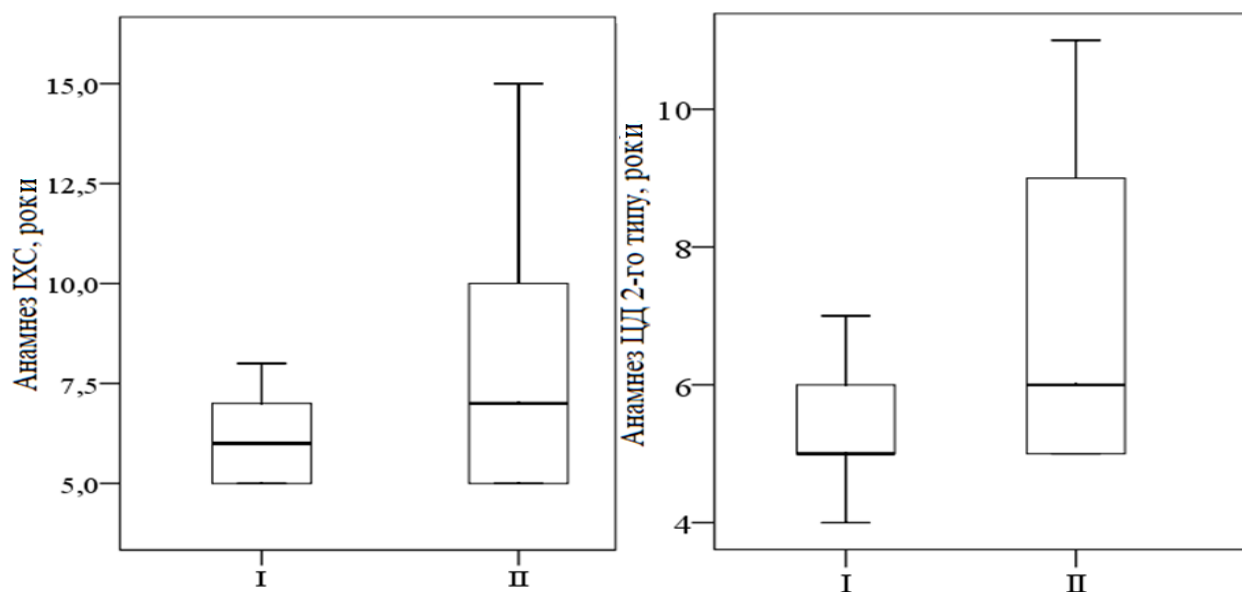


Рис. 5.1. Анамнестичні дані у підгрупах із різними варіантами несприятливого перебігу ХСН

У підгрупах Іа та Іб переважна кількість хворих перенесла ІМ із патологічним зубцем Q, але у підгрупі Іа кількість хворих, що перенесли ІМ з патологічним зубцем Q та аневризмою серця була в 2,8 рази вищою, ніж у

підгрупі ІІб та у 6 разів вищою, ніж у підгрупі ІІв ($p = 0,05$). Переважна кількість хворих (71,4%) підгрупи ІІв перенесла ІМ без патологічного зубця Q (рис.5.2).

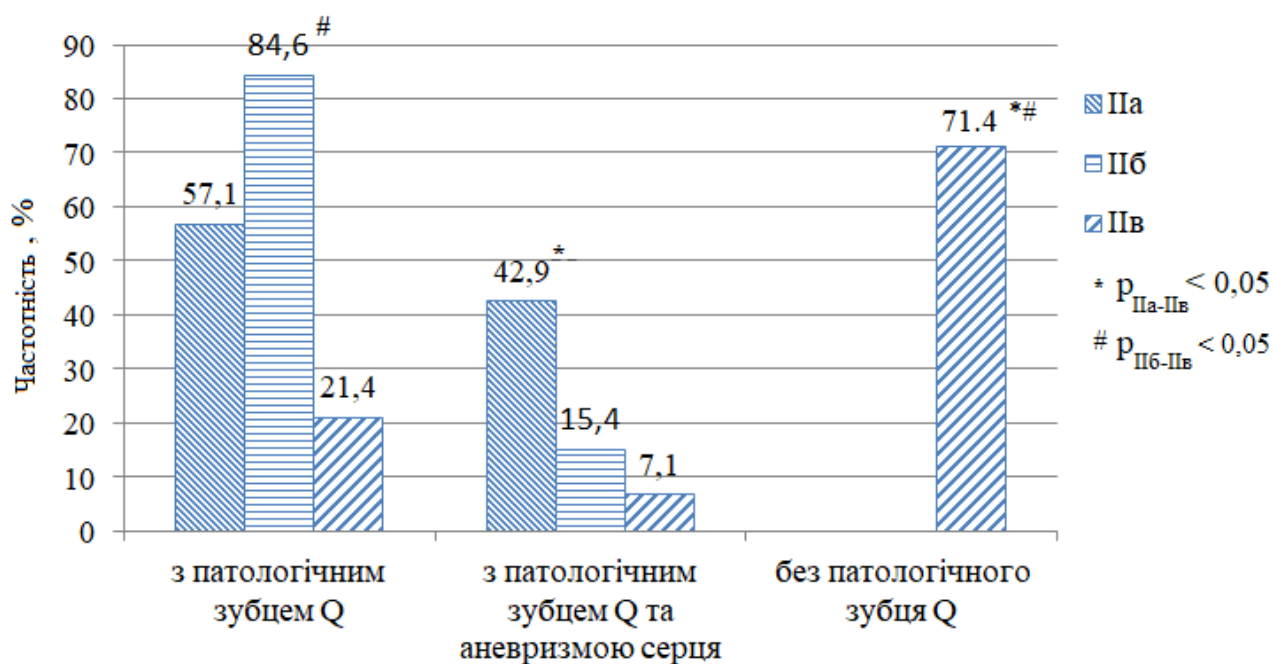


Рис. 5.2. Частотність виникнення різних типів ІМ в анамнезі у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу

При оцінці наявності аритмій та порушення провідності в анамнезі з'ясовано, що епізоди мерехтіння передсердь (17,6%) та шлуночкова політопна екстрасистолія (29,4%) достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів із несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,001$), порушення провідності з однаковою частотою зустрічалось у порівнюваних групах ($p > 0,05$). Одиначні монотопні екстрасистоли реєструвалися у 42,4% пацієнтів із стабільним перебігом ХСН і жодного хворого з таким порушенням ритму не зареєстровано у групі пацієнтів із несприятливим перебігом ХСН ($p < 0,001$). Кількість хворих, у яких не було аритмій, та тих, хто мав порушення провідності у групах не відрізнялась ($p > 0,05$). Епізоди мерехтіння передсердь достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи ІІа – 57,1% у порівнянні із підгрупами ІІб та ІІв ($p < 0,05$).

Шлуночкова політопна екстрасистолія достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів підгруп ІІа (42,9%) та ІІб (53,8%) у порівнянні із підгрупою ІІв, де

такі епізоди не виникали ($p < 0,05$). Порушення провідності достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи ІІб ($p < 0,05$). Жодного випадку одиночних монотопних екстрасистол у підгрупах із несприятливим перебігом не було (рис.5.3).

У переважної кількості хворих обох груп рівень толерантності до фізичного навантаження був зниженим та досить високим був рівень частоти паління з тенденцією більшої кількості у групи хворих із несприятливими перебігом, проте, за рівнем фізичної активності, частотою паління групи не відрізнялися ($p > 0,05$), також не було різниці цих показників і у підгрупах несприятливого перебігу ХСН ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що надлишкова маса тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) відмічалася у пацієнтів обох груп, навіть була тенденція до більш високого ІМТ у хворих із стабільним перебігом ХСН, проте за ІМТ хворі у групах не відрізнялись ($p > 0,05$). Достовірно вищий ІМТ був у пацієнтів підгрупи ІІв у порівнянні з пацієнтами підгруп ІІа ($p < 0,001$) і ІІб ($p < 0,001$), пацієнти підгрупи ІІа і підгрупи ІІб за ІМТ не відрізнялися ($p > 0,05$).

