

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОРОНЕНКО ОЛЕНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.379-008.64-06:616.12-008.46-085.817]-036(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОСТИЧНИЙ ВПЛИВ ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ
ПОСТІЙНОГО ЕЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА**

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

_____ О. С. Вороненко

Науковий керівник Бринза Марія Сергіївна, кандидат медичних наук, доцент

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Вороненко О. С. Прогностичний вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг та лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора. –

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Визначення етіопатогенетичних особливостей, лікувальної тактики та діагностичних критеріїв коморбідного перебігу хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, оскільки спільні ланки патогенезу даних патологій обумовлюють їх взаємоускладнення та потенціюють кардіоваскулярні ризики у таких пацієнтів.

Виходячи з вищезазначеного, було сформовано мету дисертаційного дослідження: визначити та клінічно обґрунтувати особливості і прогностичні можливості впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Для досягнення поставленої мети було окреслено наступні завдання:

1. провести системний аналіз та узагальнення сучасного світового досвіду щодо проблематики перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету;
2. встановити та проаналізувати клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету;
3. визначити і прогностично підтвердити предиктори виникнення та розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету;
4. на підставі результатів клініко-лабораторного та інструментального аналізу з'ясувати клінічну та терапевтичну ефективність імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу;
5. провести кореляційний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних

показників хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі цукрового діабету після імплантації постійного електрокардіостимулятора; 6. з'ясувати і провести прогностичну оцінку предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора із розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету.

На основі проведеного комплексного клініко-теоретичного дослідження щодо визначення можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора вирішено актуальне наукове завдання медицини: проведено визначення та клінічне обґрунтування особливостей і прогностичних можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора, що враховує усі можливі міжнародні та вітчизняні рекомендації та наукові й практичні напрацювання.

Згідно результатів наших спостережень, хворі на хронічну серцеву недостатність, які потребують імплантації електрокардіостимулятора, мають різноманітну супутню патологію, серед яких домінує цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, ожиріння; що цілковито відповідає й результатам досліджень інших авторів (M. Meduri et al., P. Blažek et al. та інші). Згідно з отриманими нами даними щодо поширеності різноманітних порушень серцевого ритму, такі хворі відзначаються наявністю фібриляції передсердь, синдром слабості синусового вузла, атривентрикулярну блокаду та інші порушення провідності серця, що й підкреслюється великою кількістю проведених світових досліджень.

Аналізуючи гендерно-вікову структуру ми відзначили переважання осіб старшої вікової групи, подібні дані наводять також і зарубіжні дослідники, які більш активно проводять імплантацію електрокардіостимулятора хворим у віці 69,0–80,0 років.

При проведенні дослідження було визначено, що використання постійного електрокардіостимулятора значно сприяє нормалізації основних

ехокардіографічних показників та стану серцевого м'язу у хворих із коморбідним перебігом хронічної серцевої недостатності разом із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною серцевою недостатністю без цукрового діабету. За результатами дослідження було визначено, що вихідний рівень фракції викиду лівого шлуночка відзначався на рівні 47,8 %; що дещо менше ніж в проведених інших дослідженнях (E. Crevelari et al. та інші), що, можливо, було пов'язано з більш тривалим анамнезом хронічної серцевої недостатності у наших пацієнтів (відзначають середню фракцію викиду лівого шлуночка у доопераційному періоді на рівні 60,0 %). Було зафіксовано, що через 12 міс. після імплантації електрокардіостимулятора у таких хворих спостерігалася вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка, зниження кінцево-діастолічного розміру, кінцево-систолічного розміру та кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка. Було констатовано, що при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу спостерігалися менш виражені покращення динаміки фракції викиду лівого шлуночка порівняно із пацієнтами без коморбідної обтяженості цукровим діабетом.

На основі проведеного дослідження було виявлено, що наявність у хворого серцевої недостатності з проміжною фракцією викиду при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу відзначала тенденцію відсутності ефективної відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора. Було констатовано, що приєднання супутньої патології у вигляді артеріальної гіпертензії провокує погіршення перебігу хронічної серцевої недостатності, що позначається на збільшенні частоти ургентних госпіталізацій.

Було визначено, що збільшення рівню глікемії у хворих при поєднанні хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2-го типу провокує негативний вплив на кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка до імплантації електрокардіостимулятора та кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка після імплантації електрокардіостимулятора.

В результаті дослідження було виокремлено достовірні предиктори, які надають впливу на ефективність відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора: тип атріовентрикулярної блокади, ішемічна хвороба серця, стадія артеріальної гіпертензії, фронтальний та

горизонтальний кути α , кількісна та якісна характеристики фракції викиду лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (при хронічній серцевій недостатності незалежно від обтяження цукровим діабетом); індекс маси тіла, прийом антигіперглікемічних препаратів, рівень фракції викиду лівого шлуночка у відсотковому та якісному вираженні (при хронічній серцевій недостатності, обтяженій цукровим діабетом). Було визначено, що зниження ефективності імплантації електрокардіостимулятора у хворих на хронічну серцеву недостатність, обтяжену цукровим діабетом 2-го типу вірогідно асоціюється зі зростанням рівня глікемії (збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно знижує результативність електрокардіостимулятора у 2 рази).

На основі проведеного дослідження була розроблена формула для прогнозу ефективності відповіді на встановлення електростимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу й визначені додаткові критерії завчасного прогнозування ефективності відповіді на встановлення електростимуляції.

У хворих із супутнім цукровим діабетом визначено значний вплив медикаментозної терапії, застосованої у перед- та післяопераційний період на ефективність імплантації електрокардіостимулятора (вірогідне збільшення ефективності відповіді при постійному прийомі β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів до ангіотензину II та конкретного антигіперглікемічного засобу (дапагліфлозину) та зниження ефективності відповіді при застосуванні антиаритмічних засобів).

В цілому при ефективній відповіді на встановлення електростимулятора було констатовано можливості поліпшення самопочуття хворих, покращення показників їх кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка та зниження необхідності призначення діуретиків, антиаритміків із скороченням добових доз сечогінних.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, постійна електрокардіостимуляція, індекс маси тіла, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

ABSTRACT

Olena S. Voronenko. Prognostic influence of type 2 diabetes mellitus on the course and treatment of chronic heart failure in patients after implantation of a pacemaker. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.02 – internal diseases – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Determination of etiopathogenetic features, treatment tactics and diagnostic criteria for comorbid chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus in patients after implantation of a pacemaker remains one of the most pressing problems of modern medicine, as they share common links in the pathogenesis and determine complicated course.

Based on the above, the aim of the dissertation research was formed: to determine and clinically substantiate the features and prognostic possibilities of the impact of type 2 diabetes on the course and treatment of patients with chronic heart failure after implantation of a pacemaker.

To achieve this goal, the following tasks were outlined: 1. to conduct a systematic analysis and review of worldwide experience on the issues of the course and treatment of chronic heart failure on the background of diabetes mellitus; 2. to establish and analyze clinical, laboratory and instrumental features of chronic heart failure on the background of diabetes mellitus; 3. to identify and prognostically confirm the predictors of the occurrence and development of chronic heart failure on the background of diabetes mellitus; 4. on the basis of the results of clinical-laboratory and instrumental analysis to determine the clinical and therapeutic efficacy of pacemaker implantation in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus; 5. to conduct a correlation analysis of clinical-laboratory and instrumental indicators of patients with chronic heart failure on the background of diabetes mellitus after implantation of a permanent pacemaker; 6. to find out and conduct a prognostic assessment of predictors of the development of the response to the implantation of a pacemaker with the development of a criterion-based mathematical complex of prognosis in patients with chronic heart failure on the background of diabetes.

Comprehensive clinical and theoretical research on determination of the

possible impact of type 2 diabetes on the course and treatment of patients with chronic heart failure after implantation of a pacemaker solved the current scientific problem of medicine: the definition and clinical justification of features, prognostic possibilities and influence of a 2nd type diabetes mellitus on the course and treatment of patients with chronic heart failure after implantation of a permanent pacemaker, which takes into account all available international and local recommendations, scientific and practical developments.

According to our study, patients with chronic heart failure who require implantation of pacemaker, have different comorbid diseases, including type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease, obesity, which is completely corresponded to studies of other authors (M. Meduri et al., P. Blažek et al.). According to the data on prevalence of heart rhythm violations, such patients tend to have atrial fibrillation, syndrome of weakness of sinoatrial node, atrioventricular block and other, which is shown in numerous worldwide researches.

Analysis of gender and age showed predominantly aged patients, which is also found in other studies on pacemaker implantation in patients aged 69.0–80.0.

Study have shown that the use of a pacemaker significantly contributes to the normalization of basic echocardiography and heart muscle condition in patients with comorbid chronic heart failure, along with type 2 diabetes and chronic heart failure. According to the results of the study, it was determined that the initial level of the left ventricular ejection fraction was observed at 47.8%; which is slightly less than in other studies (E. Crevelari et al., etc.), which may have been associated with a longer history of chronic heart failure in our patients (note the average fraction of left ventricular ejection in the preoperative period at 60.0%). It was recorded that after 12 months after implantation of the pacemaker, such patients showed a significant increase in the left ventricular ejection fraction, a decrease in end-diastolic size, end-systolic size and end-diastolic volume of the left ventricle. It was found that in the burden of chronic heart failure with type 2 diabetes there were less marked improvements in the dynamics of the ejection fraction of the left ventricle compared with patients without comorbid burden of diabetes.

Based on the study, it was found that patients with chronic heart failure with intermediate ejection and type 2 diabetes noted a tendency to lack an effective response to pacemaker implantation. It was found that the accession of concomitant

pathology in the form of hypertension provokes a worsening of chronic heart failure, which leads to the increase in the frequency of emergency hospitalizations.

It was found that an increase in glycemia in patients with a combination of chronic heart failure and type 2 diabetes provokes a negative effect on end-diastolic volume of the left ventricle before pacemaker implantation and end-systolic volume of the left ventricle after implantation.

The study identified reliable predictors that affect the effectiveness of the response to pacemaker implantation: type of atrioventricular block, coronary heart disease, stage of hypertension, frontal and horizontal angles α , quantitative and qualitative characteristics of the left ventricular ejection fraction, left ventricular ejection fraction, left ventricular capacity (in chronic heart failure, regardless of the burden of diabetes); body mass index, taking hypoglycemic drugs, the level of the left ventricular ejection fraction in percentage and quality (in chronic heart failure burdened with diabetes). It was determined that a decrease in the efficiency of pacemaker implantation in patients with chronic heart failure aggravated by type 2 diabetes is probably associated with an increase in blood glucose (increase in serum glucose by 1 mmol / l significantly reduces the effectiveness of the pacemaker by 2 times).

Based on the study, a formula was developed to predict the effectiveness of the response to the installation of a pacemaker in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes and identified additional criteria for early prediction of the effectiveness of the response to the implantation of electrical stimulation.

In patients with concomitant diabetes mellitus, a significant effect of drug therapy used in the pre- and postoperative period on the effectiveness of pacemaker implantation (significant increase in the effectiveness of the response with constant use of β -blockers, anticoagulants, angiotensin-converting inhibitors and angiotensin-converting drugs (dapagliflozin) and reduced response to the use of antiarrhythmic drugs).

In general, with an effective response to the implantation of an electrical stimulator, the possibility of improving the well-being of patients, improving their end-diastolic volume of the left ventricle and reducing the need for diuretics, antiarrhythmics with reduced daily doses of diuretics.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, constant pacing, body mass index, inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. Кожин М. И., Борзова Е. Ю., **Вороненко Е. С.**, Борзова-Коссе С. И. Роль эндоваскулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 2, т. 3 (95). С. 21–24. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

2. **Voronenko O. S.**, Brynza M. S., Volkov D. E., Lopin D. O., Martynenko O. V., Yabluchansky M. I. Heart electrical axis α angle values distribution in patients, undergoing permanent pacemaker implantation. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. 2016. № 31. С. 32–36. (Здобувачем проведено формування груп пацієнтів, клінічні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).

3. **Вороненко О.** Особливості медикаментозної фармакотерапії у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. № 3 (88). С. 18–24.

4. **Вороненко О.**, Бринза М., Коломицева І. Сучасні можливості фармакотерапії у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю. *Експерим. і клін. медицина*. 2020. Вип. 3 (88). С. 16–25. (Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

5. **Вороненко О.**, Бринза М. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Міжнар. мед. журн.* 2021. Вип. 1 (105). С. 18–22. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів на ЦД, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science

6. Бринза М., **Вороненко О.** Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили

імплантацію постійного електрокардіостимулятора. *Запорозж. мед. журн.* 2020. № 5 (122). С. 709–713. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*

Наукові праці апробаційного характеру

(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Вороненко О.,** Бринза М., Махаринська О. Розподілення значень кута α електричної осі серця у пацієнтів з постійною електрокардіостимуляцією. *Kharkiv international annual scientific meeting: зб. матеріалів наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених та лікарів, Харків, 30–31 трав. 2019 р. Харків, 2019. С. 52. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

8. **Вороненко О. С.** Вплив постійної електрокардіостимуляції на гемодинамічні показники у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVII міжнар. наук. конф. студ., молодих вчених та фахівців, що присвяч. 215-річчю заснування мед. факультету Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна, 26–27 берез. 2020 р. Харків, 2020. С. 79–80.*

8. **Voronenko O.,** Brynza M., Kolomytseva I. Peculiarities of systolic and diastolic functions of the left ventricular taking into account medical support in patients with type 2 diabetes mellitus after implantation of a pacemaker. *International Scientific Interdisciplinary Conference: матеріали міжнар. конф., 9 жовт. 2020 р., Харків. нац. мед. ун-т. Харків, 2020. С. 93–94. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. **Вороненко О. С.** Особливості систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора. *Матеріали XXI нац. конгресу кардіологів України, 2020, І-т кардіології імені М. Д. Стражеска. Київ, 2020. С. 79–80.*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та скорочень	14
Вступ	17
Розділ 1 Сучасні медико-епідеміологічні характеристики хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету 2-го типу (аналітичний огляд літератури).....	26
1.1 Сучасні медико-епідеміологічні ризики розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету серед країн світового співтовариства	26
1.2 Світові медико-епідеміологічні характеристики цукрового діабету 2-го типу.....	29
1.3 Аритмогенні потенціали цукрового діабету та можливості фармакотерапії й електрокардіостимулятивного корегування	32
1.3.1 Патогенетичні механізми аритмогенних потенціалів цукрового діабету та рівнів глюкози	33
1.3.2 Структурне ремоделювання діабетичного серця та запальні процеси із інсулінорезистентністю як фактори розвитку фібриляції передсердь та хронічної серцевої недостатності.....	38
1.3.3 Сучасна фармакотерапія та електрокардіостимулятивне корегування аритмій і цукрового діабету	47
1.3.4 Рівні летальності пацієнтів із серцевою недостатністю, обтяженою цукровим діабетом 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора.....	55
1.4 Висновки до розділу 1	58
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	60
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів	60
2.2 Клініко-інструментальне обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу	68

