

ЧИННИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ І СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ

Хуторська Л. А.

Ужгородський обласний клінічний кардіологічний диспансер

Цукровий діабет (ЦД) — прогностично несприятливий чинник, який впливає на тривалість життя хворих [1]. Проведене в Японії у 1990—1996 рр. когортне дослідження (The Funagata Diabetes Study) встановило, що кумулятивна виживаність упродовж 7 років при ЦД значно відрізняється від аналогічного показника в осіб з нормальною толерантністю до глюкози [2].

Найчастіше обтяжують прогноз ЦД порушення функції серцево-судинної системи. За даними дослідження TRIAD (Translating Research Into Action for Diabetes Study), до якого увійшло 8733 хворих на ЦД з періодом спостереження 3,7 років, частота таких порушень досягала 68% [3]. В австралійському дослідженні AusDiab (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study), яке тривало 5,2 років, встановлено, що діагностований ЦД і підвищений рівень глюкози в крові натще є незалежними предикторами смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4]. Дослідження SOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction), до якого увійшли хворі на ЦД із серцевою недостатністю (СН) ішемічної та неішемічної етіології, показало, що ЦД — потужний незалежний предиктор смертності від будь-яких причин при госпіталізації хворих з приводу декомпенсації СН [5].

Для ЦД притаманні специфічні чинни-

ки, які посилюють розвиток ССЗ і погіршують життєвий прогноз. У дослідженні UKPDS встановлено, що стан хронічної гіперглікемії з підвищенням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% збільшує смертність від ССЗ на 11% [6]. Прямий зв'язок підвищеного рівня HbA_{1c} із ССЗ і смертністю був прослідкований у багатоцентровому дослідженні EPIC-Norfolk (the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk) за участю 5000 хворих. При цьому відносний ризик несприятливих завершень не залежав від віку, індексу маси тіла (ІМТ), систолічного артеріального тиску (АТ), рівня загального холестерину (ЗХС) у плазмі крові, паління, наявності ССЗ в анамнезі [7]. У той же час є дані про неоднозначний вплив показника HbA_{1c} на тривалість життя хворих; окремі автори описують парадоксальне поліпшення її в осіб з вираженою систолічною дисфункцією і рівнем HbA_{1c}, що перевищує 7% [8].

Мета роботи, що подається, полягала у вивченні 5-річної виживаності хворих на ЦД з патологією серцево-судинної системи без вогнищевих змін в міокарді (інфаркту міокарда) у порівнянні з аналогічними показниками в осіб без ЦД, а також встановлення чинників, які впливають на несприятливий прогноз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 110 хворих з серцево-судинною патологією без інфаркту міокарда (ІМ), з яких 75 хворих на ЦД 2 типу сформували основну групу, 35 хворих без ЦД були контрольною групою. Крім стандартного клінічного обстеження застосовували інструментальні методи: реєстрацію ЕКГ, холтерівський моніторинг ЕКГ, ехокардіографію (ехоКГ). Також проводили лабораторні дослідження: визначення глікемії, HbA_{1c} , мікроальбумінурії, показників ліпідного спектру крові — ЗХС, холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Оцінювали характер цукрознижувальної терапії. Проведено обсерваційне дослідження (протягом 5 років) цієї когорти хворих.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету прикладних програм Statistica 6.0. Дані представлені у вигляді $Mean \pm SD$, кількісні дані з неправильним розподілом — у вигляді Me (медіана) із вказанням верхнього і нижнього квантилей. Використали також критерій Фішера, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, критерій Манна-Уїтні. Аналіз виживаності проводили методом Каплана-Майєра. При дослідженні впливу одного чинника на виживаність використовували критерій Гехана-Вілкоксона, при багатofакторному аналізі виживаності — регресійну модель Кокса. Критерієм була вірогідність відмінностей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 представлена клінічна характеристика обстежених хворих основної групи. З 75 хворих на ЦД 2 типу за період спо-

стереження померло 27 (36%), із 35 хворих без ЦД — 3 (8,6%). Кумулятивна виживаність когорти пацієнтів з ЦД становила 0,63

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу без вогнищевих змін у міокарді