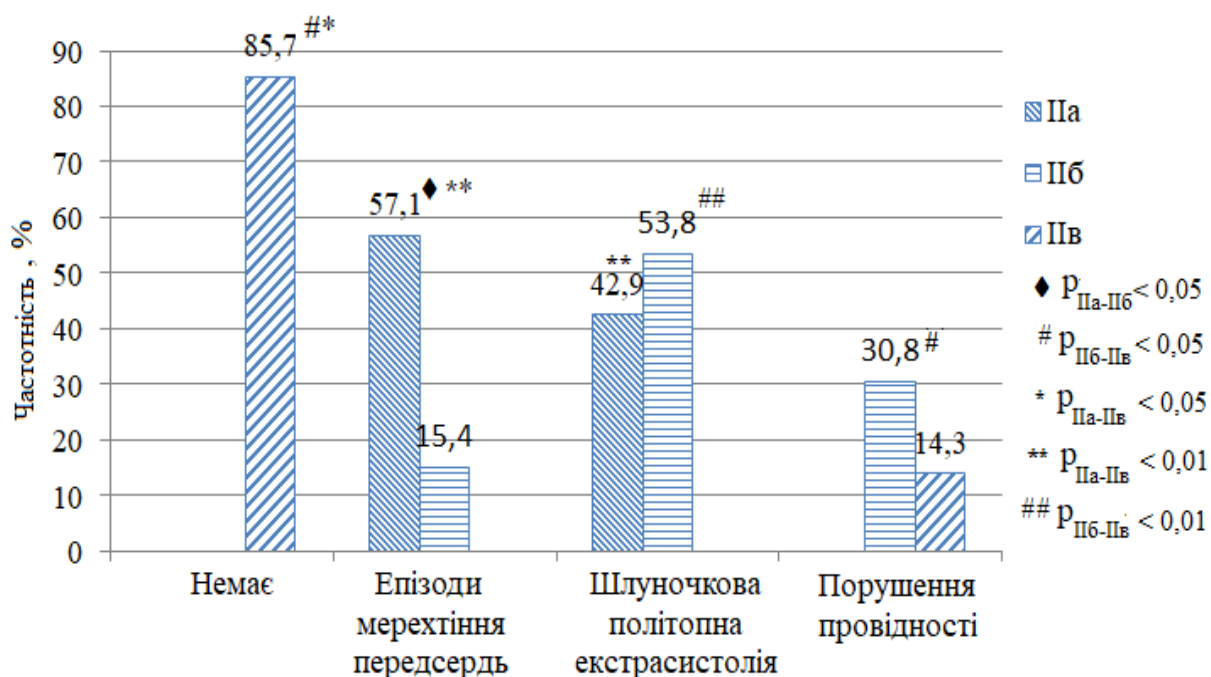


Рис. 5.3. Частотність виникнення різних видів аритмій та порушень провідності в анамнезі у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу

У групі II значення сАТ ($p < 0,001$), ПАТ ($p < 0,001$) та ЧСС ($p < 0,001$) були статистично достовірно вищими, ніж у хворих групи I. За рівнями сАТ хворі підгрупи IIа не відрізнялися від хворих підгруп IIб та IIв ($p > 0,05$), але хворі підгруп IIб та IIв за даними сАТ достовірно відрізнялись, достовірно вищий рівень сАТ був у хворих підгрупи IIв ($p = 0,02$). За рівнем ПАТ достовірно між собою відрізнялись хворі підгруп IIа та IIб ($p = 0,03$), не було достовірних відмінностей між значеннями ПАТ в цих підгрупах та підгрупі IIв ($p > 0,05$). За ЧСС хворі у підгрупах не відрізнялись ($p > 0,05$).

Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби не відрізнялась в обох групах ($p > 0,05$). За результатами тесту 6-хвилинної ходьби дистанції, що проходили хворі в підгрупах IIа та IIв не відрізнялись ($p > 0,05$), та були достовірно довшими ніж у пацієнтів підгрупи IIб ($p < 0,01$, $p < 0,01$, відповідно) та в усіх підгрупах відповідали помірній СН, II ФК.

Основними факторами, що відповідають за прогресування атеросклерозу у пацієнтів із ІХС та ЦД 2-го типу є дисліпідемія та гіперглікемія. Гіперхолестеринемія була діагностована згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемії (2019) в загальній групі пацієнтів, оскільки вміст ЗХС перевищував 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л та ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Порівнюючи значення показників ліпідного спектру в групах із стабільним і несприятливим перебігом, слід зазначити, що у хворих з несприятливим перебігом, було виявлено більш високі значення рівню ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$), індексу атерогенності ($p < 0,001$). Не виявлено різниці між рівнями ТГ та ХС ЛПВЩ ($p > 0,05$).

При більш ретельному аналізі цих показників у підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН були визначені певні відмінності. Найбільш виражені зміни ліпідного обміну відзначалися у пацієнтів підгрупи IIа: рівень ЗХС був достовірно вищим в порівнянні з підгрупами IIб ($p = 0,01$) і IIв ($p = 0,01$), також вміст ХС ЛПНЩ був достовірно вищим у порівнянні з підгрупами IIб ($p = 0,01$) і IIв ($p = 0,01$), КА також був достовірно вищим у підгрупі IIа у порівнянні з підгрупами IIб ($p = 0,01$) і IIв ($p = 0,02$). Рівні ТГ хоча

і були високими в усіх підгрупах, проте як і рівні ХС ЛПВЩ в підгрупах не відрізнялися ($p > 0,05$).

Порівнюючи вихідні показники вуглеводного обміну, в обох групах було виявлено статистично достовірно вищий рівень HbA1c ($p < 0,001$), глюкози натщесерце ($p = 0,004$), постпрандіального рівню глюкози ($p = 0,002$) (рис.5.4), інсуліну ($p < 0,001$) у групі пацієнтів із несприятливими перебігом. Достатньо високим був рівень інсулінорезистентності – індекс НОМА 5,8 [4,5;7,6] у. о. (рис.5.5).

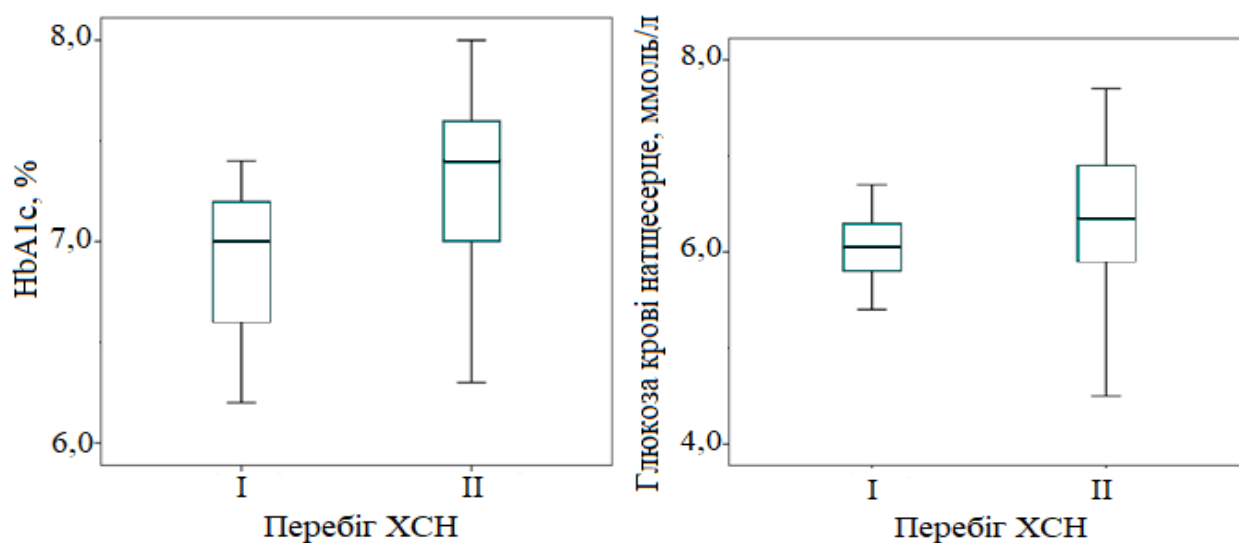


Рис. 5.4. Показники HbA1c та глюкози натщесерце у пацієнтів в залежності від перебігу ХСН

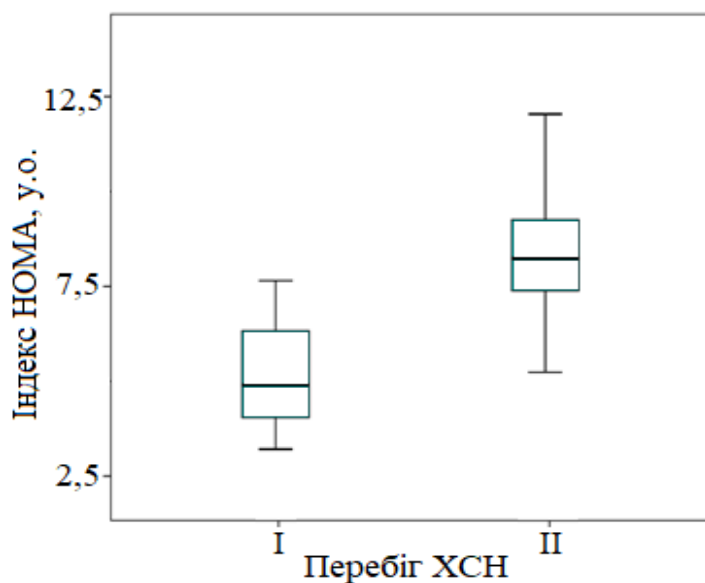


Рис. 5.5. Показники індексу НОМА у пацієнтів в залежності від перебігу ХСН

Попри відносне підвищення рівню інсулінорезистентності у всіх хворих, значно вищий її рівень був у хворих із несприятливими перебігом - майже вдвічі вищий індекс НОМА ($p < 0,001$) (рис.5.5).

При зіставленні параметрів вуглеводного обміну у хворих з різними варіантами несприятливого перебігу, звертали на себе увагу достовірно більш високий рівень глюкози натщесерце у пацієнтів підгрупи Пб в порівнянні з підгрупами Па ($p = 0,014$) і Пв ($p = 0,007$). Постпрандіальний рівень глюкози був достовірно нижчим у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,014$) і Пб ($p = 0,04$), проте за цим показником не відрізнялись пацієнти підгруп Па та Пб (рис.5.6). Достовірно вищий рівень інсуліну визначався у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгрупи Пб ($p = 0,03$). За рівнем індексу НОМА пацієнти підгруп Пб і Пв не відрізнялися ($p > 0,05$).