2.3 Медикаментозний супровід обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу	70
2.4 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів.....	72
2.5 Висновки до розділу 2	75
Розділ 3 Клініко-інструментальні характеристики обстежених хворих до імплантування електрокардіостимулятора.....	77
3.1 Анамнестичні характеристики обстежених хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу	77
3.2 Клініко-інструментальні характеристики діагностованих порушень серцевого ритму пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу.....	79
3.3 Клініко-інструментальні особливості перебігу та медикаментозного супроводу супутньої кардіологічної патології при хронічній серцевій недостатності і цукровому діабеті 2-го типу	81
3.4 Визначення предикційних особливостей комбінованого перебігу хронічної серцевої недостатності, обтяженої цукровим діабетом 2-го типу	88
3.5 Висновки до розділу 3	89
Розділ 4 Клініко-інструментальна оцінка ефективності імплантації електрокардіостимулятора та особливості медикаментозного супроводу хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу	91
4.1 Динаміка клініко-фізикальних характеристик обстежених хворих після імплантації електрокардіостимулятора.....	91
4.2 Аналіз динаміки основних параметрів Ехо-КГ обстежених пацієнтів після імплантації електрокардіостимулятора.....	94
4.3 Особливості медикаментозного супроводу хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу залежно від ефективності імплантації електрокардіостимулятора.....	102

4.4 Висновки до розділу 4	106
Розділ 5 Кореляційний аналіз особливостей клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних характеристик хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу....	109
5.1 Взаємозалежність клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних особливостей хворих із хронічною серцевою недостатністю, обтяженою цукровим діабетом 2-го типу	109
5.2 Кореляційний аналіз клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних характеристик осіб контрольної групи....	121
5.3 Висновки до розділу 5	128
Розділ 6 Критеріальний математичний комплекс прогнозування відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу....	130
6.1 Покрокові регресійні моделі прогнозування відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу	130
6.2 Висновки до розділу 6	143
Розділ 7 Аналіз та узагальнення отриманих результатів	145
Висновки	152
Практичні рекомендації.....	156
Список використаних джерел.....	157
Додатки.....	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

AB	– атріовентрикулярний
AG	– артеріальна гіпертензія
AT	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори ренін-ангіотензивної системи
ВШ	– відношення шансів
ГПП-1	– глюкагон-подібний пептид-1
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчі інтервали
ДУ	– Державна Установа
ЕКС	– електрокардіостимулятор
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ІАПФ	– інгібітори протонної помпи
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
ММ	– маса міокарду
НАМН	– Національна Академія медичних наук
ПКС	– постінфарктний кардіосклероз
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СНзбереж	– серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого
ФВЛШ	шлуночка

СНпроміж	– серцева недостатність із проміжною фракцією викиду лівого
ФВЛШ	шлуночка
СНзнижФ	– серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого
ВЛШ	шлуночка
США	– Сполучені Штати Америки
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССЗ	– серцево-судинна система
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ACCORD	– дії щодо контролю серцево-судинного ризику при діабеті (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
ADA	– American Diabetes Association (Американська асоціація діабетологів)
CaMKII	– кальмодулін-залежна протеїнкіназа II
CRT-D	– імплантація дефібрилятора
DDD	– двокамерна передсердно-шлуночкова біокерована стимуляція
DDDR	– двокамерна передсердно-шлуночкова біокерована стимуляція з частотною адаптацією
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
ICD	– кардіовертер-дефібрилятор
IDF	– International Diabetes Federation (Міжнародна Діабетична Федерація)
IL	– інтерлейкін
MADIT- CRT	– Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy (Багатоцентрова автоматична імплантація дефібрилятора з терапією серцевої ресинхронізації)

Na	– натрій
NO	– оксид азоту
NYHA	– New York Heart Association (Нью-Йоркська асоціація серця)
O-GlcNAc	– О-пов'язаний N-ацетилглюкозамін
SGLT-2	– натрій-залежний переносник глюкози 2-го типу
TGF- β	– трансформуючий фактор росту β
VAT	– однокамерна Р-синхронізована шлуночкова стимуляція
VDD	– однокамерна Р-синхронізована R-регульована шлуночкова стимуляція
VOO	– асинхронний режим
VVI	– однокамерна шлуночкова стимуляція «за вимогою»
VVIR	– однокамерна шлуночкова стимуляція «за вимогою» з частотною адаптацією

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогоднішній день хронічна серцева недостатність (ХСН) являє собою глобальну світову медико-соціальну проблему, на вирішення якої спрямовуються зусилля провідних науковців усього світового співтовариства. Не дивлячись на значні досягнення в профілактичному, терапевтичному та дослідницькому спрямуванні, ще й на теперішній час негативні медико-соціальні наслідки ХСН у вигляді високих рівнів поширеності, первинної захворюваності, інвалідності, смертності та значних економічних збитків через необхідність впровадження вартісних діагностично-лікувальних, профілактичних, реабілітаційно-абілітаційних та інших заходів продовжують турбувати провідних науковців та організаторів й управлінців охорони здоров'я провідних країн світу [1–3]. Так, серцева недостатність (СН) серед багатьох економічно розвинених країн постає серед першочергових причин госпіталізації у хворих старше 65 років [4–6].

Окрім невтішних рівнів поширення ХСН, велике занепокоєння викликає й часта коморбідна обтяженість СН цілим переліком можливих супутніх патологій, які ще більше обтяжують перебіг ХСН та в більшому ступені провокують розвиток негативних наслідків. Одним з таких обтяжень, які досить часто зустрічаються разом із ХСН, є цукровий діабет (ЦД).

Останніми роками провідними світовими науковцями було переконливо доведено, що ЦД провокує значні збільшення ризиків розвитку СН і різноманітних серцево-судинних ускладнень, серед яких ХСН посідає перші шпальта. Було доведено, що при ЦД 2-го типу більш ніж у половини хворих діагностують пошкодження коронарних артерій, у 20,0 % – ретинопатію та мікроальбумінурію та ще цілу низку патології практично усіх органів та систем організму. ЦД 2-го типу є провідною причиною розвитку повної сліпоти, термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, підвищених ризиків смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) тощо.

При цьому, дослідженнями було доведено, що при ХСН ризики розвитку ЦД 2-го типу збільшуються практично в 2 рази [7], а при ЦД ризики розвитку ХСН збільшуються більш ніж в 2 рази [8]. Дані результати вказують на значні патогенетичні зв'язку ХСН та ЦД, через що й відзначаються високі рівні поширеності коморбідного перебігу ХСН та ЦД 2-го типу [9, 10].

Також, відзначається й значні збільшення тяжкості перебігу при коморбідності ХСН і ЦД. Так, при ХСН та ЦД ризики госпіталізації через гостру декомпенсацію ХСН збільшуються в 1,5–2,0 рази [11, 12], а ризики смерті – в 1,8–2,0 рази [13].

На сьогодні у всьому світі відзначаються значно високі рівні захворюваності на ЦД (близько 8,3 %; 463 млн. осіб). Невтішні й прогнозовані рівні збільшення захворюваності на ЦД. Так, за прогнозами експертів, вже до 2030 р. чисельність таких хворих в усьому світі становитиме 9,2 %; 578 млн. осіб зі збільшенням до 2045 р. аж до 9,6 %; 700 млн. Окрім цього, в усьому світі відзначається збільшення захворюваності саме на ЦД 2-го типу. В результаті проведеного метааналізу за даними 751 популяційного дослідження, що включали більш ніж 4 млн. осіб із 146 світових країн було визначено значне збільшення цієї патології [14].

Поширеність ЦД має значні рівні і для нашої держави. Так, за 2008–2012 рр. відзначено значне зростання поширеності ЦД з 1138120 до 1311335 випадків, які й по сей день продовжують невпинно зростати.

Окрім цього, відзначається, що ЦД високоасоційований із розвитком різноманітних порушень серцевого ритму, які клінічно проявляються тахікардією, брадикардією чи нерегулярними скороченнями серця. Було доведено, що тривалі епізоди порушення серцевого ритму значно збільшують ймовірність розвитку інсульту, СН, зупинки серця тощо.

Надійний спосіб лікування аритмій – електрокардіостимуляція (ЕКС) – є загальновизнаним та успішним методом лікування важких аритмій, а також ефективною процедурою при відновленні атріовентрикулярної (АВ), між- і внутрішньошлуночкової синхронності, в поліпшенні функції лівого

шлуночка (ЛШ), в зниженні функціональної мітральної регургітації і в зворотному ремоделюванні ЛШ. ЕКС все частіше використовується у багатьох пацієнтів з високими функціональним класом (ФК) ХСН і сприяє не тільки поверненню до активного життя, але й збільшенню рівнів виживаємості. Але проведення постійної стимуляції не знімає потреби в медикаментозному супроводі у пацієнтів з ХСН, а наявність супутньої патології у вигляді ЦД 2-го типу тільки ускладнює задачу.

Сучасна фармакотерапія ЦД цілковито спрямована на попередження ускладнень, в першу чергу серцево-судинних. Окрім цього, виконується корекція гіперглікемії і підтримання її рівня в нормативних межах. Оскільки патогенетичні механізми виникнення аритмії у пацієнтів на ЦД ще остаточно не вивчені, точно оцінити вплив антигіперглікемічних засобів на перебіг ХСН досить важко. Доведено, що простого контролю за рівнем глікемії недостатньо для попередження кардіоваскулярної патології.

Незважаючи на актуальність та вивченість даної проблематики, ще й на сьогодні існує велика кількість питань стосовно ефективності медикаментозного лікування пацієнтів, пацієнтів на ХСН із ЦД 2-го типу, особливо після імплантації постійного ЕКС, що і обумовило дане наукове дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Терапевтичний супровід пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами і кардіоресинхронізуючими пристроями» (номер державної реєстрації 0115U005080).

Мета дослідження: визначити та клінічно обґрунтувати особливості і прогностичні можливості впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні

завдання дослідження:

1. Провести системний аналіз та узагальнення сучасного світового досвіду щодо проблематики перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.
2. Встановити та проаналізувати клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.
3. Визначити і прогностично підтвердити предиктори виникнення та розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.
4. На підставі результатів клініко-лабораторного та інструментального аналізу з'ясувати клінічну та терапевтичну ефективність імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу.
5. Провести кореляційний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі цукрового діабету після імплантації постійного електрокардіостимулятора.
6. З'ясувати і провести прогностичну оцінку предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора із розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у хворих із хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.

Об'єкт дослідження: хронічна серцева недостатність на тлі цукрового діабету.

Предмет дослідження: медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та інструментальні показники хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу до та після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Методи дослідження: системного аналізу та узагальнення (для проведення аналізу світового та вітчизняного досвіду за результатами досліджень, висвітлених у сучасній світовій та вітчизняній літературі щодо питань проблематики перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності

на тлі цукрового діабету), проспективно-ретроспективні (для встановлення в динаміці змін параметрів клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету до та після встановлення електрокардіостимулятора), клініко-параклінічні (зادля визначення клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету до та після встановлення електрокардіостимулятора), медико-епідеміологічні (для визначення клініко-анамнестичних та епідеміологічних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету), математичного моделювання та прогнозування (для визначення прогностичних особливостей предикторів виникнення та розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету з оцінкою предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора та розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у таких хворих), медико-статистичні (для аналізу і оцінки вірогідності отриманих результатів клініко-лабораторного та інструментального аналізу і визначення клінічної та терапевтичної ефективності імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг та прогнозування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Встановлено, що імплантація постійного електрокардіостимулятора сприяє нормалізації основних ехокардіографічних показників, стану серцевого м'язу у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність, як з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього: через 12 міс. після імплантації відбувається вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка, зниження кінцево-діастолічного розміру, кінцево-систолічного розміру та кінцево-

діастолічного об'єму лівого шлуночка у динаміці спостереження, але наявність метаболічної патології асоціюється з менш значною динамікою фракції викиду лівого шлуночка.

Виявлено, що хоча ефективність електрокардіостимулятора не залежить від типу серцевої недостатності (серцева недостатність зі збереженою/проміжною/зниженою фракцією викиду, наявність серцевої недостатності з проміжною фракцією викиду у осіб із супутнім цукровим діабетом 2-го типу асоційована з тенденцією до відсутності відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора порівняно з ізольованим перебігом хронічної серцевої недостатності.

Визначено, що супутня артеріальна гіпертензія чинить несприятливий вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності: за наявності супутньої артеріальної гіпертензії високих градацій, підвищеного систолічного артеріального тиску зростає частота госпіталізації в ургентному порядку.

Встановлено, що у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу рівень глікемії натщесерце чинить значний вплив на кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка до імплантації електрокардіостимулятора, кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка після імплантації електрокардіостимулятора, також як проведення гіпоглікемічної терапії.

Отримано нові наукові дані про достовірні предиктори відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора: у всіх обстежених пацієнтів є тип атріовентрикулярної блокади, ішемічна хвороба серця та стадія артеріальної гіпертензії, фронтальний та горизонтальний кути α , кількісна та якісна характеристика фракція викиду лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка. Встановлено, що вірогідність відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора в осіб із супутнім цукровим діабетом 2-го типу залежить від індексу маси тіла, прийому гіпоглікемічних препаратів, фракції викиду лівого шлуночка у відсотковому та якісному вираженні; тоді, як ефективність імплантації електрокардіостимулятора при ізольованому

перебігу хронічної серцевої недостатності не залежить від рівня глікемії натщесерце та глікозильованого гемоглобіну.

Встановлені додаткові критерії для відбору пацієнтів та завчасне виявлення відповідачів на стимуляцію. Неефективність імплантації електрокардіостимулятора у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність з цукровим діабетом 2-го типу вірогідно асоціюється зі зростанням рівня глікемії натщесерце: збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно знижує результативність електрокардіостимулятора у 2 рази. Розроблена формула для прогнозу відповіді пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на електрокардіостимулятор.