Показник	Хворі на ЦД (n = 75)	
	абс.	%
Вік, років	$58,3 \pm 11,6$	
Стать:		
чоловіки	11	64
жінки	14,7	85,3
Перебіг ЦД:		
легка форма	22	45,3
середньої тяжкості	29,3	19
важка форма	34	25,4
Лікування ЦД:		
цукрознижувальна пероральна терапія	56	74,7
інсулінотерапія	19	25,3
ІМТ, kg/m^2	$32,5 \pm 5,2$	
Артеріальна гіпертензія	71	94,7
Нестабільна стенокардія	17	22,7
Серцева недостатність I–IV функціонального класу за NYHA	59	78,7

(0,59 – 0,72), 95 % довірчий інтервал, без ЦД – 0,92 (0,89–1,01; $p < 0,001$). У табл. 2 наведена порівняльна характеристика хворих на ЦД, які померли або залишилися живими впродовж періоду спостереження.

Хворі на ЦД, які померли, були більш старшого віку, з тяжчим, інсулінопотребую-

чим перебігом ЦД. У цій групі відзначалася більша поширеність серцевої недостатності IV функціонального класу з ехокардіографічно підтвердженими морфо-функціональними змінами міокарда у вигляді дилатації лівого передсердя, вираженої гіпертрофії міжшлуночкової перетинки і збільшення маси

Т а б л и ц я 2

**Порівняльна характеристика хворих на ЦД,
які померли або залишилися живими впродовж періоду спостереження**

Показник	Залишилися живими (n = 48)	Померлі (n = 27)	P
Вік, років	56,1 ± 13,9	62,3 ± 6,4	0,03
Стать, абс. (%)			
чоловіки	10 (20,8)	1 (3,7)	0,02
жінки	38 (79,2)	26 (96,2)	
Перебіг ЦД:			
легка форма	19 (39,6)	3 (11,1)	0,031
середньої тяжкості	20 (41,7)	14 (51,9)	> 0,05
важка форма	9 (18,7)	10 (37,0)	0,016
Лікування ЦД, абс. (%):			
дієта	9 (18,8)	5 (18,5)	0,023
цукрознижувальна пероральна терапія	34 (70,8)	15 (55,6)	
інсулінотерапія	5 (10,4)	7 (25,9)	
ІМТ, кг/м ²	32,2 ± 5,2	32,3 ± 5,7	> 0,05
Аритмії (за даними ЕКГ)	29 (60,4)	22 (81,5)	
Серцева недостатність за NYHA:			
0	12 (25,0)	4 (14,8)	> 0,05
I ФК	0	0	
II ФК	19 (39,6)	9 (33,3)	
III ФК	14 (29,2)	9 (33,3)	
IV ФК	3 (6,2)	5 (18,5)	
Рівень HbA _{1c} , %	8,33 (8,11–8,67)	8,5 (8,1–9,0)	
ЗХС, ммоль/л	6,0 (5,5–6,4)	5,5 (4,9–6,2)	
ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 (0,88–1,01)	0,90 (0,84–1,00)	
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,8–2,7)	2,5 (2,1–2,9)	
ЛП, мм	39,9 (37,8–41,3)	42,6 (40,1–44,2)	0,04
ТМШП, мм	12,7 (12,0–13,1)	14,2 (13,9–15,1)	0,006
ТЗСЛШ, мм	12,4 (11,3–13,9)	13,1 (12,8–14,0)	
КДР, мм	49,6 (47,2–51,3)	50,7 (49,1–52,2)	
КСР, мм	33,3 (31,9–34,6)	35,1 (33,2–37,07)	
ФВ, %	64,8 (61,9–66,3)	59,2 (57,1–61,0)	
ММЛШ, г	238,7 (221,5–245,1)	302,5 ± 91,5	0,01

П р и м і т к а. ЛП – розмір лівого передсердя за даними ЕхоКГ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; КДР і КСР – відповідно кінцевий діастолічний і систолічний розміри лівого шлуночка; ФВ – фракція викиду; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

міокарда лівого шлуночка, частіше траплялися аритмії на тлі подовження електричної систоли — QT. Статистично значущих відмінностей показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих, які залишилися живими або померли, не виявлено.

Застосування статистичного критерію Гехана-Вілкоксона дозволило встановити чинники, які статистично значуще впливають на віддалений прогноз (виживаність) хворих на ЦД (табл. 3).

5-річна виживаність хворих на ЦД вірогідно залежала від тривалості ЦД, вираженої декомпенсації ЦД з рівнем HbA_{1c} понад 8,5%, зниження ФВ за даними ЕхоКГ, наявності ішемічних змін в міокарді. Наявність аритмій дещо погіршувала виживаність, але не досягла статистичної значущості.