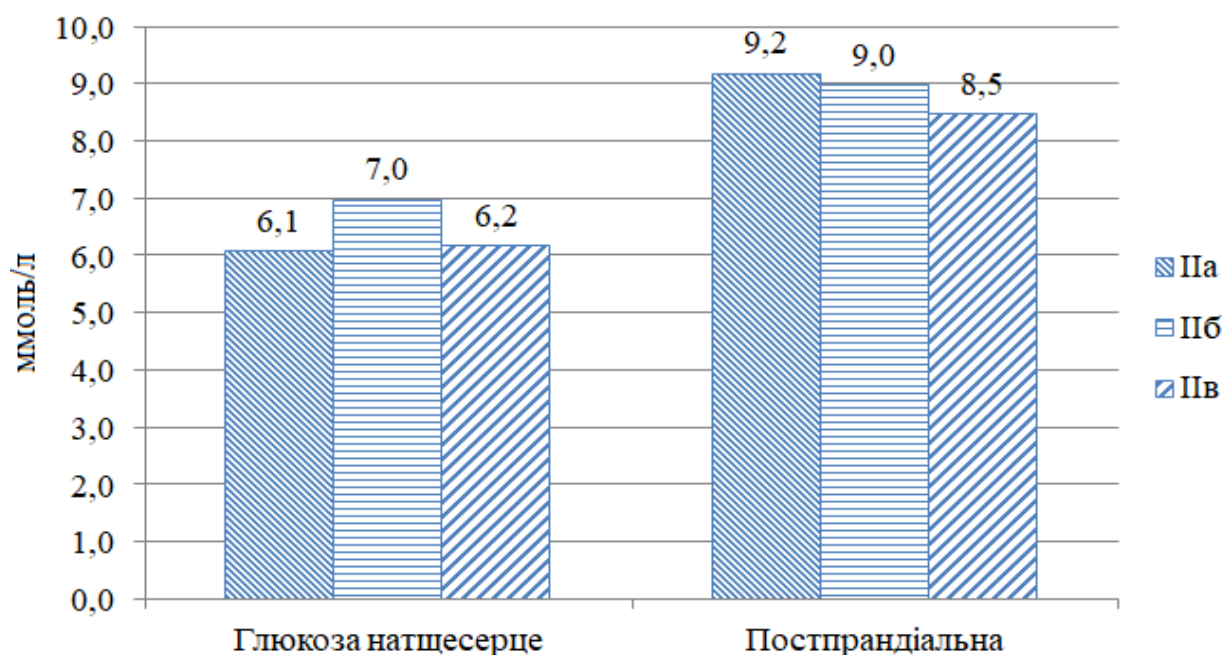


Рис. 5.6. Рівень глюкози у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу

LV EF була збереженою в обох групах, але вона була статистично достовірно значущо нижчою у пацієнтів групи II ($p < 0,001$). У пацієнтів із несприятливим перебігом було виявлено значно більший LALD ($p < 0,001$). При ретельному аналізі показників УЗД серця і судин у підгрупах із різними

варіантами несприятливого перебігу відмічено певні відмінності. Достовірно більший LALD у пацієнтів Іа підгрупи в порівнянні з пацієнтами підгруп Іб ($p < 0,001$) і Ів ($p = 0,001$), а також достовірно менший LV EDV в порівнянні пацієнтами підгрупи Іб ($p = 0,008$) і Ів ($p = 0,018$). Достовірно нижчий LV ESV відзначався у пацієнтів підгрупи Ів у порівнянні з пацієнтами підгруп Іа ($p = 0,023$) і Іб ($p = 0,002$), LV ESV у пацієнтів підгруп Іа і Іб достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) LV EF була збереженою у всіх підгрупах несприятливого перебігу ХСН, однак найбільш низькою вона була у пацієнтів підгрупи Іа в порівнянні з пацієнтами підгруп Іб ($p < 0,001$) і Ів ($p < 0,001$). Незважаючи на те, що розміри лівого передсердя не виходили за межі нормальних у всіх пацієнтів, середні розміри лівого передсердя в діастолу були достовірно більшими у померлих пацієнтів. Достовірно меншим у цих пацієнтів був LV EDV, що свідчило про більше ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з найгіршим прогнозом перебігу ХСН при спостереженні протягом року.

У хворих було виявлено порушення діастолічної функції, які можна класифікувати як «порушення розслаблення», оскільки зафіксовано зниження показників піку E - співвідношення $E/A < 1 - 0,73 [0,71; 0,78]$; $Dt > 220$ мс - $0,24 [0,23; 0,26]$ с, $IVRT > 110$ мс - $0,13 [0,12; 0,14]$ с, рівень РА МР < 20 мм рт.ст. - $16,5 [15,1; 17,9]$ мм рт.ст.

Зареєстровано достовірно вищі показники РА МР ($p < 0,001$) та Dt ($p < 0,001$) у пацієнтів групи ІІ. Показник співвідношення E / A було вищим у групі І ($p < 0,001$), коефіцієнт $IVRT$ та показник співвідношення E / e' не відрізнялися у групах із різним перебігом ХСН ($p > 0,05$). Попри певні відмінності у показниках, які характеризують роботу серця в діастолу, порушення діастолічної функції в обох групах також можна класифікувати як «порушення розслаблення». Достовірних відмінностей значень показників E / e' у пацієнтів підгруп Іа і Ів не відзначалося ($p > 0,05$). РА МР не перевищував в усіх підгрупах $20,0$ мм рт.ст., проте достовірно вищим він був у пацієнтів

підгрупи Пб в порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пв ($p = 0,001$) (рис.5.7).

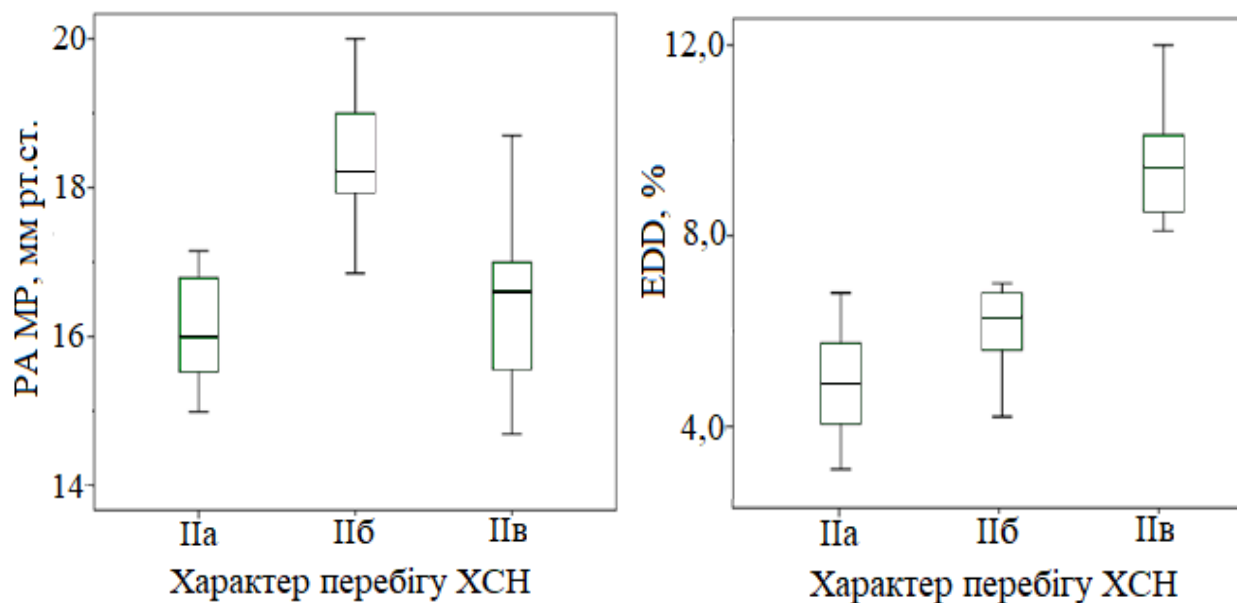


Рис. 5.7. Показники PA MP та EDD у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу

EDD плечових артерій була вищою у хворих із стабільним перебігом ХСН - 9,0 [8,5; 9,6] % порівняно із хворими групи II - 6,9 [5,5; 9,3] % ($p < 0,001$), хоча в обох групах не перевищувала 10%. EDD була достовірно вищою у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,001$) і Пб ($p = 0,001$). Достовірних відмінностей показника EDD у пацієнтів підгрупи Па і підгрупи Пб не відзначалося ($p > 0,05$) (рис.5.7).

Показники Dt і IVRT у досліджуваних групах не відрізнялися ($p > 0,05$). Співвідношення Е / А було достовірно нижчим у пацієнтів Пв підгрупи в порівнянні з цим показником у пацієнтів підгрупи Па ($p = 0,037$), достовірних відмінностей цього показника у пацієнтів підгрупи Пб з показником у пацієнтів підгруп Па і Пв не відзначалося ($p > 0,05$). Співвідношення Е/е' було достовірно вищим у пацієнтів підгрупи Пб у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ($p = 0,006$) та Пв ($p = 0,003$).

У пацієнтів всіх підгруп із несприятливим перебігом ХСН відзначалася ендотеліальна дисфункція, проте у групі померлих вона була більш вираженою, що свідчило про значні процеси судинного ремоделювання.