Визначено, що медикаментозна терапія, яку отримують пацієнти у перед- та постопераційний період чинить значний вплив на ефективність імплантації електрокардіостимулятора: вона вірогідно зростає за умов постійного прийому β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів до ангіотензину II та конкретного гіпоглікемічного засобу (дапагліфлозину), тоді, як прийом антиаритмічних засобів, навпаки, зменшує її. Гарна відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора дозволяє не тільки поліпшити самопочуття пацієнтів, підвищити показник кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, а також зменшити необхідність призначення діуретиків, антиаритміків, скоротити добові дози сечогінних.

Практична значимість отриманих результатів.

Розроблено комплексний підхід до виявлення предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу. Отримані результати обґрунтовують необхідність обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в аспекті визначення показників глюкози крові натщесерце та глікозильованого гемоглобіну, проведення ультразвукового дослідження серця з метою ранньої персоніфікованої діагностики субклінічного ураження

серця, проведення електрокардіографічного дослідження.

Розроблено формулу з метою визначення відповідників на імплантацію електрокардіостимулятора, у яку увійшли наступні показники: постінфарктний кардіосклероз, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів.

Урахування даних, отриманих у дослідженні, дозволить оптимізувати діагностично-лікувальну тактику ведення пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного електрокардіостимулятора в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу, надасть можливість лікарям розробити персоніфіковані стратегічні підходи з метою відбору пацієнтів перед імплантацією електрокардіостимулятора, що призведе до зменшення кардіоваскулярного ризику.

Результати роботи впроваджено у науково-дослідний процес Інституту медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва, практичну діяльність терапевтичного відділення Спеціалізованої медико-санітарної частини № 13, амбулаторії № 1 Комунального неприбуткового підприємства «Міська поліклініка № 24» Харківської міської ради. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, до кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Особистий внесок дисертанта.

Автором самостійно проведено аналітичний огляд джерел науково-медичної та методологічної інформації за темою роботи, сформульована основна робоча гіпотеза, мета та завдання дослідження, сформовано основну методологію роботи, визначено та реалізовано основні методи дослідження, написані усі розділи дисертації. Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, його аналітичну обробку, реалізовано усі клінічні дослідження. Здобувачем розроблено карти обстеження пацієнтів, заповнено первинну медичну документацію особисто.

Автором особисто створені комп'ютерні бази даних досліджених,

проведено системний аналіз і наукову інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано висновки і запроваджено рекомендації для впровадження в клінічну практику отриманих результатів дослідження. Особисто оформлені результати дослідження та сформульовані основні положення дисертації.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації представлено на науково-практичній конференції студентів, молодих вчених та лікарів «Kharkiv international annual scientific meeting» (Харків, 30–31 травня 2019 р.), міжнародній конференції «International Scientific Interdisciplinary Conference» (Харків, 9 жовтня 2020 р.), XVII міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», що присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (26–27 березня 2020 р.), XXI національному конгресі кардіологів України Інституту Кардіології імені М. Д. Стражеска (Київ, 22–25 вересня 2020 р.).

Публікації.

За результатами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 1 одноосібно), 1 – у журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 4 тези у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Об'єм і структура дисертації.

Дисертація викладена на 204 сторінках машинописного набору та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел містить 302 найменувань, з них 34 — кирилицею і 268 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕДИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні медико-епідеміологічні ризики розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету серед країн світового співтовариства

За визначенням багатьох провідних науковців та офіційних медико-статистичних даних, ССЗ на сьогоднішній день посідають перші шпальта за поширеністю та причинно-наслідковими механізмами смертності у більшості провідних країн світового співтовариства [15]. З огляду на це, більшість сучасних наукових розробок провідних дослідників спрямовується на проблематиці раннього виявлення будь-яких структурно-функціональних розладів серцево-судинної системи (ССС), які спроможні призвести до різноманітних захворювань та порушень нормального функціонування ССС аж до виникнення та розвитку гострої та ХСН [16]. На превеликий жаль, серед усього світового співтовариства ХСН, незважаючи на існуючі успіхи в її профілактиці та лікуванні має тенденції до глобальної епідемії, яка характеризується досить негативними медико-соціальними наслідками та має невтішні прогнози щодо значних рівнів збільшення рівнів її поширеності в майбутньому [17]. Згідно з існуючими прогнозами, наприклад, у Сполучених Штатах Америки до 2030 р. загальні витрати на лікування та реабілітацію наслідків, пов'язані з ХСН, можуть сягнути 69,7 млрд. дол. порівняно з 2012 р. (30,7 млрд. дол.), показавши збільшення на 127,0 % [18].

Слід вказати, що за різноманітними даними, показник поширеності ХСН серед світових країн на сьогодні складає близько 4,3 % [19]. Інші результати вказують, що поширеність ХСН у всьому світі складає близько 37,7 млн. осіб. Серед розвинених країн цей показник має ще більш значні рівні і складає 1,0–2,0 % від усього дорослого населення [20], а зі збільшенням віку (70 років та старше) і взагалі сягає рівнів 10,0 % [21, 22].

Окрім цього, слід вказати, що хоча й розвиток фармакологічної науки дозволив значно поліпшити медико-соціальні прогнози при ХСН, на сьогодні ще зазначаються досить невтішні рівні серед таких хворих за показниками їх летальності та виживаємості [23, 24]. Так, згідно з К. S. Shah та співав., п'ятирічна смертність при розвитку прогресуючої ХСН у хворих складає близько 50,0 % [25], а за іншими даними, загальна смертність у результаті розвитку ХСН значно перевищує рівні смертності від інфаркту міокарда [26].

З огляду на вищевказане, глобальним питанням постає пошук механізмів профілактики ХСН, зниження рівнів її поширення та попередження негативних наслідків у вигляді передчасної смерті та розвитку стійкої втрати працездатності. Задля цього досить важливим завданням сучасної медицини є визначення основних факторів ризику розвитку ХСН та патогенетичних механізмів її виникнення. Слід вказати, що ХСН володіє тісним взаємозв'язком із цілою низкою супутніх (коморбідних) захворювань та станів, які надають тригерного «поштовху» її виникнення та розвитку та значно обтяжують стан хворого [27–30]. Серед таких захворювань частіш за все визначають ожиріння, гострі та хронічні хвороби нирок, ЦД 2-го типу та ще цілу низку хвороб, які спроможні значно обтяжувати ХСН та в більшості випадків слугувати у якості її тригера [31–34].

Одним із захворювань, які значно обтяжують перебіг ХСН, спроможні провокувати розвиток негативних наслідків та досить часто постають у якості «пускового» механізму виникнення та розвитку ХСН є ЦД, при якому, одним з провідних компонентів формування ХСН, незалежно від її етіології, є ремоделювання серця, тобто структурні зміни ЛШ, що включають в себе процеси гіпертрофії і дилатації міокарду. Це, в свою чергу, призводить до зміни і порушень як систолічної, так і діастолічної функції [35–43]. Запобігання ремоделювання серця є провідним фактором у зупинці формування та прогресування ХСН. Нажаль, в більшості пацієнтів з такими змінами, медикаментозна терапія не супроводжується значним поліпшенням їх стану [44–63].

Вплив ЦД на ХСН цілковито пов'язаний із патогенетичними механізмами: прогресування атеросклерозу, яке наслідкує в подальшому розвиток ішемії міокарда та ураження серцевого м'язу через тривалу

гіперглікемію. При цьому, існує й обернений взаємозв'язок між ХСН та ЦД: при ХСН відзначається значно збільшені рівні резистентності до інсуліну та збільшені ризики виникнення та розвитку ЦД [64]. Провідні вчені вказують на значні ризики виникнення та розвитку ХСН при ЦД порівняно із загальною популяцією осіб із ХСН та без ЦД, що ще підтверджується й значно вищими рівнями смертності пацієнтів із ХСН та ЦД [65–76].

Дані парадигми підтверджуються й проведенням Y. Wang та співав. метааналізом 21 дослідження, які включали результати більш ніж 1,1 млн. хворих за період 1946–2014 рр., який визначив вірогідні фактори ризику виникнення та розвитку ХСН, у якості яких постали: ЦД 2-го типу в поєднанні з ішемічною та гіпертонічною хворобами й захворюваннями периферичних судин [77]. Інші дослідження [78] вказали на досить часте поєднання ХСН та ЦД 2-го типу [79–89] аж до 30,0 % рівня зустрічаємості ЦД 2-го типу при ХСН, що й підтверджується С. Kistorp та співав. та інші, які вказують на 25,0 % рівні пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХСН у Данії й Великій Британії [90, 91]. Ще більші рівні (57,0 %) поширеності ЦД 2-го типу у хворих із ХСН відзначені у мешканців Південно-Східної Азії порівняно з жителями Кавказу (24,0 %) [92]. Інші вчені також вказують на тісний етіопатогенетичний взаємозв'язок ХСН і ЦД, що значно знижує позитивні прогнози лікування та наслідків захворювань [93–98]. Вказується, що гіперглікемія практично стовідсотково викликає значні структурні та функціональні зміни серця й серцевої функції й може продукувати розвиток атеросклерозу та діабетичної кардіоміопатії [99–101]. Визначаються й статеві відмінності у можливості виникнення та розвитку ХСН при ЦД. Так, W. B. Kannel та співав. констатують, що чоловіки та жінки із ЦД 2-го типу мають відповідно в 2,4 та 6,0 рази вищі ризики виникнення та розвитку ХСН порівняно із хворими без ЦД [102]. При цьому, зустрічаємість ЦД у хворих із ХСН D. A. Cas та співав. і L. H. Lund та співав. підтверджено на рівні 24,0–40,0 % [103, 104]; що підтверджується й результатами досліджень 581 хворого, виконаними в Данії (28,0 % хворих мали раніше не діагностовану ХСН) [105], а за іншими дослідженнями – 22,0 % у хворих, старших за 65 років [106].

Слід вказати, що коморбідне обтяження ХСН ЦД значно знижує прогнози

одужання [107] та збільшує відсоток госпіталізацій хворих на 30,0 % [65, 108] й ризику серцево-судинних ускладнень [109, 110]. Окрім цього, вказується, що хворі з ЦД 2-го типу, які лікувалися стаціонарно, мали значні (23,0–30,0 %) рівні трирічної смерті від серцево-судинних ускладнень [59, 63]. При цьому, залежно від вікових характеристик, смертність у осіб, до 75 років із ХСН наявність ЦД визначає збільшення ризиків 5-річної смертності практично в 2 рази [111].

1.2 Світові медико-епідеміологічні характеристики цукрового діабету 2-го типу

Термін ЦД поєднує групу метаболічних розладів, яких об'єднує одна спільна риса: протягом значного часу у хворих на цю патологію зростає рівень цукру в крові, тобто розвивається гіперглікемія. При ЦД 1-го типу вона обумовлена втратою β -клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін та нездатністю підшлункової залози синтезувати достатню кількість інсуліну [112], тоді як основними патогенетичними чинниками високого рівня глікемії при ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність та нездатність організму реагувати на вже синтезований інсулін [113].

Окрім гіперглікемії, характерної для кожного типу ЦД, є ще одна однакова властивість, яка поєднує усі форми захворювання: незалежно від типу, ЦД являє собою проблему глобального рівня, котра перетворюється у значний тягар як для окремого хворого, так і для усього суспільства в цілому та економіки будь-якої країни світу, незалежно від рівня її розвитку та доходів населення. Цей факт підтверджують епідеміологічні дані, що наведені у 9-й редакції Атласу Діабету Міжнародної Діабетичної Федерації (International Diabetes Federation, IDF) [114]. З кінця XX ст. відзначається неухильне зростання поширеності ЦД, завдяки чому, у медичному суспільстві стали говорити про «неінфекційну епідемію» ЦД. Згідно з ключовими даними Атласу IDF, нині серед кожних 11 дорослих у віці 20–79 років одна особа страждає на ЦД, що у глобальному масштабі складає 463 млн. хворих. При цьому, зазначена цифра не є остаточною, тому що близько 50,0 % хворих на ЦД є недіагностованими, тобто 232 млн. осіб у світі

страждають від гіперглікемії та її наслідків, але навіть не мають уявлення про наявність у них важкої патології. Слід вказати, що переважна більшість хворих на ЦД є особами працездатного віку; 79,0 % пацієнтів мешкає у країнах з низьким соціально-економічним рівнем, а двоє з трьох (310,3 млн.) хворих відносяться до урбанізованого (міського) населення. Економічні витрати на лікування ЦД залишаються досить високими та складають близько 760 млрд. американських доларів [114].

Згідно зі статистичними даними експертів IDF, за 2019 р. у світі на ЦД страждає близько 8,3 % осіб (що складає 463 млн.), а в країнах Європи – 6,3 %. За прогнозами цієї авторитетної міжнародної організації, вже до 2030 р. у світі чисельність хворих на ЦД значно зросте та становитиме 9,2 % (578 млн.) з подальшим поступовим збільшенням до 2045 р. аж до 9,6 % (700 млн.). Прогнозовано, що кількість представників Європейських країн з ЦД також буде зростати та до 2030 і 2045 рр. досягне відповідно 7,3 % та 7,8 % [114].

На жаль, невтішними рівні поширеності ЦД є й для нашої країни. Вказується, що епідемія ЦД захлснула й Україну. Слід вказати, що протягом 2008–2012 рр. відбувалося значне зростання поширеності цього захворювання з 1138120 до 1311335 випадків відповідно [115]. Відзначається, що рекордну кількість хворих на ЦД було зареєстровано у 2013 р. – 1380047 осіб, а вперше виявлений діабет було діагностовано у 123422 хворих; при цьому, відповідно, його поширеність склала 3041,6 на 100 тис. населення, а первинна захворюваність – 272,0 [115]. Станом на 2017 р., кількість всіх зареєстрованих випадків ЦД трохи зменшилася, але продовжує знаходитися на досить високому рівні – 1270929 випадків. Нажаль, зниження цього показника не було пов'язано з покращенням первинної та вторинної профілактики, а цілковито було обумовлено відсутністю статистичних даних з АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей. Вірогідно, що при наявності зазначених даних, можна стверджувати про вірогідне збільшення захворюваності та поширеності ЦД в Україні протягом останніх 10–15 років практично у 2–2,5 рази, що повністю відповідає прогнозам IDF та сучасним світовим тенденціям. Але, приймаючи до уваги твердження експертів IDF щодо значної (50,0 %) розповсюдженості

прихованих форм захворювання, істинні масштаби ураження ЦД громадян нашої країни повинні перевищувати 3 млн. осіб, яскраво підтверджуючи епідемічний характер поширеності зазначеної патології.