Результати багатofакторного аналізу

виживаності з використанням регресійної моделі Кокса представлені в табл. 4, з якої видно, що на виживаність когорти значуще і незалежно впливали наявність АГ III стадії, систолічної дисфункції лівого шлуночка, а також наявність ЦД із збільшенням майже втричі ризику смерті.

Застосування непараметричного статистичного критерію Спірмана виявило наявність прямої кореляції частоти смертельних наслідків з аритміями ($r = 0,3$; $p < 0,05$), а також додаткові прогностично несприятливі чинники — вік хворих на ЦД ($r = 0,3$; $p < 0,05$) і функціональний клас серцевої недостатності за NYHA ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Частота і характер коморбідних станів у хворих на ЦД наведені в табл. 5.

Аналіз безпосередніх причин смерті хворих на ЦД показав, що найчастіше у них

Т а б л и ц я 3
Прогностично несприятливі чинники
у хворих на цукровий діабет

Показник	Кумулятивна 5-річна виживаність	P
Перебіг ЦД: легка форма	0,86 (0,74–0,93)	0,013
середньої важкості	0,56 (0,47–0,69)	
важка форма	0,47 (0,36–0,53)	
HbA _{1c} : > 8,5 %	0,42 (0,34–0,49)	0,02
< 8,5 %	0,66 (0,58–0,72)	
ЛП: > 45 мм	0,40 (0,36–0,55)	0,026
< 45 мм	0,72 (0,66–0,84)	
ТМШП: > 13 мм	0,42 (0,36–0,49)	0,006
< 13 мм	0,84 (0,78–0,91)	
ФВ: < 45 %	0,30 (0,27–0,41)	0,008
> 45 %	0,70 (0,63–0,80)	
ММЛШ: > 300 г	0,38 (0,31–0,44)	0,017
< 300 г	0,79 (0,70–0,84)	
Ішемія міокарда за даними ЕКГ: наявна	0,14 (0,10–0,19)	0,007
відсутня	0,70 (0,65–0,77)	
Аритмії: наявні	0,05 (0,45–0,56)	0,06
відсутні	0,78 (0,71–0,86)	

П р и м і т к а. ЛП — розмір лівого передсердя за даними ЕхоКГ; ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка; ФВ — фракція викиду.

**Аналіз 5-річної виживаності хворих на ішемічну хворобу серця
без вогнищевих змін у міокарді**

Показник	Стандартна похибка	P	Відносний ризик (95 % ДІ)
Наявність ЦД	0,42	0,03	2,96 (1,01–5,47)
Систолічна функція ЛШ	0,49	0,028	2,11 (1,17–4,21)
АГ III стадії	0,37	0,02	2,5 (1,98–4,1)

**Коморбідність при цукровому діабеті у хворих
в динаміці 5-річного спостереження**

Захворювання	Живі хворі (n = 48)		Померлі (n = 27)		P
	абс.	%	абс.	%	
Нестабільна стенокардія	9	19,6	6	22,2	
Стабільна стенокардія II–IV ФК	33	71,7	21	77,8	
АГ	42	91,3	21	100	
Аритмії	28	60,8	22	81,5	0,02
СН IV ФК за NYHA	3	6,5	5	18,5	0,02
Ожиріння	31	67,4	20	74,1	
Захворювання шлунково-кишкового тракту	18	39,1	12	44,4	
Захворювання сечовидільної системи	6	13,0	5	18,5	
Захворювання бронхолегеневої системи	5	10,9	3	11,1	

траплялися ССЗ (40,7%) і гострі порушення мозкового кровообігу (40,7%), при порівняно низькій частоті інших (несерцевих) причин (18,5%). Упродовж періоду спостереження 22% хворих померли внаслідок розвитку фатального інфаркту міокарда, 14,8% — від ускладнень ішемічної хвороби

серця, в основному у вигляді прогресування застійної серцевої недостатності. Серед інших несерцевих причин смерті були прогресування хронічної ниркової недостатності (14,8%), тромбоемболія легеневої артерії і пухлина головного мозку (по 3,7%).