Встановлено, що у 11 ($16,6 \pm 5,0\%$) хворих групи I спостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу, з них: у 3 ($27 \pm 14,0\%$) пацієнтів виявлено внутрішньошлуночкову ДМ, у 5 ($45 \pm 16,0\%$) - атріовентрикулярну ДМ та у 3 ($27 \pm 14,0\%$) – міжшлуночкову ДМ. У хворих групи II у 9 ($26,5 \pm 8,0\%$) пацієнтів спостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу: у 2 ($22 \pm 15,0\%$) – внутрішньошлуночкової, у 4 ($44 \pm 18,0\%$) – атріовентрикулярної та у 3 ($33 \pm 17,0\%$) пацієнтів – міжшлуночкової ДМ. У всіх обстежених осіб серед тих, у кого була виявлена механічна ДМ, комплекс QRS не перевищував 120,0 мс, тобто ознак електричної ДМ не визначалось, що підкреслює доцільність обстеження хворих на виявлення механічної ДМ за допомогою метода ЕхоКГ. Середній комплекс QRS у пацієнтів ($n=20$) з механічною ДМ дорівнював $110,0 \pm 12,09$ мс.

В результаті проведеного дисперсійного аналізу у всіх досліджуваних хворих виявлено достовірний вплив рівня HbA_{1c} на LV EF ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,7$), рівня глюкози натщесерце на E / A ($p = 0,003$; $\chi^2 = 8,87$). При дослідженні впливу ліпідного обміну на показники структурно-функціонального стану серця виявлено вплив рівню ЗХС на LV EF ($p = 0,008$; $\chi^2 = 7,04$), рівню ТГ на Dt ($p = 0,02$; $\chi^2 = 5,42$). Також було виявлено асоційованість EDD із співвідношенням E/e' ($p = 0,024$; $\chi^2 = 5,07$).

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF відбувалось достовірне збільшення дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою, виразна позитивна динаміка показників метаболічного профілю, що свідчило про поліпшення у них функціонального стану серця та ендотелію, ліпідного і вуглеводного обмінів та підвищення толерантності до фізичного навантаження, також відбувалось достовірне зниження в крові рівня NT-proBNP.

Виявлено вплив рівня глюкози натщесерце на Dt ($p = 0,024$; $\chi^2 = 5,09$) та на співвідношення E/e' ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,62$), асоційованість EDD із співвідношенням E/e' ($p = 0,007$) ($\chi^2 = 7,17$). Не було динаміки рівню глюкози крові натщесерце, проте достовірно знижувався рівень HbA_{1c} та

постпрандіальний рівень глюкози ($p < 0,001$), інсуліну та індексу НОМА ($p < 0,001$). При аналізі динаміки показників ліпідного обміну звертає на себе увагу достовірне зниження рівнів всіх досліджуваних показників ($p < 0,001$) за виключенням ХС ЛПВЩ, який лишився без змін. Також відбувалось достовірне зниження рівня NT-proBNP з 190,0 пг/мл до 156,5 пг/мл ($p < 0,001$).

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF і всіх досліджуваних параметрів його діастолічного наповнення мало місце достовірне збільшення ступеня EDD плечових артерій ($p = 0,029$). Достовірно зменшувався LALD та LV EDV та міокарда ($p < 0,001$). Відбувалось достовірне підвищення LV EF, причому вона становила достовірно більшою у 62,3% пацієнтів, у 6,1% лишалась незмінною, у решти - знижувалась, в межах 50%. У всіх хворих достовірно зменшувався Dt ($p < 0,001$) У групі хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівня HbA1c на LV EF ($p = 0,049$; $\chi^2 = 3,86$) та на співвідношення E/e' ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,62$). Виявлено вплив EDD на LV EF ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,87$) та асоційованість із співвідношенням E/e' ($p = 0,038$; $\chi^2 = 4,32$).

У хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівню ЗХС на РА МР ($p = 0,050$; $\chi^2 = 3,84$) та на співвідношення E/e' ($p = 0,011$; $\chi^2 = 6,50$) та рівню ТГ на Dt ($p = 0,049$; $\chi^2 = 4,18$).

Пацієнти підгрупи ІІб, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірними зниженнями медіан дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 4,1%), що свідчило про закономірне погіршення переносимості фізичних навантажень на тлі зниження скорочувальної здатності міокарда.

При аналізі впливу початкових показників ліпідного та вуглеводного обмінів на показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів підгрупи зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження було виявлено вплив рівню HbA1c на співвідношення E / e' ($p = 0,028$; $\chi^2 = 4,82$).

Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани

параметрів ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зрушень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14%. Відбувалось достовірне зниження медіан LV EF (на 21,5%). Зниження систолічної функції серця асоціювалося з тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням LV EDV. Одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани EDD плечових артерій.

У групі пацієнтів з погіршенням діастолічної функції LV відмічалась достовірна негативна динаміка медіан усіх досліджуваних параметрів діастолічного наповнення LV і недостовірні позитивні зрушення параметрів вуглеводного обміну. Медіана EDD плечових артерій мала тенденцію до зростання. При дослідженні впливів початкових показників виявлено вплив HbA_{1c} на IVRT ($p = 0,039$; $\chi^2 = 4,24$).

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

Було розроблено спосіб прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Так, відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 3 найбільш значущих показника для визначення перебігу ХСН:

X_1 – пульсовий артеріальний тиск;

X_2 – ендотелійзалежна вазодилатація;

X_3 – індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Отримані предиктори будуть використовуватися в якості прогностичних факторів для прогнозування ймовірності розвитку несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу за такою формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0.180 \cdot X_1 - 1.494 \cdot X_2 + 3.371 \cdot X_3 - 21.016)}}$$

Значення $\hat{P}$ лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу ХСН, якщо значення $\hat{P}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта сприятливий перебіг захворювання. Для оцінки ефективності моделі використовувався ROC-аналіз. Аналіз результатів перевірки підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда показав, що всі змінні значущі ($p < 0,05$) і підібрані коректно, а само рівняння надійно. Коректно визначається стан у 96,0 % випадків.

Для можливості прогнозування варіантів несприятливого перебігу ХСН, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу було визначено діагностичні коефіцієнти та створена модель прогнозування варіантів несприятливого перебігу на підставі лабораторних даних (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця та судин (SV, E/e', LV ESV). Робота алгоритму класифікації відбувається шляхом визначення для кожного пацієнта діагностичних коефіцієнтів (балів) за всіма показниками, що входять в модель в залежності від їх потрапляння у відповідний діапазон, та їх підсумування. Сумарний діагностичний коефіцієнт (в балах), характеризує прогноз пацієнта. Пацієнти з порушенням стану діастолічної функції мають позитивне значення ДК (рис.4.14).

Таким чином, нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу, що передбачає зменшення LV EF, нарощування діастолічної дисфункції LV або летальний вихід через 12 місяців спостереження, асоціювався з початково більшою тривалістю ІХС і ЦД, більше високою частотою обтяженості за ЦД спадковістю та наявністю патологічного зубця Q при інфаркті міокарда, більшою частотою виникнення епізодів мерехтіння передсердь і політопною шлуночковою екстрасистолією, а також більш високими показниками АТ і ЧСС, більш високими рівнями в крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, НbAc1, глікемії, а також коефіцієнта атерогенності та індексу НОМА

та більш низькими значеннями LV EF і EDD плечових артерій при порівнянні з вказаними показниками у групі стабільного перебігу ХСН.

Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF, які померли протягом 12 місяців спостереження, відрізнялися від підгрупи пацієнтів зі зниженням систолічної функції і підгрупи хворих з наростанням ступеня діастолічної дисфункції відповідно в 1,9 рази і в 1,5 раз більшою частотою обтяженої по ІХС спадковістю, відповідно в 1,4 рази і в 2,2 рази більшою тривалістю анамнезу за ІХС і ЦД, відповідно в 2,8 рази і в 6 разів більшою частотою наявності патологічного зубця Q і аневризми серця, більшою в 3,7 рази розповсюдженістю епізодів мерехтіння передсердь у порівнянні з групою пацієнтів зі зниженням систолічної функції (у групі хворих з наростанням ступеня діастолічної дисфункції таких змін не спостерігалось), а також більш високими вихідними рівнями в крові ЗХС і ХС ЛПНЩ, підвищенням рівня постпрандіальної глікемії та тенденціями до зниження глікемії натщесерце та індексу НОМА.

Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження систолічної функції LV асоціювався з наростанням порушень його діастолічного наповнення і зниженням толерантності до фізичних навантажень.

Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження діастолічної функції LV серця асоціювалося з наростанням ступеня діастолічних розладів і тенденцією до зниження толерантності до фізичних навантажень

Таким чином, хворі ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF серця в умовах різних варіантів нестабільного перебігу ХСН мали певні відмінності у вихідних значеннях ряду клініко-лабораторних параметрів, при цьому летальний результат асоціювався з перенесеним Q-позитивним інфарктом міокарда і епізодами мерехтіння передсердь в анамнезі, більшим ступенем атерогенної дисліпідемії, тенденціями до зниження глікемії натщесерце і до підвищення рівня постпрандіальної глікемії, більш

вираженими процесами ремоделювання серцево-судинної системи у вигляді достовірно меншої величини LV EF з її значенням менше 60%, збільшення діастолічного розміру лівого передсердя більше 39 мм і тенденцією до зниження ступеня ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій.