Слід вказати, що протягом останнього десятиріччя переконливо доведено, що ЦД є незалежним фактором ризику розвитку СН і серцево-судинних ускладнень [116, 117]. Нині, на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, у 50,0 % хворих діагностують пошкодження коронарних артерій, 20,0 % пацієнтів мають ретинопатію, ще 20,0 % – мікроальбумінурію [117–119]. Зазначається, що ЦД 2-го типу є провідною причиною повної сліпоти, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, смерті від ССЗ тощо [116–119]. При цьому, констатується, що тривала гіперглікемія була асоційована з розвитком клінічно значущих ускладнень: ССЗ і патології нирок [116]. Окрім цього, доведено, що ЦД асоційований з розвитком різноманітних порушень серцевого ритму [116–119]. Порушення серцевого ритму на тлі ЦД може клінічно проявлятися швидкими (тахікардія), повільними (брадикардія) або нерегулярними скороченнями серця [120]. Незважаючи на те, що переважна більшість аритмій не є тяжкою, тривалі епізоди порушення серцевого ритму збільшують ймовірність розвитку інсульту, СН, зупинки серця [121, 122], в результаті чого в більшості випадків розвивається ХСН.

Одним з найпоширеніших видів аритмій, на тлі якої спроможна розвинути гостра та ХСН є так звана фібриляція передсердь (ФП), яка асоційована зі значним зростанням захворюваності і смертності [123]. Слід вказати, що багатьма дослідженнями встановлено, що досить тривалий епізод ФП досить часто викликає формування і прогресування структурно-функціональних захворювань серця та клінічних проявів ХСН.

Протягом декількох останніх десятиліть було отримано переконливі доказові дані, котрі підтверджують здатність ЦД провокувати появу різноманітних аритмій, у тому числі й ФП [116, 117, 124]. За даними метааналізу D. Aune et al. [125], ризик розвитку ФП у хворих на ЦД становить 1,30 (95,0 % довірчі інтервали (ДІ) 1,03–1,66) порівняно з особами без цієї ендокринологічної патології ($p < 0,0001$). При цьому, було

зафіксовано достовірний взаємозв'язок між предіабетом і виникненням ФП (скориговане відношення шансів (ВШ) 1,20; 95,0 % ДІ 1,03–1,39) [125]. Наявність ЦД у пацієнтів з ФП була асоційована з високим ризиком летального випадку як з будь-яких причин (скориговане ВШ для осіб < 70 років: 1,63; 95,0 % ДІ 1,04–2,56; для пацієнтів > 70 років: 1,25; 95,0 % ДІ 1,09–1,44), так і з кардіоваскулярних (скориговане ВШ для осіб < 70 років: 2,20; 95,0 % ДІ 1,22–3,98; для пацієнтів > 70 років: 1,24; 95,0 % ДІ 1,02–1,51) причин. Крім цього, було визначено, що поєднання ЦД і ФП провокує зростання ризику раптової серцевої смерті, госпіталізації з кардіоваскулярних і некардіоваскулярних причин, не впливаючи при цьому на ймовірність розвитку тромбоемболії, вперше діагностованої СН та госпіталізації у зв'язку з розвитком кровотеч [126].

Ще висловлюється припущення щодо здатності ЦД сприяти розвитку різноманітних типів аритмій, але нині найбільш вивченим є взаємозв'язок між наявністю ЦД та виникненням ФП [116, 117]. Тому, сучасні уявлення щодо розвитку аритмій (брадикардії тощо) на тлі ЦД представляють на моделі ФП.

1.3 Аритмогенні потенціали цукрового діабету та можливості фармакотерапії й електрокардіостимулятивного корегування

Слід вказати, що спочатку аритмогенний потенціал ЦД заперечувався різними вченими: результати деяких обсерваційних досліджень опротестовували наявність зв'язку між ЦД, гіперглікемією та виникненням ФП [127–130]. Вчені вважали, що хворим на ЦД більш притаманна ішемічна хвороба серця (ІХС), але, згодом стало зрозуміло, що порушення серцевого ритму є значущою кардіоваскулярною проблемою, яка притаманна як пацієнтам з ЦД 1-го типу, так і 2-го [127, 131].

Вперше, подібні дані було отримано у ході Фремінгемського дослідження, згідно дизайну якого, за станом відібраних пацієнтів спостерігали протягом 38 років [124]. Автори цієї роботи переконливо довели, що ЦД є незалежним чинником ризику ФП. Такі протилежні результати, отримані під час обстеження різноманітних популяцій, ймовірно

були обумовлені наявністю гендерно-вікових відмінностей [127, 128] та різною етнічною приналежністю [132, 133].

Згідно з результатами іншого комплексного мета-аналізу було визначено, що ймовірність розвитку ФП у хворих на ЦД на 40,0 % вища, ніж у пацієнтів, які не мають подібної метаболічної патології [131]. В іншому, нещодавно опублікованому, метааналізу зафіксовано зростання ризику ФП у осіб з передіабетом та у хворих на ЦД майже на 20,0 % та 28,0 %, відповідно [125]. У цьому мета-аналізі також була констатована залежність між рівнем гіперглікемії і розвитком ФП, що свідчить про важливу роль високого рівня глікемії у розвитку аритмій. При цьому, в одному великомасштабному дослідженні ($n = 845000$) ЦД визнано сильним та незалежним чинником ризику не тільки ФП, а й іншої кардіоваскулярної патології [134]. З іншого боку, ожиріння, яке є характерним для більшості хворих на ЦД, також є самостійним та незалежним предиктором розвитку ФП. Одночасна наявність двох факторів ризику (ожиріння та ЦД) може посилювати ймовірність ураження провідної системи серця [135, 136]. При цьому, було доведено, що обсяг перикардіальної жирової тканини також значно пов'язаний з виникненням ФП [137]. Завдяки зазначеним даним, висловлюються припущення щодо здатності ЦД провокувати виникнення інших порушень ритму (наприклад, шлуночкові аритмії), оскільки механізм їх формування вельми подібний до такого при ФП [138].

Отже, на сьогодні, аритмогенний потенціал ЦД більше не викликає сумнівів, тому, за хворими з латентною (передіабет) та явною клінічною симптоматикою ЦД слід проводити активне спостереження з метою виявлення, профілактики та своєчасного лікування серцевих аритмій.

1.3.1 Патогенетичні механізми аритмогенних потенціалів цукрового діабету та рівнів глюкози

Значно важливим на сьогодні є й питання визначення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку аритмогенного потенціалу ЦД. Незважаючи на те, що в даний час існують переконливі докази взаємозв'язку

ЦД і порушень серцевого ритму, механізми виникнення аритмій на тлі гіперглікемії ще остаточно не вивчені. Існує декілька гіпотез, які пояснюють цей феномен: гіпер- та гіпоглікемія, лабільність показників глікемії, дезорганізація автономної нервової системи зі зниженням парасимпатичного захисту, структурне ремоделювання, порушення провідної системи, зміни функціональної активності мітохондрій, активація запального процесу, розвиток фіброзу тощо. Однією з найбільш розповсюджених теорій щодо розвитку ФП на тлі ЦД є негативний вплив гіперглікемії. З одного боку, це припущення підтверджує метааналіз декількох клінічних досліджень, автори якого прийшли до висновку щодо наявності тісного взаємозв'язку між рівнем глікемії і розвитком ФП [125]. Вчені підкреслили, що саме надлишковий вміст глюкози в крові може бути основним фактором, який сприяє виникненню ФП [125]. Однак, дане твердження може виявитися неточним, тому що в одних дослідженнях інтенсивний контроль глікемії не дозволив скоротити рівень летальності з кардіоваскулярних причин і смертність від усіх причин [139–141], а в інших, навпаки, навіть асоціювався зі зростанням летальності [142] та інших негативних наслідків [143, 144].

При цьому, тривалість фармакотерапії [145] і погано контрольований ЦД визнані негативними факторами, які здатні спровокувати збільшення захворюваності на ФП [131]. Ще одним аргументом проти можливого негативного впливу гіперглікемії можуть бути результати проспективного дослідження Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), в якому показано, що інтенсивний контроль над рівнем глікемії не впливав на ймовірність діагностики вперше виявленої ФП [146, 147].

Інші дослідження (експериментальні), що проведені на лабораторних тваринах, аналізували здатність ЦД провокувати розвиток ФП; було доведено, що значний вплив на розвиток аритмії чинить коливання рівня глікемії протягом доби [148]. У щурів зі стрептозотоцин-індукованим ЦД лабільність вмісту цукру у сироватці крові супроводжувалася збільшенням поширеності ФП, розвитком фіброзу передсердь, зростанням активних форм кисню [148].

При цьому, слід вказати, що останніми роками збільшується об'єм доказової бази, яка підтверджує здатність гіпоглікемічних станів провокувати

появу ФП. На сьогодні опубліковано безліч клінічних досліджень, результати котрих демонструють здатність гіпоглікемії «запускати» ФП [149, 150]. Було встановлено, що тяжка гіпоглікемія у хворих на ЦД 2-го типу асоційована з різними несприятливими наслідками, включаючи смерть через кардіоваскулярні причини [151]. У дослідженні ORIGIN переконливо доведено, що важка гіпоглікемія пов'язана зі зростанням ризику смерті від усіх причин, у тому числі й від аритмії [152]. В дослідженні, проведеному за участю хворих на ЦД 2-го типу і супутньою кардіоваскулярною патологією ($n = 30$), здійснювали ретельний моніторинг рівня глікемії в поєднанні з електрокардіографією. Виявилось, що пацієнтам, які приймають інсулін та/або препарати сульфонілсечовини, властива висока частота значної ($< 3,1$ ммоль/л), але безсимптомної гіпоглікемії, тоді як прийом метформіну та/або інгібіторів діпептидилпептидази-4 не провокував істотного падіння рівня глікемії [153]. В цій роботі відзначено, що хворі з важкою гіпоглікемією частіше страждають на шлуночкові аритмії [153]. Спостерігаючи за хворими на ЦД 2-го типу ($n = 54303$) протягом $3,3 \pm 2,5$ років, дослідники встановили, що епізоди гіпоглікемії тісно пов'язані з високою ймовірністю виникнення шлуночкової тахіаритмії/раптової серцево-судинної смерті (скориговане ВШ: 2,42; $p = 0,04$). При цьому встановлено, що прийом інсуліну провокував підвищення даного ризику в порівнянні з прийомом пероральних антигіперглікемічних препаратів (скориговане ВШ 3,05; $p = 0,01$) [154].

В іншому подібному дослідженні у пацієнтів з ЦД 2-го типу та супутньою серцево-судинною патологією контролювали вміст глюкози в інтерстиціальній рідині з одночасним зняттям електрокардіограми [151]. Встановлено, що під час епізодів нічної гіпоглікемії різко зростала частота епізодів брадикардії, з'являлися ектопічні передсердні і шлуночкові ритми, підтверджуючи тим самим роль гіпоглікемії у розвитку аритмії. Було визначено, що гіпоглікемія асоційована зі зменшенням варіабельності серцевого ритму та зростанням ймовірності розвитку аритмії [155]. Встановлено, що найбільш суттєве збільшення інтервалу QT відбувається на тлі гіпоглікемії в порівнянні з еуглікемією (узагальнені середні відмінності 0,64; 95,0 % ДІ 0,27–1,01; $p = 0,001$) [155].

Вегетативна нервова система регулює ритм серцевих скорочень за допомогою симпатичних і парасимпатичних нервових волокон. Багатьма вченими вважається, що дисфункція вегетативної нервової системи вважається фактором ризику розвитку ФП та її швидкого прогресування [156]. На сьогодні переконливо доведений взаємозв'язок між ЦД 2-го типу і вегетативною дисфункцією; в даний час виникнення нервової дисфункції розглядається як ускладнення ЦД, яке вражає різні органи і системи, в тому числі й серце [157]. Незважаючи на те, що етіологія ЦД 1-го і 2-го типів ще остаточно не вивчена, вважається, що порушення метаболічних процесів, нейросудинна недостатність, аутоімунне пошкодження і дефіцит нейрогормональних факторів росту можуть сприяти ушкодженню або втраті нервових клітин [158]. При цьому, слід вказати, що не дивлячись на значний інтерес науковців до особливостей виникнення та перебігу вегетативної кардіонейропатії, в переважній більшості випадків вона залишається досить недіагностованим ускладненням ЦД [158].

У дослідженні Framingham Offspring Study (n = 2000) була проаналізована варіабельність серцевого ритму, яка значно залежала від рівня глікемії і знижувалась у хворих пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та ЦД [159]. При цьому, затримка відновлення нормального серцевого ритму серця (показника, що використовується для діагностики вегетативної дисфункції) було визнано предиктором летальності від усіх причин серед хворих на ЦД [160, 161]; при цьому, частіше за все цей показник діагностують у пацієнтів з порушеним рівнем глікемії натщесерце порівняно зі «справжніми» хворими на ЦД [162]. Слід вказати, що ретельне вивчення особливостей перебігу ЦД та вегетативної нейропатії за допомогою швидкості відновлення частоти серцевих скорочень (ЧСС) підтвердило взаємозв'язок між ЦД, вегетативною дисфункцією і вперше виниклою ФП і СН незалежно від наявності/відсутності інших кардіоваскулярних факторів ризику [163]. Було продемонстровано наявність тісного прогресуючого прогностичного взаємозв'язку між ЦД, швидкістю відновлення серцевого

ритму і вперше виниклою ФП [163].

Окрім цього, існують дані, які підтверджують можливість прогнозування розвитку значущих кардіоваскулярних подій (в тому числі й аритмій) у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів на підставі виявлення кардіальної вегетативної нейропатії [164]. Було встановлено, що ймовірність рецидиву ФП значно зростає у хворих на ЦД з вегетативною нейропатією, наявність якої діагностували за допомогою тесту Ewing. Вегетативну нейропатію у хворих на ЦД можна запідозрити за умов подовження тривалості хвилі Р, порушення процесів деполяризації, що підтверджує тим самим здатність вегетативної нейропатії викликати неоднорідну деполяризацію передсердь, яка запускає ФП [165] та в подальшому ХСН.