ВИСНОВКИ

1. Найчастішим коморбідним станом при цукровому діабеті є хвороби серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця у різних її проявах, артеріальна гіпертензія). Судинні ускладнення у 81,5% випадків призводять до фатальних завершень у цієї категорії хворих. При цьому частота серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань є однаковою.
2. Наявність цукрового діабету статистично значуще знижує п'ятирічну виживаність хворих на ішемічну хворобу серця без вогнищевих змін у міокарді. Прогностично найбільш несприятливими чинниками є тяжкість пере-

бігу цукрового діабету, рівень HbA_{1c} понад 8,5%, зміни геометрії серця (дилатація лівого передсердя понад 45 мм, виражена гіпертрофія міокарда у вигляді потовщення міжшлуночкової перетинки понад 13 мм і збільшення маси міокарда лівого шлуночка понад 300 г, зниження фракції викиду), а та-

кож епізоди ішемічних змін на ЕКГ під час холтерівського моніторингу.

3. Існує прямий кореляційний зв'язок несприятливих завершень з віком хворих, наявністю аритмій та високого функціонального класу хронічної серцевої недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Seshasai, S. R.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death [Text] / S. R. Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364 (9). — P. 829–841.
2. *Tominaga, M.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study [Text] / M. Tominaga, H. Eguchi, H. Manaka [et al.] // *Diabet. Care* — 1999. — Vol. 22 (11). — P. 1919–1920.
3. *McEwen, L. N.* Risk factors for mortality among patients with diabetes. The Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD) Study. [Text] / L. N. McEwen, K. Kim, A. J. Karter [et al.] // *Diabet. Care* — 2007. — Vol. 30. — P. 1736–1741.
4. *Ban, E. L. M.* Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) [Text] / E. L. M. Ban, P. Z. Zimmet, T. F. Welborn [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 151–157.
5. *Shindler, D. M.* Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. [Text] / D. M. Shindler, J. B. Kostis, S. Yusuf [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77 (11). — P. 1017–1020.
6. *Tomer, R. C.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) [Text] / R. C. Tomer, H. Mona, H. A. Neil [et al.] // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 316. — P. 823–828.
7. *Khaw, K. T.* Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk [Text] / K. T. Khaw, N. Wareham, S. Bugbam [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141 (6). — P. 413–420.
8. *Eshaghian, S.* An unexpected inverse relationship between HbA_{1c} levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. [Text] / S. Eshaghian, T. B. Horwich, G. C. Fonarow // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151 (1). — P. 91–94.

ЧИННИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ І СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ

Хуторська Л. А.

Ужгородський обласний клінічний кардіологічний диспансер

Проведено п'ятирічне спостереження за 75 хворими на хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію і цукровий діабет (ЦД) 2 типу без інфаркту міокарду; оцінена їх виживаність порівняно з аналогічною групою хворих без діабету. Виживаність хворих на ЦД виявилася значуще гіршою, ніж осіб без ЦД. Встановлені чинники, що впливають на прогноз: підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну (понад 8,5%), зміни міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії, а також ознаки ішемії міокарда за даними моніторингу електрокардіограми.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет, серцево-судинна патологія, виживаність, прогноз.

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Хуторская Л. А.

Ужгородский областной клинический кардиологический диспансер

Проведено пятилетнее наблюдение за 75 больными с хронической ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД) 2 типа без инфаркта миокарда; оценена их выживаемость в сравнении с аналогичной группой больных без диабета. Выживаемость больных СД оказалась значительно хуже, чем лиц без СД. Влияющими на прогноз факторами являлись повышенный уровень гликированного гемоглобина (свыше 8,5%), изменения миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии, а также признаки ишемии миокарда по данным мониторинга электрокардиограммы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, выживаемость, прогноз.

FACTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS FOR PATIENTS BY TYPE 2 DIABETES AND BY CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

L. Khutorskaya

Uzhkhorod Regional Clinical Cardiological Dispensary

The five-year looking is conducted after 75 by patients with chronic ischemic heart disease by a hyperpiesis and diabetes mellitus (DM) 2 types without Q-miocardial infarction; their survivability is appraised by comparison to an analogical group without diabetes. Survivability of patients of DM appeared considerably worse, than at persons without DM. On a prognosis influences it was been enhanceable level of glycated hemoglobin (over that 8%), changes of myocardium of the left ventricle from data of echocardiography, and also signs of myocardial ischemia from data of monitoring of elektrokardiogram.

K e y w o r d s: diabetes mellitus, cardiovascular pathology, survivability, prognosis.