На підставі ультразвукового дослідження плечових артерій, вимірювання ПАТ, визначення вмісту в крові інсуліну та розрахунку індексу НОМА, в високою вірогідністю та специфічністю можна визначити ймовірність несприятливого перебігу ХСН та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу із застосуванням лабораторних даних (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця та судин (SV, E/e', LV ESV).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом дослідження клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного спектру, структурно-функціонального стану серця та судин та їх взаємозв'язків та створення математичної моделі прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів.

1. Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН впродовж 12 місяців спостереження при первинному обстеженні достовірно відрізнялися від пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД, в 1,6 разів більш високою частотою обтяженої за ЦД 2-го типу спадковістю, наявністю в анамнезі у 17,7 % хворих мерехтіння передсердь і в 6,5 разів більшою поширеністю епізодів політопної шлуночкової екстрасистолії, більш високими рівнями ЧСС, САТ і ПАТ ($p < 0,05$ для усіх показників). Всі хворі, які померли впродовж року спостереження, крім зазначених відмінностей мали в анамнезі тяжкі порушення ритму і ІМ з патологічним зубцем Q та відрізнялися поступовими посиленням задишки, зниженням маси тіла і появою набряків нижніх кінцівок.

2. Нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу асоціювався з початково достовірно меншими значеннями ступеня EDD плечових артерій, LV EF, співвідношення E / A та достовірним збільшенням рівнів показників E / e', PA MP, Dt і діастолічного розміру лівого передсердя, що свідчило про початково більш виражені ендотеліальну дисфункцію, ремоделювання серця і гірший стан систолічної та діастолічної функцій LV ($p < 0,05$ для усіх показників). У жодного хворого не було виявлено електричної ДМ. Рівень EDD достовірно корелював з тяжкістю перебігу ХСН ($r=0,7$; $p < 0,05$). Всі хворі, які померли впродовж року спостереження, мали початковий розмір лівого передсердя більш 39 мм ($p < 0,05$) та LV EF менше 60% ($p < 0,05$) навіть в умовах збереженої LV EF у всіх обстежених пацієнтів.

3. Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН впродовж 12 місяців спостереження при первинному обстеженні достовірно відрізнялися від хворих зі стабільним перебігом ХСН більш високими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності (для всіх показників $p < 0,05$), при цьому хворі, які померли впродовж року спостереження, в свою чергу, також відрізнялися від пацієнтів з іншими варіантами нестабільного перебігу ХСН достовірно вищими вихідними рівнями в крові ЗХС ($p < 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$), що свідчило про асоціацію нестабільного перебігу ХСН із більшим ступенем дисліпідемії.

4. Нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу, який був констатований через рік спостереження, асоціювався з початково достовірно більш високим рівнем глікемії, HbA_{1c} та індексу НОМА при порівнянні із зазначеними показниками у групі стабільного перебігу ХСН ($p < 0,05$). У групі пацієнтів, які померли протягом року спостереження, при порівнянні з групами пацієнтів з іншими варіантами нестабільного перебігу ХСН мали місце вихідні тенденції до зниження глікемії натщесерце та індексу НОМА, та підвищенню рівня постпрандіальної глікемії, які зберігалися і в динаміці спостереження.

5. Хворі на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різному перебігу ХСН як на етапі первинного обстеження, так і у динаміці спостереження, мали достовірні відмінності значень ряду показників, які можуть бути використані в оцінці прогнозу ХСН. Для визначення нестабільного перебігу ХСН впродовж року необхідно враховувати тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу (8 років та більше), наявність мерехтіння передсердь в анамнезі та патологічного зубці Q при ІМ, при цьому одночасна початкова наявність LV EF менше 60 % та розміру лівого передсердя більше 39 мм при негативній динаміці клінічного стану – посиленні задишки, зниженні маси тіла, появі набряків нижніх кінцівок, та тенденції до зниження глікемії натщесерце може свідчити про найбільш несприятливий прогноз.

6. У хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу комбінація

показників EDD, ПАТ та індексу НОМА є предикторами перебігу ХСН. Їх комплексне використання в якості прогностичних факторів за допомогою запропонованої і запатентованої математичної моделі сприятиме визначенню ймовірності розвитку несприятливого перебігу ХСН у даного контингенту хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF рекомендовано застосовувати формулу:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0.180 \cdot X_1 - 1.494 \cdot X_2 + 3.371 \cdot X_3 - 21.016)}} \text{ , де}$$

X_1 – пульсовий артеріальний тиск;

X_2 – ендотелійзалежна вазодилатація;

X_3 – індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Значення $\hat{P}$ лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу ХСН, якщо значення $\hat{P}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта сприятливий перебіг захворювання.

2. Для визначення варіанту несприятливого перебігу ХСН досліджують ХС ЛПНЩ та NT-proBNP та УЗД показники: SV, E/e', LV ESV та ініціюють їх відповідність класифікації у балах. Згідно до рис. 8 визначають варіант несприятливого перебігу
3. Для профілактики ускладнень у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF необхідний постійний динамічний контроль за станом вуглеводного обміну, що обумовлено тим, що тенденції до зниження глікемії натщесерце та підвищенню рівня постпрандіальної глікемії в сполученні з іншими предикторами нестабільного перебігу ХСН можуть свідчити про погіршення прогнозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аметов АС, Курочкин ИО, Зубков АА. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Русский медицинский журнал. 2014; 13: 954.
2. Ахильгова ЗМ, Куркина МВ, Джигоева ЗР, Пухачева АА, Автандилов АГ. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Кардиосоматика. 2018; 9(4): 32-37.
3. Бабічев ДП, Меденцева ОО., Рудик ЮС., Прогностичне значення коріну у хворих на хронічну серцеву недостатність. Український терапевтичний журнал, 2020; 1: 76-82.
4. Бабий ЛН, Строганова НП, Хоменко ЮО. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Український кардіологічний журнал. 2017; 3: 20-26.
5. Більченко ОВ, Висоцька КЮ. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця і судин при різних варіантах перебігу ХСН. ScienceRise. Medical Science. 2020; 1(34): 10-17.
6. Більченко ОВ, Ліпакова КЮ. Можливості визначення прогнозу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 130-132.
7. Вдовенко ДВ, Либис РА. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(2): 26-30.

8. Ворожцова ИН, Будникова ОВ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(1): 14-20.
9. Гаврюшина СВ, Агеев ФТ. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. Кардиология. 2018; 58(S4): 55-64.
10. Гурьева ИВ, Онучина ЮС. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. Consilium Medicum. 2016; 12: 103-109.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017; 20(1S): 1-112.
12. Драпкина ОМ, Дуболазова ЮВ, Елиашевич СО. Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(2): 73-80.
13. Душина АГ, Лопина ЕА, Либис РА. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019; 2: 7-11.
14. Какорин СВ, Тулякова ЭВ, Воронкова КВ, Мкртумян АМ. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2013; 1(58): 63-70.
15. Ліпакова КЮ, Більченко ОВ, Висоцька ОВ, Порван АП, Страшненко ГМ. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Патент України № 140461. 2020 лют. 25.
16. Ліпакова КЮ. Взаємозв'язок змін вуглеводного та ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану серця при різних варіантах перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим

- діабетом 2-го типу. В: Медицина ХХІ століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО. Збірник наукових праць 29 листопада 2019 р. Харків: ХМАПО; 2019, с. 48-50.
17. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу. Проблеми безперервної медичної світи та науки. 2019; 35(3): 73-79.
18. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 144-145.
19. Ліпакова КЮ. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Медицина невідкладних станів. 2019; 6: 99-105.
20. Кобалава ЖД, Ешніязов НБ, Медовщиков ВВ, Хасанова ЭР. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кардиология. 2019; 59(4): 76-87.
21. Кожухов СМ, Пархоменко ОМ. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка Медицина неотложных состояний. 2016; 1: 126-130.
22. Кравчун П.Г., Шевченко О.С, Зосимов А. М., Шкляр С.П. винахідники; Харківський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця». Патент України № 140461. 2005, груд.15.
23. Краием Н, Поляков ДС, Фомин ИВ, Виноградова НГ, Валикулова ФЮ, Вайсберг АР, и др. Динамика распространенности хронической

- сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. Кардиология. 2018; 58(S2): 25-32.
24. Кухаренко СС, Ядрихинская МН, Дроздова ЕН, Кудряшова АЛ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. «Изолированная» диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений. Проблемы эндокринологии. 2016; 62(6): 10-19.
25. Марданов БУ, Корнеева МН, Ахмедова ЭБ. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 743-748.
26. Матешук-Вацеба ЛР, Блищак НБ. Морфометричний аналіз ангіоархітекτονіки нижньощелепної слинної залози в динаміці перебігу експериментального цукрового діабету. Галицький лікарський вісник. 2016; 23(1): 59-62.
27. Меденцева ОО, Рудик ЮС, Кравченко ІГ. Прогнозування несприятливих подій та ефективність лікування у хворих на гіпертонічну хворобу з серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу. Артеріальна гіпертензія. 2019; 3-4 (65-66):126-130.
28. Мусимхан МК, Беркинбаев СФ, Шаназаров НА, Карабаева РЖ, Кисикова СД. Обзор диагностических методов прогнозирования течения сердечной недостаточности у больных ИБС [Интернет]. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2. Доступно: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27450>.
29. Норузбаева АМ, Курманбекова БТ, Османкулова ГЭ. Выявление латентных нарушений углеводного обмена во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(2): 26-31.