Автори одного невеликого дослідження аналізували зміни вегетативної функції і процесів реполяризації на тлі довготривалої гіпоглікемії у хворих на ЦД 2-го типу ($n = 12$) і представників контрольної групи залежно від віку та індексу маси тіла (ІМТ). Всім учасникам цього дослідження проводили еуглікемічний гіперінсулінемічний клемптест в умовах еуглікемії (6 ммоль/л) або гіпоглікемії (2,5 ммоль/л) [151]. В результаті, у хворих на ЦД спостерігали певні відмінності у вегетативній регуляції під час гіпоглікемії (зміну ЧСС, варіабельності серцевого ритму, рівня артеріального тиску (АТ) порівняно зі здоровими особами з групи контролю. Можна припустити, що зміни вегетативної регуляції серцевої діяльності у хворих на ЦД здатні виникати під час епізодів гіпоглікемії, сприяючи розвитку аритмії [151].

Окрім цього, в експериментальних дослідженнях за участю лабораторних тварин були зафіксовані зміни серцевої іннервації [166, 167]. У щурів із стрептозотоцин-індукованим ЦД відзначили збільшення гетерогенності симпатичних нервових волокон [166]. Автори довели, що стимуляція симпатичної нервової системи призводить до збільшення поширеності ФП у щурів з ЦД. Ознаки хронічної β -адренергічної стимуляції також спостерігали в серцях щурів, які страждали на ЦД, в тому числі у вигляді ослаблення відповіді на стимуляцію добутаміном, зниження

регуляції $\beta 1$ -адренергічних рецепторів і збільшення кількості білка.

1.3.2 Структурне ремоделювання діабетичного серця та запальні процеси із інсулінорезистентністю як фактори розвитку фібриляції передсердь та хронічної серцевої недостатності

Структурне ремоделювання серця, ймовірно, відіграє значну роль у розвитку аритмії та ХСН у хворих на ЦД і ожиріння. Гіпертрофія передсердь, фіброз, накопичення ліпідів у кардіоміocyтах (які є предикторами виникнення та розвитку ХСН) спостерігається при ожирінні та ЦД 2-го типу [144, 168]. При цьому, значний фіброз передсердь вважається вірогідною ознакою ФП; він потенціює розвиток та хронізацію аритмії й ХСН: представлені докази виникнення та прогресування фіброзу міокарда на тлі ЦД 1-го та 2-го типів [169, 170]. Вважають, що фіброз міокарда порушує геометрію серця і змінює механічну структуру, електричну проводимість і хімічний склад кардіоміocyтів. При цьому, структурне ремоделювання серця призводить до появи певних архітектурних змін (включаючи фіброз, зміну довжини кардіоміocyтів) і збільшення осьової резистентності кардіоміocyтів, що ускладнює провідність електричних імпульсів та обумовлює виникнення дисфункції провідної системи [171].

Окрім цього, результати багатьох експериментальних досліджень підтверджують розвиток фіброзу міокарда у тварин, хворих на ЦД [172, 173]. Так, у щурів лінії Goto-Kakizaki, генетично схильних до розвитку ЦД і порушенню толерантності до глюкози без супутнього підвищення маси тіла, була зафіксована висока частота аритмій, особливо ФП, у порівнянні з контрольними тваринами без подібної патології [172]. Однак, в цій роботі не аналізувалися особливості прогресування захворювання, що дещо ускладнює оцінку генезу аритмії: або вона розвивалася внаслідок фіброзу передсердь чи фіброз є чинником, який самостійно здатен обумовлювати появу ФП. В іншому дослідженні відзначена висока вірогідність розвитку інтерстиціального фіброзу передсердь і електрофізіологічних змін, включаючи збільшення внутрішньопередсердної провідності та зростання тривалості ефективного

рефрактерного періоду передсердь у кроликів з аллоксан-індукованим ЦД; автори припустили, що саме ці зміни провокують появу ФП [173].

Велику увагу приділяють також кінцевим продуктам гліколізу – білкам або ліпідам, які піддаються гліколізу в умовах гіперглікемії та стають однією з основних причин виникнення ускладнень ЦД [174]. Слід вказати, що кінцеві продукти гліколізу і їх рецептори здатні значно сприяти структурному ремоделюванню діабетичного серця. В експериментальних моделях стрептозотоцин-індукованого ЦД зафіксовано зростання концентрації кінцевих продуктів гліколізу та їх рецепторів у передсердях щурів; проте, додаткове введення фактору росту сполучної тканини інгібувало їх рівень і сприяло зменшенню фіброзуванню передсердь [172]. При цьому, підвищення рівня рецепторів кінцевих продуктів гліколізу було асоційовано з розвитком ФП, проте, взаємозв'язок між ними і наявністю ЦД в цьому дослідженні не підтверджений [175, 176]. Таким чином, слід відзначити, що структурні зміни міокарда значно сприяють виникненню і персистенції ФП [122] та надають можливості виникненню та розвитку ХСН.

Також, слід вказати, що окрім структурної перебудови міокарду, і хронічний запальний процес визнано значним фактором ризику виникнення аритмій та ХСН, корекція яких часто потребує проведення оперативного втручання. Доведено, що високий рівень С-реактивного білка асоційований зі значною ймовірністю виникнення ФП [177] та на думку деяких дослідників даний показник може використовуватися в якості предиктора розвитку ФП [178, 179]. Згідно зі сучасними поглядами на патогенез ЦД, в основі цього захворювання лежить повільний запальний процес [180, 181].

Слід зазначити, що на сьогодні взаємозв'язок між запаленням, аритмією і ЦД продовжує вивчатися. Існують дані, що демонструють здатність гіпоглікемії провокувати розвиток аритмії [149, 150] й активізувати активність запального процесу шляхом збільшення маркерів запалення [152, 182]. В одному, нещодавно опублікованому дослідженні зафіксовано зниження поширеності аритмій у TOLL-2-нокаутуваних мишей на відміну від тварин з стрептозотоцин-індукованим ЦД. Вважається, що така особливість цілковито обумовлена синтезом інтерлейкіну (IL) 1 β в

макрофагах: кількість цього медіатора в серцях TOLL-2-нокаутованих мишей знижується, що може призводити до падіння вмісту калію та зростанню концентрації кальцію в ізольованих кардіоміоцитах.

Окрім цього, було визначено, що збільшення кількості епікардіальної і перикардіальної жирової тканини на тлі ЦД також розглядається як фактор, що провокує розвиток аритмій та ХСН [183–185]; об'єм жирової клітковини, що оточує серце, корелює з гіпертрофією лівого передсердя, структурними змінами міокарда, високим ризиком ФП [137, 186]. Визначено, що зростання обсягу епікардіального жиру високо асоційовано з жировою інфільтрацією міокарда, яка провокує зміну електричної провідності між кардіоміоцитами внаслідок появи фізичних перешкод й уповільнення часу проведення імпульсу [187–189]. Крім того, епікардіальна і перикардіальна жирова тканина є потужним джерелом синтезу прозапальних адіпокінів і цитокінів, які чинять потужний профібротичний вплив на серце.

У деяких інших дослідженнях було показано, що секрет (сукупність всіх біологічно активних речовин, які секретуються клітиною) епікардіального жиру людини включає сімейство трансформуючого фактору росту β (TGF- β) і матриксні металопротеїнази, які чинять профібротичний вплив на міокард передсердь щурів [190]. Також, було визначено, що перикардіальна і епікардіальна жирова тканина може бути джерелом синтезу багатьох медіаторів запалення (С-реактивного білка, IL-6, IL-1 β , фактору некрозу пухлини- α), які асоційовані зі зростанням поширеності аритмій, збільшенням тяжкості і розвитком рецидивів ФП [142]. При цьому, було встановлено, що продукція прозапальних медіаторів в серці не змінюється на тлі стандартної терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту й блокаторами рецепторів ангіотензиногена II [191]. При цьому, було доведено, що ожиріння здатне індукувати і подовження інтервалу QT [171].

Також, були відомі спроби пояснити часте виникнення ФП та ХСН у хворих на ЦД за рахунок розвитку інсулінорезистентності (ІР). ІР – патологічний стан, при якому клітини або тканини втрачають здатність нормально реагувати на інсулін, що призводить до появи ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, підвищення АТ. ІР визнана предиктором виникнення метаболічного синдрому,

переддіабету та ЦД, які, в свою чергу також є факторами ризику розвитку ФП та ХСН [192]. Однак, чіткі механізми впливу ІР на аритмогенез на тлі ЦД ще остаточно не вивчені. Їжа, що містить велику кількість жиру, гіперглікемія та гіперхолестеринемія сприяють прогресуванню ІР і появі аритмій. У нещодавно опублікованому дослідженні доведено, що в умовах ІР відбувається структурне ремоделювання передсердь, порушення гомеостазу іонів кальцію, що сприяє виникненню ФП та може провокувати ХСН [192].

При цьому, в значній кількості проведених клінічних та експериментальних досліджень у людей та тварин, хворих на ЦД, зафіксоване порушення провідності та подовження потенціалу дії. У пацієнтів з ЦД 1-го і 2-го типу [193, 194] констатоване уповільнення швидкості проведення нервового імпульсу і збільшення тривалості інтервалу QT. У деяких випадках, цей факт пояснювали вегетативною невропатією. Подібний висновок було сформульовано й в численних експериментальних моделях ЦД 1-го та 2-го типів [195, 196]. Також, у роботах, проведених за участю щурів лінії Goto-Kakizaki [197] і Zucker [198], зареєстровано подовження інтервалу QT та зміни амплітуди хвилі R із виявленням ознак вегетативної невропатії.

При цьому, незважаючи на те, що подовження потенціалу дії констатується практично у всіх експериментальних дослідженнях, механізми виникнення зазначеного феномена остаточно не ясні. Як правило, цій факт пояснюють зміною функціонування калієвих каналів, здатних уповільнити потенціал дії в кардіоміоцитах на тлі супутнього ЦД. Є дані про подовження інтервалу QT у мишей з ожирінням, що трактують як протейніназ-D-залежне зменшення вольтажу експресії потенціал-залежних калієвих каналів [195]. Зміна рівноваги між реакціями окислення/відновлення, індукована глутатіон-синтетазою, може впливати на регуляцію K^+ каналів, кількість яких значно зменшується в кардіоміоцитах мишей з ЦД і відновлюється при введенні інсуліну [199]. Даний факт підтверджується й результатами інших досліджень, які продемонстрували участь метаболізму глюкози в цих реакціях [199]. Цікавим виявляється й той факт, що ін'єкція стрептозотоцина призводила до зменшення кількості та зміни структури зовнішніх K^+ каналів, але цього вдавалося уникати при запобіганні розвитку гіперглікемії [200].

Було визначено, що періодичні зміни іонного струму K^+ були пов'язані з коливаннями метаболізму глюкози в кардіоміоцитах [201]. Було встановлено, що у м'язах серця інтенсивність процесів гліколізу вища, ніж активність окисного фосфорилування, яке регулює відкриття K^+ каналів [202]. При цьому, в експериментальних моделях ЦД 1-го типу, відтворених вже на великих тваринах (собаках), спостерігали тільки незначне подовження реполяризації шлуночків [196], тоді, як у моделі стрептозотоцин-індукованого ЦД 1-го типу відзначали подовження інтервалу QT поряд із підвищенням чутливості до аритмії і зниженням струму K^+ [203]. Було доведено, що гіпоглікемія цілковито асоціюється з гіпокаліємією, яка може призвести до сповільнення реполяризації [204].

Вищезазначені результати досліджень декілька утруднюють розуміння механізмів, відповідальних за зміну електричної провідності, тому, що в експериментальних моделях часто поєднується гіперглікемія та гіперліпідемія. Проте, в роботах, проведених на мишах, нокаутуваних по кардіоспецифічному інсуліновому рецептору, відзначено зниження різних компонентів K^+ каналів, необхідних для реполяризації шлуночків [205]. Подібні зміни спостерігали й у хворих на ЦД, що вказувало на те, що подовження інтервалу QT, можливо, відіграє важливу роль у виникненні аритмій в цієї когорти хворих.

Але, не всі дослідники підтверджують роль K^+ струмів в зміні потенціалу дії при ЦД. Наприклад, в експериментальній моделі передіабету відзначили подовження комплексу QRS, уповільнення провідності та збільшення схильності до розвитку фібриляції шлуночків [206]. Було визначено, що у кроликів з аллоксан-індукованим ЦД, були відсутні зміни потенціалу дії, але мало місце зниження провідності [123]. Однак, механізми аритмогенезу на тлі ЦД залишаються й на сьогоднішній день повністю не ясними, а роль Na^+ - або Ca^{2+} -каналів у розвитку аритмії при ЦД ще належить повністю вивчити.

Окрім цього, порушення проводимості також спостерігають при значному зниженні енергетичних запасів аденозинтрифосфату, необхідних для підтримки мембранного і загального потенціалу дії, які забезпечуються (переважно) за допомогою окисного фосфорилування в мітохондріях [207].

Цілком ймовірно, що рівень метаболічної активності і розвиток аритмії є взаємозалежними явищами, так, як зміна рівня клітинної енергії провокує виникнення аритмії, а порушення серцевого ритму впливає на активність обміну речовин. Повний транскриптомний аналіз тканин передсердь людини дозволив виявити підвищення регуляції генів, відповідальних за метаболічні процеси і виникнення ФП та можливо ХСН [207]. Окрім цього, було визначено, що мутація або нокаут важливих генів, відповідальних за роботу іонних каналів, призводять як до тривалої реполяризації шлуночків, так і до формування ЦД [208].