- 30.Обрезан АГ, Куликов НВ. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. Кардиология. 2018; 58(7): 85-94.
- 31.Павлыш ЕФ, Хирманов ВН, Павлыш АВ. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы. Медицинский совет. 2019; 6: 14-19.
- 32.Пасієшвілі ЛМ, Заздравнов АА, Железнякова НМ. Цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця у жінок — коморбідна патологія з підвищеним ризиком розвитку остеопорозу. Український терапевтичний журнал.2017; 3: 26-31.
- 33.Пивовар СМ, Рудик ЮС, Лозик ТВ, Гальчінська ВЮ, Ченчік ТО. Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом з урахуванням функції щитоподібної залози. ScienceRise. Medical Science. 2020; 1(34), 4-9.
- 34.Петунина НА, Трухин ИВ, Трухина ЛВ, Сизова ЖМ, Захарова ВЛ. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 79-87.
- 35.Починка ИГ, Стронгин ЛГ, Стручкова ЮВ. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2013; 9: 47-51.
- 36.Починка ИГ. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность — «несладкая парочка» (обзор). Медицинский альманах. 2017; 6(51): 103-118.
- 37.Расулова ЗД, Камилова УК. Анализ нарушений липидного обмена у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(5): 51a-51b.

- 38.Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Український кардіологічний журнал. 2018; 3: 11-59.
- 39.Соломахина НИ, Беленков ЮН. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-I) у больных ХСН. Сердечная недостаточность. 2010; 5: 281 - 284.
- 40.Стаценко МЕ, Туркина СВ, Ширина НН, Косивцова МА. Значение нарушений углеводного и липидного обмена в развитии особенностей микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина. 2016; 94(6): 439-444.
- 41.Татарченко ИП, Позднякова НВ, Денисова АГ, Морозова ОИ. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(2): 21-27.
- 42.Хазова ЕВ, Булашова ОВ, Ослопов ВН, Малкова МИ. Влияние сахарного диабета II типа на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов госпитального регистра. Вестник современной клинической медицины. 2018; 11(5): 124-129.
- 43.Шацкая ОА, Кухаренко СС. Роль самоконтроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. Медицинский совет. 2017; 11: 166-169.
- 44.Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev. 2014; 19(1): 25-33.
- 45.Ahmed AA, Patel K, Nyaku MA, Kheirbek RE, Bittner V, Fonarow GC. Risk of heart failure and death after prolonged smoking cessation: role of amount and duration of prior smoking. Circ Heart Fail. 2015; 8: 694-701.
- 46.Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart

- failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(12): 1123-1133.
47. Anand IS, Claggett B, Liu J, Shah AM, Rector TS, Shah SJ, et al. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: From the TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 241-52.
48. Andreas M, Zeisler H, Handisurya A, Franz MB, Gottsauner-Wolf M, Wolzt M, Kautzky-Wilier A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide is decreased in insulin dependent gestational diabetes mellitus: a prospective cohort trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 28.
49. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation.* 2005; 112: 375-83.
50. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation.* 2016; 133: 698-705.
51. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2016; 133: 639-649.
52. Bajpai A, Tilley DG. The Role of Leukocytes in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2018; 9: 1547.
53. Bajraktari G, Qirko S, Rexhepaj N, Bakalli A, Beqiri A, Elezi S, et al. Non-insulin dependent diabetes as an independent predictor of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. *Croat Med J.* 2005; 46: 225-231.
54. Bank IE, Gijsberts CM, Teng TK, Benson L, Sim D, Yeo PS, et al. Prevalence and clinical significance of diabetes in Asian versus white patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 14-24.

55. Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, Westermann D. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: “Why did recent clinical trials fail?”. *World J Cardiol.* 2015; 7: 544.
56. Bedi KC Jr., Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation.* 2016; 133: 706-716.
57. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e146-e603.
58. Bertero E, Maack C. Metabolic remodeling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(8): 457-470.
59. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 699-703.
60. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Naylor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 651-659.
61. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res.* 2016; 118: 1723-1735.
62. Bilchenko OV, Lipakova EY, Rudenko TA, Vysotska OV, Porvan AP. Evaluation of heart failure with preserved ejection fraction in patient with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Проблеми ендокринної патології.* 2020; 1(71): 7-12.
63. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, Novak M, Rosengren A. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation.* 2012; 125: AP208.
64. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Canali G, Molon G, et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with

- an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017; 31: 413-418.
65. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(12): 786-801.
 66. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55: 2154-62.
 67. Bottle A, Kim D, Hayhoe B, Majeed A, Aylin P, Clegg A, et al. Frailty and comorbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. *Age Ageing*. 2019; 48: 347-354.
 68. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(6): 477-493.
 69. Brake R, Jones ID. Chronic heart failure part 1: pathophysiology, signs and symptoms. *Nurs Stand*. 2017; 31: 54-63.
 70. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014; 57: 660-671.
 71. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *J. Am. Col. Cardiol. HF*. 2014; 2: 97-112.
 72. 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; 1: 8-10.
 73. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 266-279.

74. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 33.
75. Carrasco-Sanchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: findings from the RICA registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104: 410-419.
76. Chandramouli C, Reichelt ME, Curl C, Varma U, Bienvenu LA, Koutsifeli P, et al. Diastolic dysfunction is more apparent in STZ-induced diabetic female mice, despite less pronounced hyperglycemia. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 2346.
77. Chaplin S. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. *Prescriber*. 2019: 16-18.
78. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 151-160.
79. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e1054-e1091.
80. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 26-35.
81. Costantino S, Akhmedov A, Melina G, Mohammed SA, Othman A, Ambrosini S, et al. Obesity-induced activation of JunD promotes myocardial lipid accumulation and metabolic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019; 40(12): 997-1008.
82. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart*. 2014; 100: 923-929.

- 83.Cunha FM, Pereira J, Ribeiro A, Amorim M, Silva S, Araújo JP, et al. Age affects the prognostic impact of diabetes in chronic heart failure. *Acta Diabetol.* 2018; 55 (3): 271-278.
- 84.Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, Hayward RA, Wiitala WL, Thottapurathu L, et al. Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 157-163.
- 85.Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017; 20(1S): 1-112.
- 86.Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2015; 40: 7-43.
- 87.Demant MN, Gislason GH, Køber L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2014; 57(8): 1595-1600.
- 88.DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 893-900.
- 89.Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68(8): 706-13.
- 90.Dodiyi-Manuel ST, Akpa MR, Odia OJ. Left ventricular dysfunction in normotensive type II diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. *Vascular Health Risk Manage.* 2013; 9: 529-533.
- 91.Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1388-1400.
- 92.Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011; 123: 327-334.

93. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 591-602.
94. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med*. 1983; 75(5):750-5.
95. Echouffo-Tcheugui JB, Greene SJ, Papadimitriou L, Zannad F, Yancy CW, Gheorghiade M, Butler J. Population risk prediction models for incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2015; 8: 438-447.
96. Eikendal ALM, Gohar A, Rutten FH, Bots ML, Appelman Y, Hofstra L et al. Sex-Specific relations of cardiovascular risk factors with left ventricular diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction are underreported: a call for action. *J Card Fail*. 2018; 24: 412-414.
97. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 94-102.
98. Esposito R, Sorrentino R, Galderisi M. The use of transthoracic echocardiography for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function in patients with suspected or ascertained chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016; 14: 37-50.
99. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbely A, Gavina C, Schalkwijk CG, Velden J, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation*. 2011; 124: 1151-1159.
100. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, Maniadakis N, Parissis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 279-281.
101. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1526-1534.

102. Florido R, Kwak L, Lazo M, Nambi V, Ahmed HM, Hegde SM, et al. Six-Year Changes in Physical Activity and the Risk of Incident Heart Failure: ARIC Study. *Circulation*. 2018; 137(20): 2142-2151.
103. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019; 42(4): 674-681.
104. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 996-1004.
105. Gewirtz H, Dilsizian V. Myocardial viability: survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia. *Circ. Res*. 2017; 120: 1197-1212.
106. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *The Lancet*. 2015; 385 (9982): 2107-17.
107. Giorgino F, Home PD, Tuomilehto J. Glucose Control and Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Is the Picture Clear? *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 2: S187-95.
108. Gong FF, Jelinek MV, Castro JM, Collier JM, McGrady M, Boffa U, et al. Risk factors for incident heart failure with preserved or reduced ejection fraction, and valvular heart failure, in a community-based cohort. *Open Heart*. 2018; 5(2): e000782.
109. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015; 12: 276-283.
110. Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010; 122:1910–1918.

111. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232-242.
112. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol*. 2018; 9: 1669.
113. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(13): 1718-1734.
114. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019; 10: 2042018819834869.
115. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Results from the Ibesartan in Patients with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail*. 2011; 4: 324-31.
116. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1006-1012.
117. Hammer S, van der Meer RW, Lamb HJ, Schar M, de Roos A, Smit JW, et al. JA. Progressive caloric restriction induces dose-dependent changes in myocardial triglyceride content and diastolic function in healthy men . *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 497-503.
118. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care*. 2016; 39, Suppl 2: S205-9.
119. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Foundation*. 2011; 58 (3): 265-74.

120. Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008; 117: 43-51.
121. Heerebeek, L, Stienen, GJ, Niessen, HW, Leite-Moreira, AF, Paulus, WJ, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation*. 2011; 124: 1151-1159.
122. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(3): 606-619.
123. Hensel KO. Non-ischemic diabetic cardiomyopathy may initially exhibit a transient subclinical phase of hyperdynamic myocardial performance. *Med Hypotheses*. 2016; 94: 7-10.
124. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9: e003116.
125. Horvat C, Johnson R, Lam L, Munro J, Mazzarotto F, Roberts AM, et al. A gene-centric strategy for identifying disease-causing rare variants in dilated cardiomyopathy. *Genet Med*. 2019; 21(1): 133-143.
126. Hsu JJ, Ziaeeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(11): 763-771.
127. Huynh K, Bernardo BCM, cMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology and Therapeutics*. 2014: 142375-415.
128. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016; 5(7). pii: E62.

129. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005; 294: 334-41.
130. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23): 2071-104.
131. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(6): 494-503.
132. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R Jr. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem*. 2004; 50 (2): 65-278.
133. Joubert M, Manrique A, Cariou B, Prieur X. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes Metab*. 2019; 45(3): 238-247.
134. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ*. 2009; 339: b2942-b2942.
135. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Smith AL, Bauer DC, Newman AB. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J*. 2012; 164: 236-242.
136. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34: 29-34.
137. Kawata T, Daimon M, Miyazaki S, Ichikawa R, Maruyama M, Chiang S-J, et al. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 98-106.
138. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and

- additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011; 124: 2865-2873.
139. Kessler KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Intern Med*. 1988; 148 (10): 2109-11.
140. Khalaf KI, Taegtmeyer H. After avandia: the use of antidiabetic drugs in patients with heart failure . *Tex Heart Inst J*. 2012; 39: 174-178.
141. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 281-287.
142. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, Cheriya P, Wert Y. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013–2014 epidemiological follow-up study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017; 7: 15-20.
143. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135:724-735.
144. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9: e002560.
145. Kushnir YuS, Kuryata OV, Dobrohorska HO. Cardiovascular diseases and comorbidity in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction depending on age. *Сімейна медицина*. 2017; 5(73): 66-69.
146. Kuwabara Y, Horie T, Baba O, Watanabe S, Nishiga M, Usami S, et al. MicroRNA-451 exacerbates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy in mice through suppression of the LKB1/AMPK pathway. *Circ Res*. 2015; 116: 279-288.

147. Larsson SC, Tektonidis TG, Gigante B, Akesson A, Wolk A. Healthy lifestyle and risk of heart failure: results from 2 prospective cohort studies. *Circ Heart Fail.* 2016; 9: e002855.
148. Lawson CA, Jones PW, Teece L, Dunbar SB, Seferovic PM, Khunti K, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(1): 18-26.
149. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 138-147.
150. Leening MJ, Siregar S, Vaartjes I, Bots ML, Versteegh MI, van Geuns RJ, et al. Heart disease in the Netherlands: a quantitative update. *Neth Heart J.* 2014; 22(1): 3-10.
151. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Medicine.* 2017; 130(6): S40-S50.
152. Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT. et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016; 65: 44-52.
153. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmood M, Kelly C, Sellwood J. et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 53-63.
154. Levelt E, Rodgers CT, Clarke WT, Mahmood M, Ariga R, Francis JM, et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3461-3469.
155. Levine A, Hecht HS. Cardiac CT angiography in congestive heart failure. *J Nucl Med.* 2015; 56 (Suppl 4): 46S-51S.
156. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996; 275(20): 1557-62.

157. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson A-M, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *The Lancet*. 2011; 378 (9786): 140-6.
158. Lindman BR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? *Circulation*. 2017; 135(8): 736-740.
159. Lipakova EY, Bilchenko OV, Vysotska OV, Rysovana LM. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus type II. *EUREKA: Health Science*. 2020; 1(25): 40-47.
160. Lipakova K, Rudenko T. The influence of glycemia on the average QT duration in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type. У: Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (28-29 березня 2019 року, м. Харків, Україна). Тези доповідей. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 352-353.
161. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Front Physiol*. 2017; 8: 238.
162. Lopes LR, Elliott PM. Genetics of heart failure Author links open overlay panel. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1832: 2451-2461.
163. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015; 101(4): 294-301.
164. Lourenço AP, Leite-Moreira AF, Balligand JL, Bauersachs J, Dawson D, de Boer RA, et al. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on

- Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(2): 216-27.
165. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1230-9.
 166. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Lofman I, et al. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 992-1001.
 167. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018; 39(48): 4243-4254.
 168. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1377-138.
 169. Maisch B. Diabetic cardiomyopathy — fact or fiction? *Herz.* 2011; 36: 102-115.
 170. McMurray J. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur. Heart J.* 2015; 36(48): 3467-3470.
 171. Melero-Ferrer JL, López-Vilella R, Morillas-Climent H, Sanz-Sánchez J, Sánchez-Lázaro IJ, Almenar-Bonet L, et al. Novel Imaging Techniques for Heart Failure. *Card. Fail. Rev.* 2016; 2(1): 27-34.
 172. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 2281-2293.

173. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(8): 543-551.
174. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation.* 2014; 130(25): 2310-20.
175. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, Debry N, Modine T, Fayad G, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation.* 2014; 130(7): 554-564.
176. Mora V, Roldán I, Romero E, Romero D, Bertolín J, Ugalde N, et al. Comprehensive assessment of left ventricular myocardial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018; 16(1): 16.
177. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133(4): 447-454.
178. Münzel T, Gori T, Keaney JF Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2555-64.
179. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Latini R, Cesaroni G, Masson S, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 718-29.
180. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, Keeley EC, Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail.* 2016; 3: 227-234.
181. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic

- Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 10 (2): 165-93.
182. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30 (6): 1527-33.
 183. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 277-314.
 184. Nakanishi T, Kato S. Impact of diabetes mellitus on myocardial lipid deposition: an autopsy study. *Pathol Res Pract*. 2014; 210(12): 1018-25.
 185. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12: 1179546817751609.
 186. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1569-1573.
 187. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 71-77.
 188. Neeland I, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 800-7.

189. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019. pii: S0033-0620(19)30098-2.
190. Nissen SE , Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1191-1201.
191. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017; 136: 6-19.
192. Oeing CU, Tschöpe C, Pieske B. The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016. *Herz*. 2016; 41(8): 655-663.
193. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(3): 303-323.
194. Omar AM, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*. 2016; 119(2): 357-74.
195. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 122.
196. Pandey A, Allen NB, Ayers C, Reis JP, Moreira HT, Sidney S, et al. Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(5): 347-355.
197. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2015; 132(19): 1786-94.
198. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1999; 42: 246-253.

199. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 263-271.
200. Peng PS, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Peng PJ, Wu LW. Association between HOMA-IR and Frailty among U.S. Middle-aged and Elderly Population. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 4238.
201. Peterzan MA, Rider OJ, Anderson LJ. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2016; 2(2): 115-122.
202. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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; 37(27): 2129-2200.
203. Poornima, IG, Parikh, P, Shannon, RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res.* 2006; 98: 596-605.
204. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019; 3(1): 1-13.
205. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015; 36 (45): 3134-46.
206. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 1: 785-789.
207. Real J, Cowles E, Wierzbicki AS. Chronic heart failure in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2018; 362: k3646.

208. Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 242-252.
209. Ritchie RH, Zerenturk EJ, Prakoso D, Calkin AC. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy. *J Mol Endocrinol*. 2017; 58(4): R225-R240.
210. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic Hyperglycemia and Subclinical Myocardial. Injury. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2012; 59(5): 484-489.
211. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 448-454.
212. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 693-702.
213. Saitoh M, Dos Santos MR, Emami A, Ishida J, Ebner N, Valentova M, et al. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA HF). *ESC Heart Fail*. 2017; 4: 448-457.
214. Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, Samman-Tahhan A, Hammadah M, Quyyumi AA, et al. The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 150-155.
215. Sartori M, Conti FF, Dias DDS, Dos Santos F, Machi JF, Palomino Z, et al. Inflammation and Oxidative Stress in Females ob/ob Mice. *Front Physiol*. 2017; 8: 572.
216. Savarese G, Hage C, Orsini N, Dahlstrom U, Perrone-Filardi P, Rosano GM. Reductions in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are

associated with lower mortality and heart failure hospitalization rates in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016; 9: PII: E003105.

217. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015; 36(27): 1718-1727, 1727a-1727c.
218. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5): 853-872.
219. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2797-2815.
220. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2476-2486.
221. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015; 131: 269-79.
222. Shah AM, Uno H, Kober L. The inter-relationship of diabetes and left ventricular systolic function on outcome after high-risk myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 1229-1237.
223. Sharma K, Al Rifai M, Ahmed HM, Dardari Z, Silverman MG, Yeboah J, et al. Usefulness of coronary artery calcium to predict heart failure with preserved ejection fraction in men versus women (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1847-53.
224. Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M, et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(3): 475-486.

225. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*. 2010; 120(5): 1506-1514.
226. Sibley KM, Voth J, Munce SE, Straus SE, Jaglal SB. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr*. 2014; 14: 22.
227. Simons JE, Don-Wauchope AC. Evaluation of natriuretic peptide recommendations in heart failure clinical practice guidelines. *Clin. Biochem*. 2016; 49: 8-15.
228. Skali H, Shah A, Gupta DK, Cheng S, Claggett B, Liu J, et al. Cardiac structure and function across the glycemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: the atherosclerosis risk in the community study. *Circulation*. 2015; 8(3): 448-454.
229. Skrzynia C, Berg JS, Willis MS, Jensen BC. Genetics and heart failure: a concise guide for the clinician. *Curr Cardiol Rev*. 2015; 11(1): 10-7.
230. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries GJ, Riistama JM, Tesanovic A, et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(4): 689-696.
231. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1677-1682.
232. Suthahar N, Meijers WC, Brouwers FP, Heerspink HJL, Gansevoort RT, van der Harst P, et al. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 188-194.
233. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1718-1727.

234. Taegtmeyer H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305: H1693-H1697.
235. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part I: general concepts. *Circulation*. 2002; 105: 1727-1733.
236. Tanaka S, Sanuki Y, Ozumi K, Harada T, Tasaki H. Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation: impact of endothelial function. *Heart Vessels*. 2018; 33(8): 886-892.
237. Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*. 2017; 9(1): 20.
238. Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, Hobbs FR. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(660): 326-327.
239. Ten Kate GJ, Caliskan K, Dedic A, Meijboom WB, Neefjes LA, Manintveld OC. Computed tomography coronary imaging as a gatekeeper for invasive coronary angiography in patients with newly diagnosed heart failure of unknown aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 1028-1034.
240. Toh S, Hampp C, Reichman ME, Graham DJ, Balakrishnan S, Pucino F, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2016; 164 (11): 705.
241. Toma M, Mak GJ, Chen V, Hollander Z, Shannon CP, Lam KKY, et al. Differentiating heart failure phenotypes using sex-specific transcriptomic and proteomic biomarker panels. *ESC Heart Fail*. 2017; 4: 301-11.
242. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008; 29(3): 339-47.

243. Upadhyaya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 83: 73-87.
244. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53(1). pii: 1801897.
245. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 772-777.
246. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(3): 242-52.
247. Vidan MT, Blaya Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 869-875.
248. Voors AA, van Veldhuisen DJ. Why do drugs for acute heart failure fail? *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 955-956.
249. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 407-16.
250. Wang A, Liu X, Xu J, Han X, Su Z, Chen S, et al. Visit-to-Visit Variability of Fasting Plasma Glucose and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the General Population. *J. Am. Heart Association: Cardiovasc. Cerebrovasc. Disease.* 2017; 6(12): e006757.
251. Wang CC, Wu CK, Tsai ML, Lee CM, Huang WC, Chou HH, et al. Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin.* 2019; 35(3): 244-283.

252. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, Sanderson JE, Lee PW, Feng W. Changes of ventricular and peripheral performance in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from ergometry stress echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 888-897.
253. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Clinical Prediction of Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus in 507,637 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Circulation*. 2014; 130: A17157.
254. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus — a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 108(1): 55-66.
255. Werner RA, Eissler C, Hayakawa N, Arias-Loza P, Wakabayashi H, Javadi MS, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy using ECG-gated 18F-FDG PET. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 17631.
256. Wilson AJ, Gill EK, Abudalo RA, Edgar KS, Watson CJ, Grieve DJ. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart*. 2018; 104(4): 293-299.
257. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J*. 2014; 35(10): 657-64.
258. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): e147-e239.
259. Yoneyama K, Kitanaka Y, Tanaka O, Akashi YJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018; 16(4): 237-248.

260. Young DR, Reynolds K, Sidell M, Brar S, Ghai NR, Sternfeld B, et al. Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(1): 21-7.
261. Zafrir B, Salman N, Crespo Leiro MG, Anker SD, Coats AJ, Ferrari R, et al. Heart Failure Long Term Registry Investigators. Body surface area as a prognostic marker in chronic heart failure patients: results from the Heart Failure Registry of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 859-868.
262. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 79.
263. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(6): 368-78.
264. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endo*. 2014; 2: 56-64.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ліпакова КЮ. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Медицина невідкладних станів. 2019; 6: 99-105.
2. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу. Проблеми безперервної медичної світи та науки. 2019; 35(3): 73-79.
3. Bilchenko OV, Lipakova EY, Rudenko TA, Vysotska OV, Porvan AP. Evaluation of heart failure with preserved ejection fraction in patient with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Проблеми ендокринної патології (Scopus). 2020; 1(71): 7-12. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
4. Більченко ОВ, Висоцька КЮ. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця і судин при різних варіантах перебігу ХСН. ScienceRise. Medical Science. 2020; 1(34): 10-17. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

5. Lipakova EY, Bilchenko OV, Vysotska OV, Rysovana LM. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus type II. EUREKA: Health Science. 2020; 1(25): 40-47. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної*

проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

6. Lipakova K, Rudenko T. The influence of glycemia on the average QT duration in patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type. У: Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (28-29 березня 2019 року, м. Харків, Україна). Тези доповідей. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 352-353. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, підготовка матеріалів до друку).*
7. Більченко ОВ, Ліпакова КЮ. Можливості визначення прогнозу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 130-132. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
8. Ліпакова КЮ. Взаємозв'язок змін вуглеводного та ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану серця при різних варіантах перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Медицина ХХІ століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО. Збірник наукових праць 29 листопада 2019 р. Харків: ХМАПО; 2019, с. 48-50.
9. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29

листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 144-145.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Ліпакова КЮ, Більченко ОВ, Висоцька ОВ, Порван АП, Страшненко ГМ. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Патент України № 140461. 2020 лют. 25.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
з медичної частини
КНП «Міська клінічна лікарня швидкої
та невідкладної медичної допомоги
ім. проф. О.І. Мешанінова» ХМР
Поліщук О.Ю.

„____” _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу»;
2. Джерело інформації: статті 1) Ліпакова К.Ю. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу// Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 6. - С.99-105.
2) Ліпакова К.Ю. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу// Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2019; 35(3): С.73-79.3) Патент Ліпакова К.Ю., Більченко О.В., Висоцька О. В., Порван А.П., Страшненко Г.М. «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).
3. Де та коли впроваджено 2019-2020 р, терапевтичне відділення КНП «Міська студентська лікарня» ХМР.
4. Загальна кількість досліджень 90 хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з хронічною серцевою недостатністю. Результати позитивні.
5. Ефективність впровадження: Дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ЦД 2-го типу та виявити групи ризику для більш ретельного спостереження
6. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач терапевтичним відділенням

 Вишелеський С.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР

Ломакіна О.В.

„ 25 ”

2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу»;
2. Джерело інформації: статті 1) Ліпакова К.Ю. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу// Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 6. - С.99-105.
2) Ліпакова К.Ю. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу// Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2019; 35(3): С.73-79.3) Патент Ліпакова К.Ю., Більченко О.В., Висоцька О. В., Порван А.П., Страшенко Г.М. «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).
3. Де та коли впроваджено 2019-2020 р, терапевтичне відділення КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР.
4. Загальна кількість досліджень 100 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з ЦД 2 типу. Результати позитивні.
5. Ефективність впровадження: Дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та виявити групи ризику для більш пильного спостереження
6. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач терапевтичним відділенням

Бойко О.М..

«Затверджую»
Головний лікар
КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР
Бобейко А.Є.
» _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу;
2. Джерело інформації: статті 1) Ліпакова К.Ю. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу// Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 6. - С.99-105.
2) Ліпакова К.Ю. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу// Проблеми безперервної медичної світи та науки. - 2019; 35(3): С.73-79.3)
Патент Ліпакова К.Ю., Більченко О.В., Висоцька О. В., Порван А.П., Страшненко Г.М. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).
Де та коли впроваджено 2019-2020 р, терапевтичне відділення КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР.
3. Загальна кількість досліджень 65 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Результати позитивні.
4. Ефективність впровадження: Дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та виявити групи ризику для більш пильного спостереження
5. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження
Зав. терапевтичним відділенням

Посохова А.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
КНП «Міська поліклініка №8» ХМР
Чумаченко О.С.
„___” _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу;
2. Джерело інформації: статті Ліпакова К.Ю. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу// Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 6. - С.99-105.
Ліпакова К.Ю. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу// Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2019; 35(3): С.73-79.
Патент Ліпакова К.Ю., Більченко О.В., Висоцька О. В., Порван А.П., Страшненко Г.М. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).
3. Де та коли впроваджено 2019-2020 р, Амбулаторія №2 ПМСД КНП «Міська поліклініка №8» ХМР
4. Загальна кількість досліджень 75 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ХСН на тлі цукрового діабету 2-го типу. Результати позитивні.
5. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строки амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) Дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
6. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження
Зав. Амбулаторії N2 ПМСД



Струкова Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор, в.о. ректора
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
д.мед.н., професор Марченко В.Г.



2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу»;
2. **Джерело інформації:** статті 1) Ліпакова К.Ю. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу// Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 6. - С.99-105.
2) Ліпакова К.Ю. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу// Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2019; 35(3): С.73-79.3) Патент Ліпакова К.Ю., Більченко О.В., Висоцька О. В., Порван А.П., Страшенко Г.М. «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).
3. **Де та коли впроваджено:** 2019-2020 р, Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра терапії та нефрології, загальної практики-сімейної медицини;
4. **Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях циклів тематичного удосконалення для покращення знань лікарів-курсантів щодо можливостей прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу;
5. **Зауваження, пропозиції** не вносилися

Відповідальний за впровадження
терапії, нефрології та загальної практики-
сімейної медицини,
д.мед.н., професор

О.В.Більченко