Окрім цього, визначними є питання встановлення патогенетичних механізмів впливу білків міжклітинних каналів та оксидативного стресу у розвитку аритмій та ХСН на тлі ЦД. Було визначено, що сімейству білків коннексинів, котрі є структурними компонентами міжклітинних каналів в області щілинних контактів, відводять значну роль у розвитку аритмій. Було визначено, що при фіброзі і гіпертрофії відбувається порушення щілинних з'єднань, необхідних для проходження і поширення електричних імпульсів та їх синхронізації в серці, що порушує функціонування провідної системи серця [209, 210]. Визначено, що у серці дорослої людини, коннексин-43 є основним компонентом щілинних контактів кардіоміоцитів, а зміна рівня його експресії, розподілу або пост-трансляційні модифікації призводять до порушення серцевого ритму [211]. При цьому, зниження вмісту загального коннексину-43, було зафіксовано у тварин з стрептозотоцин-індукованим ЦД [212], що пояснювалося падінням активності фосфорилування коннексина-43 і порушеннями шлуночкової провідності. Однак, в іншому експериментальному дослідженні, в якому також використовували стрептозотоцин-індуковану модель ЦД, відзначили підвищення рівня коннексину-43 на тлі значних змін його розподілу [213]. Ще у декількох роботах, проведених на мишах лінії db/db з ЦД, було зафіксовано значне зниження концентрації коннексину-43, вміст якого зростав на тлі фізичного навантаження [214]. У цьому проведеному дослідженні, виконувані пацієнтами фізичні вправи сприяли поліпшенню надходження кисню в мітохондрії та підвищенню рівня аденозинтрифосфату і зменшенню фіброзу серця на тлі ЦД.

Однак, відомі й роботи, в яких виказуються сумніви щодо ролі коннексину-43 у розвитку ЦД-індукованих аритмій. Так, на мишах лінії db/db з ЦД і ожирінням було продемонстровано, що гіпертрофія передсердь і фіброз серця розвиваються без участі коннексину-43 [215]. При цьому, відсутність змін рівня цього білка також відзначено у мишей лінії Zucker, генетично схильних до розвитку ЦД і ожиріння [206]. Але, в цій роботі було відзначено порушення розподілу коннексину-43, що, на думку авторів, і спричинило появу функціональних порушень.

Окрім цього, дослідженнями було встановлено, що зміна вмісту інших коннексинів також може сприяти розвитку аритмії на тлі ЦД. Так, в стрептозотоцин-індукованій моделі ЦД аналізувався рівень експресії матричної рибонуклеїнової кислоти коннексину-40, 43 і 45 в синоатріальному вузлі, правому передсерді і правому шлуночку. Дослідники зафіксували значне підвищення експресії коннексину-45 в синоатріальному вузлі без значних змін цього показника в передсерді або шлуночках [216]. В іншій роботі з експериментальним стрептозотоцин-індукованим ЦД було продемонстровано зростання тривалості передсердної тахіаритмії, індукованої стимуляцією передсердь, а швидкість провідності електричного імпульсу, при цьому, значно знижувалася [217]. Було висловлено припущення, що розвиток прогресуючого фіброзу передсердь у щурів з ЦД цілковито обумовлено зниженням рівня експресії коннексину-40 без вірогідних змін вмісту коннексину-43. Автори ще однієї експериментальної роботи, які вивчали експресію матричної рибонуклеїнової кислоти в синоатріальному вузлі у щурів з стрептозотоцин-індукованим ЦД, не змогли довести вірогідні зміни експресії коннексину-40, але зафіксували транзиторне зростання експресії коннексину-45 [218]. Окрім цього, інша група вчених спостерігала порушення функціонування іонних каналів в АВ вузлі без будь-яких супровідних змін рівня коннексинів [219]. Деякі інші автори висловили припущення, що терапія, спрямована на відновлення вмісту коннексинів, здатна поліпшити провідність при ФП, додатково підтверджуючи значимість коннексинів в патогенезі ФП та ХСН [220].

Окрім цього, слід вказати, що останніми роки велика увага

приділяється ролі оксидативного стресу в патогенезі аритмій у хворих на ЦД [221, 222]. Відомо, що на тлі ЦД розвивається дисфункція мітохондрій кардіоміоцитів, активізується окислювальний стрес та порушується струм іонів кальцію, що провокує виникнення аритмії [223–225].

При цьому, в інших роботах були доведені проаритмогенні властивості підвищення рівня супероксиду і перекису водню [226, 227], зниження біодоступності оксиду азоту (NO) [228] та зміни співвідношення окисленого дисульфідіу глутатіону до відновленого глутатіону [229]. Було визначено, що на тлі ЦД збільшується продукція супероксидів, що обумовлює зниження біологічної активності NO та дисфункцію ендотеліальної NO-синтази [230]. Подібне падіння рівня ендотеліальної NO-синтази і зниження біодоступності NO асоційоване з виникненням ФП та ХСН [228].

При цьому, було визначено, що інтенсивний окислювальний стрес при ЦД, ймовірно локалізується в мітохондріях передсердь, де відбувається метаболізм різних субстратів [231]. Є докази, що підтверджують здатність оксидативного стресу сприяти ремоделюванню передсердь і розвитку запалення, здатних провокувати розвиток ФП та ХСН. В експериментальній моделі аллоксан-індукованого ЦД у кроликів зафіксовано зниження частоти виникнення ФП при введенні антиоксиданту пробуколу [232]. Було визначено, що використання антиоксидантів також супроводжується зменшенням фіброзу передсердь і інтенсивності оксидативного стресу, в тому числі – падінням сироваткових концентрацій малонового діальдегіду, ядерного фактору (NF- κ B), TGF- β , фактору некрозу пухлини α . В той же час, декілька інших досліджень констатували відсутність значущого благотворного ефекту від введення антиоксидантів, підтверджуючи, тим самим, необхідність використання інших способів попередження і корекції ФП у хворих на ЦД [233].

Досить визначною також є патогенетична роль кальцію у розвитку аритмій та СН. Кальцій – один з мікроелементів, котрий чинить дійсно значний вплив на скоротливість різноманітних м'язових волокон, в тому числі – м'язів серця. Одним з найбільш вивчених кальцій-залежних механізмів є Ca^{2+} /кальмодулін-залежна протеїнкіназа II (CaMKII). CaMKII

являє собою серин-треонін кіназу, яка є важливим вузловим пунктом, що дозволяє кардіоміоцитам реагувати на зміни вмісту Ca^{2+} й активних видів кисню за допомогою активації цілого каскаду послідовних реакцій з метою регуляції проникності мембрани і входу/виходу іонів Ca^{2+} [234–236]. При цьому, було визначено, що вміст СаМКП зростає в передсердях у хворих ФП, а також у мишей, схильних до порушення серцевого ритму [237]. Була доведена й здатність СаМКП впливати на внутрішньоклітинний транспорт Ca^{2+} в кардіоміоцитах в умовах гіперглікемії за допомогою різних механізмів [238]. Так, у щурів лінії Zucker, а також у гризунів, яких утримували на високожировій дієті, було зафіксовано збільшення вмісту м'язового компонента мітохондрій і активація СаМКП. Також, СаМКП може сприяти й зміні концентрації коннексинів і електричної провідності на тлі ЦД [239].

Було констатовано, що посттрансляційні зміни активності СаМКП можуть мати велике значення у розвитку ЦД-індукованих аритмій. В експериментальних дослідженнях було доведено, що в мітохондріях, виділених з сердець щурів з стрептозотоцин-індукованим ЦД, міститься велика кількість О-пов'язаного N-ацетилглюкозаміну (O-GlcNAc) й O-GlcNAc-трансфераз, причому, максимальний вміст O-GlcNAc-трансфераз був зафіксований в мітохондріальному матриксу, на відміну від контрольних тварин, в яких найбільший рівень цього ферменту локалізувався на поверхні внутрішньої клітинної мембрани [240]. Було визначено, що зміна локалізації O-GlcNAc-трансферази призводить до зменшення взаємодії з IV комплексом електрон-транспортного ланцюга, що обумовлює порушення його функціональної активності. Також, було встановлено, що в умовах гострої гіперглікемії в кардіоміоцитах відбуваються ковалентні і персистуючі зміни Ca^{2+} /СаМКП за участю O-GlcNAc, яка також знаходиться у серці та головному мозку хворих на ЦД [241]. O-GlcNAc, також, може сприяти модифікуванню СаМКП з наступним спонтанним вивільненням Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулу та розвитком аритмії [241, 242]. При цьому, було визначено, що наявність окисленої СаМКП асоціюється з розвитком шлуночкової аритмії [243] та ФП [237]; однак, механізми, за допомогою яких окислена СаМКП сприяє розвитку ФП у хворих на ЦД, до теперішнього часу залишаються ще невідомими.

1.3.3 Сучасна фармакотерапія та електрокардіостимулятивне корегування аритмій і цукрового діабету

Дослідженнями визначається, що сучасна фармакотерапія ЦД цілковито спрямована на попередження виникнення ускладнень, в першу чергу серцево-судинних. Окрім цього, виконується корекція гіперглікемії, підтримання її рівня в нормативних межах [113]. Оскільки патогенетичні механізми виникнення аритмії у хворих на ЦД ще остаточно не вивчені, точно оцінити вплив антигіперглікемічних засобів на виникнення аритмій досить важко. Було доведено, що простого контролю за рівнем глікемії недостатньо для попередження кардіоваскулярної патології [139–141]. Наприклад, інтенсивне зниження рівня глікемії було асоційовано з негативними кардіоваскулярними наслідками, в тому числі – виникненням ФП [49], а погано контрольований ЦД був пов'язаний зі зростанням поширеності ФП та ХСН. Наведені дані підкреслюють негативний вплив гіпер- та гіпоглікемії на розвиток серцевих аритмій та недостатність тільки одного контролю над вмістом глюкози для попередження розвитку ФП [131] та ХСН.

Згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації діабетологів (American Diabetes Association, ADA, 2019) і Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD, 2018), препаратом першої лінії для корекції гіперглікемії є метформін [244, 245]. Метформін є препаратом вибору для лікування хворих з супутньою кардіологічною патологією атеросклеротичного генезу, СН, ожирінням, хронічною хворобою нирок [244–246]. Американські експерти підкреслюють високий профіль кардіобезпеки метформіну, наявність у нього потенційно сприятливих ефектів при ССЗ атеросклеротичного генезу та нейтральний ефект при СН [6]. У ряді досліджень доведено, що прийом метформіну асоційований зі зниженням імовірності виникнення ФП у порівнянні з хворими на ЦД, котрі не приймають цей препарат [247]. У той же час, були зафіксовані випадки вперше виниклої ФП у хворих, які отримували цей препарат, що, можливо, було обумовлено розвитком лактат-

ацидозу, який досить рідко може супроводжувати прийом метформіну.

Слід вказати, що інша група препаратів – інгібітори натрій (Na)-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT-2) – з'явилися в клінічній практиці відносно недавно, проте, встигли переконливо продемонструвати свій високий профіль кардіобезпеки. З огляду на це, SGLT2 були рекомендовані в якості другої лінії терапії пацієнтам з кардіологічною патологією атеросклеротичного генезу та СН [244, 245]. Однак, наявність у інгібіторів SGLT2 виражених антиаритмогенних властивостей доведена не була.

Інша група препаратів (Тіазолідиндіони) знижують рівень глікемії за допомогою збільшення накопичення жирних кислот в адипоцитах і потенційно здатні знижувати вірогідність появи ФП завдяки своїм протизапальним властивостям [248, 249]. При цьому, було встановлено, що піоглітазон на 30,0 % здатен знижувати ризик розвитку ФП у порівнянні з контролем (скориговане ВШ 0,73; 95,0 % ДІ 0,62–0,87; $p = 0,0003$). Даний взаємозв'язок визначено як для вперше виниклої ФП (скориговане ВШ 0,77; $p = 0,002$), так і для рецидивуючої ФП (скориговане ВШ 0,41; $p = 0,002$) [249]. У той же час, в інших дослідженнях не була підтверджена здатність тіазолідиндіонів протидіяти порушенням ритму у хворих на ЦД та ІХС і ХСН порівняно з іншими антигіперглікемічними засобами (включаючи метформін, інсулін, препарати сульфонілсечовини), що доводить незначну протизапальну активність тіазолідиндіонів, якої недостатньо для появи значної антиаритмічної дії [248]. Крім цього, американські експерти відзначили підвищення кардіоваскулярного ризику і при призначенні препаратів цієї групи хворим на ЦД та СН [244].

Слід вказати, що згідно з результатами проведеного національного тайландського дослідження, інгібітори дипептидилпептидази-4 в поєднанні з метформіном зменшують частоту виникнення ФП у хворих на ЦД [250]. Однак, відповідно до рекомендацій ADA, інгібітори дипептидилпептидази-4 провокують погіршення перебігу СН (саксагліптін, алогліптін), тому, за ADA, призначення препаратів цієї групи слід уникати [244, 245]. Також, згідно з останніми даними, похідні сульфанілсечовини 2-го покоління не чинять ані сприятливого, ані негативного впливу на перебіг

кардіоваскулярної патології у хворих на ЦД [244, 245], тому, очікувати виникнення/нівелювання ФП при їх застосуванні не варто. Але, існують й інші дані, які демонструють підвищення рівня летальності серед пацієнтів із ЦД, яким проведена імплантація дефібрилятора (CRT-D), за умов, якщо ці хворі отримували інсулін [86].

Багатьма дослідженнями було визначено, що фармакотерапія аритмії обов'язково передбачає призначення препаратів, здатних впливати на ЧСС та їх ритм. Але, слід зазначити, що протягом останніх декількох десятиліть великі рандомізовані дослідження з вивчення ефективності антиаритмічних препаратів у хворих на ЦД взагалі не проводилися [74].

Окрім антиаритміків, хворі на ФП приймають антикоагулянти з метою зниження ризику інсульту й інших тромботичних ускладнень. Значна кількість проведених досліджень, таких, як Rivaroxaban Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF; ривароксабан), The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY; комбінація варфарину і дібагатрана), Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation 48 (ENGAGE AF-TIMI 48), в яких брали участь хворі на ЦД кількістю від 23,0 до 40,0 % [251–253], відзначила, що хворі на ЦД більш схильні до виникнення кровотеч у порівнянні з особами, які не мають подібної метаболічної патології. Таким чином, було визначено, що протиаритмічна й антикоагулянтна терапія досить ефективна у хворих на ЦД, але, застосування цих препаратів цілковито пов'язане з ризиком розвитку побічних ефектів.

Слід вказати, що окрім можливостей фармакологічного втручання при лікуванні аритмій у хворих на ЦД 2-го типу багатьма дослідженнями визначається значна ефективність іншого способу лікування – ЕКС, який є загальновизнаним методом відновлення серцевого ритму у пацієнтів, резистентних до призначення антиаритміків. При цьому, хворим на ЦД, як правило, проводять імплантацію постійного ЕКС. Нині, усі дії щодо проведення ЕКС в Європі цілковито регламентуються затвердженими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of

Cardiology) з кардіостимуляції та кардіоресинхронізуючої терапії (2013) [254] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Сучасні показання до кардіостимуляції: ключові рекомендації European Society of Cardiology (за M. Brignole et al., 2013) [254]

Локалізація патології	Клінічні умови
Патологія синусового вузла	Наявність чіткого взаємозв'язку між виникненням клінічної симптоматики з епізодами брадикардії
	Клінічна симптоматика обумовлена брадикардією
	Інтермітуюча брадикардія
Набута АВ блокада	АВ блокада III ступеня або II ступеня 2-го типу, незалежно від наявності/відсутності клінічної симптоматики
	АВ блокада II ступеня 1-го типу, що провокує появу клінічних симптомів
	Інтермітуюча пароксизмальна АВ блокада
Блокада ніжки пучка Гіса	Рефрактерні асистолічні синкопальні стани в поєднанні з незрозумілими синкопальними станами, аномальними результатами електрофізіологічного дослідження
	Переміжна (неповна) блокада ніжки пучка Гіса з незрозумілими синкопальними станами
Синдром каротидного синусу	
Тілт-індуковані кардіоінгібіторні синкопальні стани	

В історичному аспекті перші моделі ЕКС працювали в асинхронному режимі (VOO) і здійснювали стимуляцію з фіксованою частотою. У 1965 р. з'явилися перші моделі ЕКС, які були здатні визначати власну діяльність серця та працювати в режимі «on demand», тобто однокамерна шлуночкова стимуляція «за вимогою» (VVI). На зміну їм «прийшли» мультипрограмовані

стимулятори, які характеризуються великим набором характеристик, необхідних для зміни електричних параметрів при взаємодії м'язів серця і самого ЕКС. Наступне покоління стимуляторів забезпечили фізіологічний характер ЕКС (режими однокамерної Р-синхронізованої шлуночкової стимуляції (VAT), однокамерної Р-синхронізованої R-регульованої шлуночкової стимуляції (VDD), однокамерної передсердної стимуляції «за вимогою» (AAI) і двокамерної передсердно-шлуночкової біокерованої стимуляції (DDD)) шляхом автоматичного контролю частоти та/або збільшення ступеня наповнення шлуночків серця за рахунок синхронного скорочення передсердь. Слід вказати, що фізіологічна стимуляція нормалізує серцевий викид і значно підвищує функціональні можливості пацієнта. Найбільш досконала система стимуляції на цей час – це повністю автоматизована ЕКС серця в режимі DDD, що дозволяє зберегти передсердно-шлуночкову синхронізацію при уповільненні ЧСС нижче встановленої межі. Однак, відзначається, що і цього режиму виявляється недостатньо при хронотропній недостатності міокарда: так, синдром слабкості синусового вузла характеризується відсутністю спонтанного підвищення ЧСС у відповідь на фізіологічне навантаження. Тільки включення в електронну систему ЕКС спеціальних детекторів (сенсорів), що реагують на різні сигнали, які відрізняються від Р-хвилі і підвищують відповідно частоту, оптимізують фізіологічну стимуляцію. Проте, останні моделі ЕКС, котрі працюють в режимі двокамерної передсердно-шлуночкової біокерованої стимуляції з частотною адаптацією (DDDR), здатні визначати наявність у хворого фібриляції і тріпотіння передсердь, а також автоматично перемикається на інший безпечний режим та частково адаптуватися на шлуночковий режим стимуляції (однокамерна шлуночкова стимуляція «за вимогою» з частотною адаптацією (VVIR); режим «switch mode»).

Слід відзначити, що імплантація постійного ЕКС може супроводжуватись розвитком декількох ускладнень, котрі умовно розрізняють на чотири групи, що обумовлені: - променевим навантаженням (приблизно 1 мілізіверт); - пункцією/катетеризацією судин (пошкодження артерій, тромбофлебіт, артеріовенозна фістула, пневмоторакс тощо); - катетерними

маніпуляціями (пошкодження клапанів серця, емболія, перфорація коронарного синуса або стінки міокарда, тампонада серця, системні або локальні інфекційні ускладнення); - радіочастотним впливом (АВ блокада).

При цьому, роботою, яка являє собою аналіз датського національного реєстру, вивчалися типові риси сучасної ЕКС у хворих з імплантованим постійним ЕКС [32]. В цьому дослідженні прийняли участь хворі на ФП неклапанного походження, які протягом 2001–2012 рр. перенесли процедуру ЕКС з імплантуванням постійного ЕКС ($n = 12231$). Слід вказати, що за цей період розмір популяції хворих на ФП неклапанного походження збільшився з 67478 до 127261 осіб, а кількість пацієнтів з ФП вірогідно зросла з 850 до 1344 осіб; причому, середній вік таких хворих склав 78 років (міжквартильний діапазон 70–84 роки) з перевагою чоловіків (55,6 %). При цьому, тривалість ФП перед проведенням ЕКС у більшості випадків склала менше одного року (45,9 %). Окрім цього, за цей період часу також відбулася деяка зміна показань до проведення імплантації ЕКС (спочатку серед основних діагнозів домінувала брадикардія, а нині – переважають АВ блокади різних ступенів [32]). Також відзначається, що значна кількість хворих має різноманітні коморбідні обтяження – ЦД, СН, ІХС, ХСН тощо. Значною є збільшення за останні 10 років частки хворих із супутнім ЦД 2-го типу (з 7,2 % до 16,8 %; $p < 0,001$), проте, кількість хворих на СН та ІХС значно скоротилася (відповідно з 36,7 % до 29,3 %; $p = 0,010$) та з 32,4 % до 26,1 %; $p < 0,001$). При цьому, констатується, що останніми десятиріччями відбулися й суттєві зміни призначаємої фармакотерапії ФП: пацієнти з цією патологією стали набагато більше отримувати бета-блокатори (збільшення з 38,1 % до 58,0 %; $p < 0,001$), тоді, як споживання дигоксину та інших антиаритмічних засобів вірогідно скоротилося [32]. Також, знизилася частота використання аміодарону, антиаритміків 4-го та ІС класу.

Слід вказати, що разом із цим вірогідно зросла частка хворих, які приймають пероральні антикоагулянти (з 32,5 % до 53,9 %; $p < 0,001$). При цьому, вказується, що ЦД значно підвищує ризик порушення провідності електричного імпульсу, тому при обтяженні ЦД 2-го типу пацієнти значно частіше звертаються за оперативним лікуванням порушень серцевого ритму

шляхом імплантуванням ЕКС. Така тенденція повністю відповідає глобальному зростанню поширеності ЦД 2-го типу та цілковито співпадає з міжнародними рекомендаціями по лікуванню ФП, СН та ХСН на тлі ЦД 2-го типу.

Також, досить значимим питанням використання ЕКС є його ефективність та безпечність, особливо у хворих із супутнім ЦД 2-го типу. Дана проблема ретельно вивчалася в багатьох дослідженнях. Так, згідно з результатами М. Т. David та співав., жінки із ЦД 2-го типу частіше страждають на ФП порівняно з чоловіками (показник росту захворюваності 1,33; 95% ДІ 1,31–1,35) та достовірно частіше мають супутнє ожиріння і гіпертонію [255]. Але, на відміну від чоловіків, було відзначено, що вони вірогідно значно рідше погоджуються на імплантацію ЕКС (14,3 % проти 8,16 %; $p < 0,001$) та проведення абляції (3,21 % проти 1,54 %; $p < 0,001$). При цьому, М. Т. David та співав стверджують, що жіноча стать хворих на ЦД 2-го типу не чинить вірогідного впливу на рівень смертності після проведення імплантації ЕКС.

Інші дослідження вказують, що мультиполярна кардіоресинхронізуюча терапія в порівнянні з біполярною ресинхронізацією у хворих на ЦД 2-го типу цілковито асоційована зі зменшенням частоти виникнення передсердних аритмій (7,0 % проти 16,7 %; $p = 0,019$), госпіталізацій через погіршення СН (15,2 % проти 25 %; $p = 0,046$) та стимуляцій діафрагмального нерву (5,0 % проти 18,7 %; $p = 0,007$) [256].

Окрім ЕКС, широко використовується й абляція, яка вважається ефективним методом лікування пароксизмальної ФП, резистентної до призначення медикаментозної терапії. Але, імплантація ЕКС вважається більш ефективним методом лікування пароксизмальної ФП, так, як після проведення абляції деякі хворі можуть потребувати проведення її повторної процедури через часті рецидиви ФП, які виникають через наявність у пацієнтів із ЦД різноманітних факторів, що провокують виникнення рецидиву ФП (електричні, анатомічні, метаболічні, супутня патологія тощо) [257–259]. У той же час, в невеликих дослідженнях було зафіксовано й зростання збільшення кількості тромботичних або геморагічних ускладнень у хворих на ЦД після успішної абляції [260], що також доводить більшу ефективність застосування імплантації ЕКС.

При цьому, ще й на сьогодні єдиної думки щодо ролі ЦД у відновленні епізодів ФП немає, а наявні літературні дані носять досить суперечливий характер (табл. 1.2) [144].

Таблиця 1.2

Вірогідність рецидиву ФП у хворих на ЦД 2-го типу (за М. Tadica et al., 2015) [144]

Автори дослідження	Розмір вибірки та характеристика пацієнтів	Основні висновки
G. B. Forleo et al. [261]	70 хворих на ЦД і пароксизмальну/персистуючу ФП, які перенесли абляцію	Абляція при ФП асоційована з кращим контролем над клінічними проявами у хворих на ЦД
T. F. Chao et al. [259]	228 пацієнтів з пароксизмальною ФП, які перенесли абляцію	Порушення метаболізму глюкози провокує уповільнення внутрішньопередсердної провідності, зменшує вольтаж і сприяє рецидиву ФП після абляції
S. L. Chang et al. [262]	282 пацієнти з ФП після абляції	Метаболічний синдром асоційований з рецидивом ФП після абляції
L. Cai et al. [263]	161 пацієнт з пароксизмальною ФП і 25 хворих на непароксизмальну ФП після абляції	ЦД корелює з рецидивом ФП незалежно від інших кардіоваскулярних факторів ризику
F. D'Ascenzo et al. [257]	Метааналіз 4357 пацієнтів із пароксизмальною ФП, 1083 хворих на персистуючу ФП, 1777 – з довгостроковою ФП	ЦД визнаний незалежним предиктором рецидиву ФП

Так, Forleo et al. вважають, що виконання абляції хворим із ЦД супроводжується значними клінічними перевагами порівняно із застосуванням антиаритмічних препаратів [261]. Дослідники підкреслили доцільність проведення абляції хворим на ЦД з огляду на доступність, ефективність і

низький інтраопераційний ризик несприятливих наслідків. При цьому, T. F. Chao et al. стверджують, що високий ризик рецидиву ФП асоційований з порушенням метаболізму глюкози порівняно з відсутністю такої патології (18,5 % проти 8,0 %; $p = 0,022$) [259]. Інші вчені пояснили отримані дані збільшенням лівого передсердя в розмірах на тлі ЦД, що сприяє виникнення електричної неоднорідності і на її фоні ФП [262]. При цьому, була констатована висока поширеність метаболічного синдрому у хворих із рецидивом ФП у порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому [262].

Аналогічні результати були опубліковані й B. Michele et al. [254], які констатували, що саме метаболічний синдром і ожиріння, а не ЦД є незалежними предикторами пізнього рецидиву ФП (більш ніж через 3 міс. після проведення абляції), що й підтверджувалося L. Cai et al. [263]. Автори іншого проведеного метааналізу (F. D'Ascenzo et al.) довели вірогідну залежність між виникненням рецидиву ФП, наявністю клапанної ФП і гіпертрофії лівого передсердя (діаметр > 50 мм.) [257]. Автори даної роботи віднесли ЦД до незалежних предикторів рецидиву ФП.

З іншого боку, згідно з отриманими даними Європейського обсерваційного багатоцентрового дослідження ($n = 2497$), результативність абляції при ФП цілковито залежить від ІМТ пацієнта. Було констатовано, що ймовірність рецидиву ФП протягом 12 міс. значно зростає при збільшенні ІМТ (відповідно 35,2 %; 35,7 %; 43,6 % та 48,0 % для пацієнтів з нормальним ІМТ, надмірною вагою тіла, ожирінням і морбідним ожирінням; $p < 0,001$). Згідно цього, ІМТ був визнаний незалежним предиктором рецидиву ФП (ВШ $1,01 \text{ кг/м}^2$; 95 % ДІ 1,01–1,02; $p = 0,002$) [264].

1.3.4 Рівні летальності пацієнтів із серцевою недостатністю, обтяженою цукровим діабетом 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора

Слід вказати, що з огляду на визначені вище параметри ефективності та

безпе́чності і́мпланта́ції ЕКС у хворих із ФП та ЦД, досить важливим виявляється питання летальності та виживає́мості таких хворих. Цікавим виявилися результати, отримані Іранськими вченими, що проаналізували можливі предиктори загальної летальності у пацієнтів після і́мпланта́ції постійного ЕКС [265]. В результаті дослідження вони визначили цілу низку можливих факторів, які могли би вплинути на рівні виживає́мості та смертності, серед яких провідними були: стать пацієнта, ЦД, ожиріння, порушення мозкового кровообігу, кардіомегалія, куріння, гіпертонія, ІХС, вроджені вади серця, синдром слабкості синусового вузла, ФП. При цьому, було зафіксовано, що наявність синдрому слабкості синусового вузла асоціювалася із зростанням ризику загальної смертності, тоді як застосування двокамерного ЕКС значно знижувало ці ризики [265]. Окрім цього, констатовано, що ожиріння значно збільшувало ризики серцевої смерті (ВШ 21,83; 95,0 % ДІ 2,87–166,10), а ЦД підвищував вірогідність судинної смертності майже у 7 разів (ВШ 7,15; 95,0 % ДІ 4,08–20,12). Було з'ясовано, що рівень глікемії не чинив значимого впливу на вірогідність смерті як від усіх причин, так і від кардіоваскулярної та судинної смерті [265]. Автори цієї роботи підкреслили, що летальність у пацієнтів, котрі перенесли і́мпланта́цію ЕКС, може бути обумовлена причинами, що не були пов'язані з функціонуванням ЕКС.

Окрім цього, вірогідність летального випадку після проведення кардіоресінхронізуючої терапії у комбінації з CRT-D у пацієнтів із помірною СН та ЦД була проаналізована американськими вченими у рамках дослідження Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT; $n = 1817$) [255]. В дослідженні MADIT-CRT було сформовано дві групи пацієнтів (хворі на ЦД ($n = 552$) та учасники без ЦД ($n = 1265$)), в результаті чого дослідники довели, що наявність ЦД значно підвищує ризик коронарних подій.

Було визначено, що протягом 2,5-річного спостереження хворі на ЦД з і́мпланта́ваним ICD вірогідно частіше досягали первинної кінцевої крапки (смерть або розвиток СН незалежно від того, яка подія сталася раніше), ніж пацієнти без цієї метаболічної патології (26,6 % проти 18,0 %, відповідно; $p < 0,001$). При цьому, констатовано, що CRT-D асоціювалася зі значним

зниженням вірогідності досягнення первинної кінцевої точки як при наявності ЦД (ВШ = 0,56; $p < 0,001$), так і без нього (ВШ = 0,67; $p = 0,003$). Порівняно з особами без ЦД, у хворих на ЦД частіше констатували випадки смерті та СН, як в когорті пацієнтів після імплантації ICD (відповідно 35,0 % та 21,9 %; $p < 0,001$), так і в групі хворих після CRT-D (21,3 % і 15,4 % відповідно; $p = 0,019$). При цьому, автори не виявили будь-яких вірогідних відмінностей у розвитку ремоделювання шлуночків, виникненні аритмії або ускладнень з боку ЕКС серед пацієнтів з ЦД та без нього.

В іншій роботі цієї ж групи вчених за результатами MADIT-CRT дослідження були проаналізовані показники 7-річної виживаємості хворих із помірною СН, які перенесли CRT-D залежно від наявності ($n = 386$) чи відсутності ($n = 982$) ЦД [238]. Дослідники встановили, що проведення CRT-D було асоційовано з меншими рівнями смертності хворих на ЦД порівняно з пацієнтам, котрим була проведена лише ICD (21,0 % проти 42,0 %; $p = 0,02$). Аналогічна залежність була зафіксована й у осіб із ЦД (16,0 % проти 24,0 %; $p = 0,014$; ВШ 0,59; 95,0 % ДІ 0,36–0,96; $p = 0,033$), а також без ЦД (ВШ 0,69; 95,0 % ДІ 0,48–0,99; $p = 0,045$). Було визначено, що у хворих на ЦД найвищі показники смертності були зареєстровані серед осіб, які отримували інсулін (ВШ 0,40; $p = 0,030$). Автори припустили, що високий рівень летальності серед пацієнтів із ЦД, яким проведена CRT-D у рамках дослідження MADIT-CRT був обумовлений саме використанням інсуліну [238].

Також, дослідженнями японських вчених, які аналізували прогноз для життя у літніх пацієнтів із імплантованим ЕКС, було визначено, що через значну брадикардію ($n = 868$) та наявність (ЦД) (ВШ = 2,18; 95,0 % ДІ 1,51–3,14; $p < 0,001$), АГ (ВШ 1,74; 95,0 % ДІ 1,19–2,54; $p = 0,004$), перенесений інфаркт міокарда (ВШ 3,59; 95,0 % ДІ 2,49–5,16; $p < 0,001$) та інсульт (ВШ 2,26; 95,0 % ДІ 1,51–3,37; $p < 0,001$) значно підвищувалися ризики смертності порівняно з хворими у більш «молодому» віці [266].

Ще в одному метааналізі п'яти рандомізованих контрольованих досліджень ($n = 2923$) було встановлено, що проведення CRT-D значно зменшує летальність від СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу та без нього [267]. Але, було констатовано, що рівень летальності в когорті хворих на ЦД,

вірогідно перевищував такий у пацієнтів без ЦД (24,3 % і 20,4 % відповідно; ВШ 1,28; 95,0 % ДІ 1,06–1,55; $p = 0,01$).

Слід вказати й іншу опубліковану роботу, в якій аналізувався 12-міс. прогноз у хворих на ЦД 2-го типу після CRT-D залежно від типу застосованих антигіперглікемічних препаратів [268]. Учасників дослідження було розподілено на дві групи: до основної групи увійшли пацієнти із ЦД, які окрім імплантації CRT-D приймали агоністи рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1) в комбінації зі стандартною антигіперглікемічною терапією [268]. Групу контролю склали хворі на ЦД, які після проведення CRT-D отримували тільки стандартні цукрознижуючі препарати. Було встановлено, що додатковий прийом агоністів ГПП-1 сприяв значному зниженню класу СН Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA (New York Heart Association)), поліпшенню результатів 6-хв. тесту, кращої відповіді на CRT-D (в усіх випадках $p < 0,05$) [268]. В групі терапії агоністами ГПП-1 констатували зниження частоти розвитку ФП, шлуночкових аритмій, скорочення випадків госпіталізації у зв'язку з погіршенням перебігу СН (в усіх випадках $p < 0,05$). Таким чином, було визначено, що при призначенні агоністів ГПП-1 хворим на ЦД 2-го типу після CRT-D можна очікувати зменшення епізодів рецидивів ФП (ВШ 0,603; 95,0 % ДІ 0,411–0,884), шлуночкових аритмій (ВШ 0,964; 95,0 % ДІ 0,963–0,992), необхідності госпіталізації через погіршення СН (ВШ 0,119; 95,0 % ДІ 0,028–0,508) та більш високий показник відповіді на CRT-D (ВШ 3,707; 95,0 % ДІ 1,222–14,570).

1.4 Висновки до розділу 1

На підставі вищезазначеного з урахуванням існуючих світових та вітчизняних сучасних літературних даних слід констатувати наступне:

1. Зафіксовано високу актуальність та доцільність вивчення проблематики впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

2. Встановлено, що питання визначення та клінічного обґрунтування

особливостей і можливостей прогнозування впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ще й на сьогодні залишається високо актуальною та визначною світовою медичною проблемою.

3. З'ясовано, що цукровий діабет має здатність провокувати виникнення аритмій, а його складний та багатофакторний патогенез значно ускладнює вивчення взаємозв'язку між наявністю цього метаболічного захворювання та аритмією і хронічною серцевою недостатністю.

4. Констатовано, що існуюча сучасна антиаритмічна терапія може бути ефективною у хворих із хронічною серцевою недостатністю з порушеннями серцевого ритму та цукровим діабетом, однак її ефективність в профілактиці виникнення аритмій залишається й досі маловивченою.

5. Визначена значна ефективність та безпечність імплантації електрокардіостимулятора, як методу лікування аритмій у хворих на цукровий діабет 2-го типу з досить низькою кількістю проведених досліджень та наданих рекомендацій у цьому спрямуванні.

6. Констатована доцільність подальших досліджень у напрямку визначення особливостей і можливостей прогнозування впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю після імплантування, що дозволить напрацювати ефективні алгоритми лікування та знизити рівні летальності в цій когорті хворих.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

[269, 270].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведена дисертаційна робота заснована на результатах, які були отримані під час клінічного та лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів, котрі проходили лікування на базі відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань Державної Установи (ДУ) «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України (НАМН)». Дослідження було проведено за період 2013–2016 рр. з урахуванням біоетичних моментів, що підтверджено комітетом з біоетики Харківського Національного університету імені В. Н. Каразіна. Згідно діючим міжнародним (Гельсінська декларація, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт тощо) та національним [271] нормам проведення клінічних досліджень за участю людини, усім хворим надавали повну письмову інформацію щодо мети, тривалості та суті дослідження й конфіденційності отриманої інформації. Пацієнти брали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням, що підтверджувалося власноручним підписанням відповідної інформованої згоди; кожному учаснику окремо пояснювали обов'язки та права досліджуваних і можливість залишити дослідження у будь-який момент його проведення без додаткового пояснення причин своїх дій.

2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Нами було обстежено 203 пацієнти на ХСН (за Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду – код BD10 [272]), які перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та мали обґрунтовані покази для імплантації постійного ЕКС/штучного водія ритму серця.

Критеріями включення у дослідження постали:

- показання для імплантації ЕКС на тлі супутньої ХСН, ЦД 2-го типу;
- повноліття на момент проведення обстеження;
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення у дослідження постали:

- неповноліття чи вік старше 90 років на момент проведення обстеження;
- не європеоїдне походження;
- перенесення протягом найближчих 90 діб інфаркту міокарда;
- наявність ЦД 1-го типу або прийом препаратів інсуліну.
- певні психічні чи/та фізіологічні стани: важка декомпенсована соматична патологія, морбідне ожиріння, психіатричні та онкологічні захворювання, тиреотоксичний криз, гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну, незадовільний фізичний стан, вагітність та грудне вигодування, хронічний алкоголізм, нездатність до продуктивної праці в силу різних причин;
- відмова від участі у дослідження або не підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Відповідно до діючих рекомендацій Американського коледжу кардіологів разом із Американською асоціацією серця [273] та Європейського Товариства Кардіологів разом із Європейським Товариством Гіпертонії [21], показами для встановлення ЕКС вважали: синдром слабкості синусового вузла; порушення АВ провідності (АВ-блокади II та III ступенів); порушення кардіальної провідності (повна блокада лівої ніжки пучка Гіса); наявність шлуночкової аритмії із гемодинамічною нестабільністю; симптоматичну СН (II-III ФК за NYHA), незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію; зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ; дилатаційну кардіоміопатію та інші згідно з «Рекомендаціями по електрокардіостимуляції та серцевій ресинхронізуючій терапії. ESC 2013», розробленими робочою групою по електрокардіостимуляції та серцевій ресинхронізуючій терапії Європейського Товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA) [274]. Додатковими показами до імплантації ЕКС вважали симптоматичну ФП, що не може бути купована за допомогою

медикаментів. В сформованій когорті імплантація ЕКС була виконана з приводу синдрому слабкості синусового вузла – 20 (9,8 %) особам, ФП – 66 (32,5 %) пацієнтам, АВ-блокади – 118 (58,4 %) випадків (слід зауважити, що деякі хворі мали комбінацію зазначених патологій).

Усім пацієнтам імплантували двокамерний ЕКС (Sorin (Італія), Vitatron (Голландія), Medtronic (Ірландія), St. Jude Medical (США)) згідно стандартної методики; під час імплантації ЕКС положення електродів у ЛШ контролювали за допомогою флюороскопії. Стимуляцію проводили у двох режимах: використовували двокамерну стимуляцію передсердь та шлуночків з детекцією їх спонтанної активності та наявністю інгібуючого й критичного механізму управління роботою ЕКС (DDD), а також двокамерну частотно-адаптивну ЕКС (DDDR). Слід вказати, що зазначені режими стимуляції володіють великим спектром функціональних можливостей, дозволяючи постійно зберігати передсердно-шлуночкову синхронізацію в спокої та при фізичних навантаженнях у пацієнтів із поєднаною патологією провідної системи серця. Вибір перелічених режимів ЕКС також зумовлений наявністю великої доказової бази щодо переваги DDD та DDDR режимів над VVI/R у довгостроковій перспективі за рахунок зниження ризику розвитку ФП та/або прогресування ХСН [273, 275]. Загалом було імплантовано 203 ЕКС, 132 з яких працювали у режимі DDD, 71 – DDDR. Вибір ЕКС здійснювали з урахуванням клінічного стану пацієнта та його фінансових можливостей.

Діагноз ХСН підтверджувався детальним клініко-інструментальним обстеженням згідно діючих вітчизняних «Рекомендацій щодо діагностики та лікування ХСН» із верифікацією (за необхідності) в умовах відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» на підставі цього керівництва. Стадію СН, та ФК за класифікацією NYHA визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016 р.) [274] та Асоціації кардіологів України 2016–2017 рр. [276].

Діагноз ЦД 2-го типу підтверджувався детальним клініко-анамнестичним й інструментальним обстеженням пацієнта згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації 2019 і 2020 рр. [277, 278], Європейського кардіологічного товариства 2019 р. [279].

Наявний діагноз ІХС підтверджувався проведенням ЕКГ проби з дозованим фізичним навантаженням, при неможливості виконання або наявності протипоказань – тестів з візуалізацією міокарда згідно діючого вітчизняного «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»» із верифікацією (за необхідності) в умовах відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» на підставі цього протоколу [276].

З метою формування однорідної вибірки використовували критерії вилучення. З дослідження було вилучено пацієнтів, старших за 90 років; хворих не європеїдного походження та осіб, які нещодавно (протягом найближчих 90 діб) перенесли інфаркт міокарда та/або страждали на ЦД 1-го типу чи приймали препарати інсуліну задля компенсації рівня глікемії (так званий вторинний інсулін-залежний ЦД 2-го типу); осіб із важкою декомпенсованою соматичною патологією, морбідним ожирінням, психічними та/або онкологічними захворюваннями, тиреотоксичним кризом, гострою та значною декомпенсацією вуглеводного обміну, незадовільним фізичним станом, вагітністю та грудним вигодуванням, хронічним алкоголізмом та іншими станами згідно з «Рекомендаціями по електрокардіостимуляції та серцевій ресинхронізуючій терапії. ESC 2013», розробленими робочою групою по електрокардіостимуляції та серцевій ресинхронізуючій терапії Європейського Товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA) [274]; пацієнтів, що відмовилися від участі у дослідженні або не підписали згоду.

Розподіл на досліджувані групи проводили з урахуванням наявності супутнього ЦД 2-го типу (за Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду – код 5A11 [272]): хворі на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу склали основну групу ($n = 107$), тоді як контрольна група була сформована з пацієнтів із ХСН без коморбідного ЦД 2-го типу ($n = 103$).

Приймаючи до уваги тривалий період відновлення кардіоміоцитів та, відповідно, процесів зворотного ремоделювання міокарду, контрольне

обстеження проводили через 12 міс. з моменту встановлення ЕКС. Динамічне спостереження за пацієнтами здійснювали за допомогою об'єктивного огляду, проведення ехокардіографії (Ехо-КГ), аналізу доступних даних медичної документації та амбулаторних карт, особистих телефонних контактів й онлайн-консультацій в період карантину та локдаунів з приводу COVID-19. Протягом 12-міс. періоду дистанційного спостереження з різних причин з дослідження вибули 7 пацієнтів: деякі хворі не з'явилися для контрольного обстеження через карантинні обмеження ($n = 5$) або проживання в зоні АТО ($n = 2$). Таким чином, остаточний розмір сформованої вибірки зменшився до 203 пацієнтів: розмір основної групи склав 102 особи, а контрольної – 101 особу (рис. 2.1). Усі подальші статистичні дані розраховували, використовуючи саме ці вихідні дані.

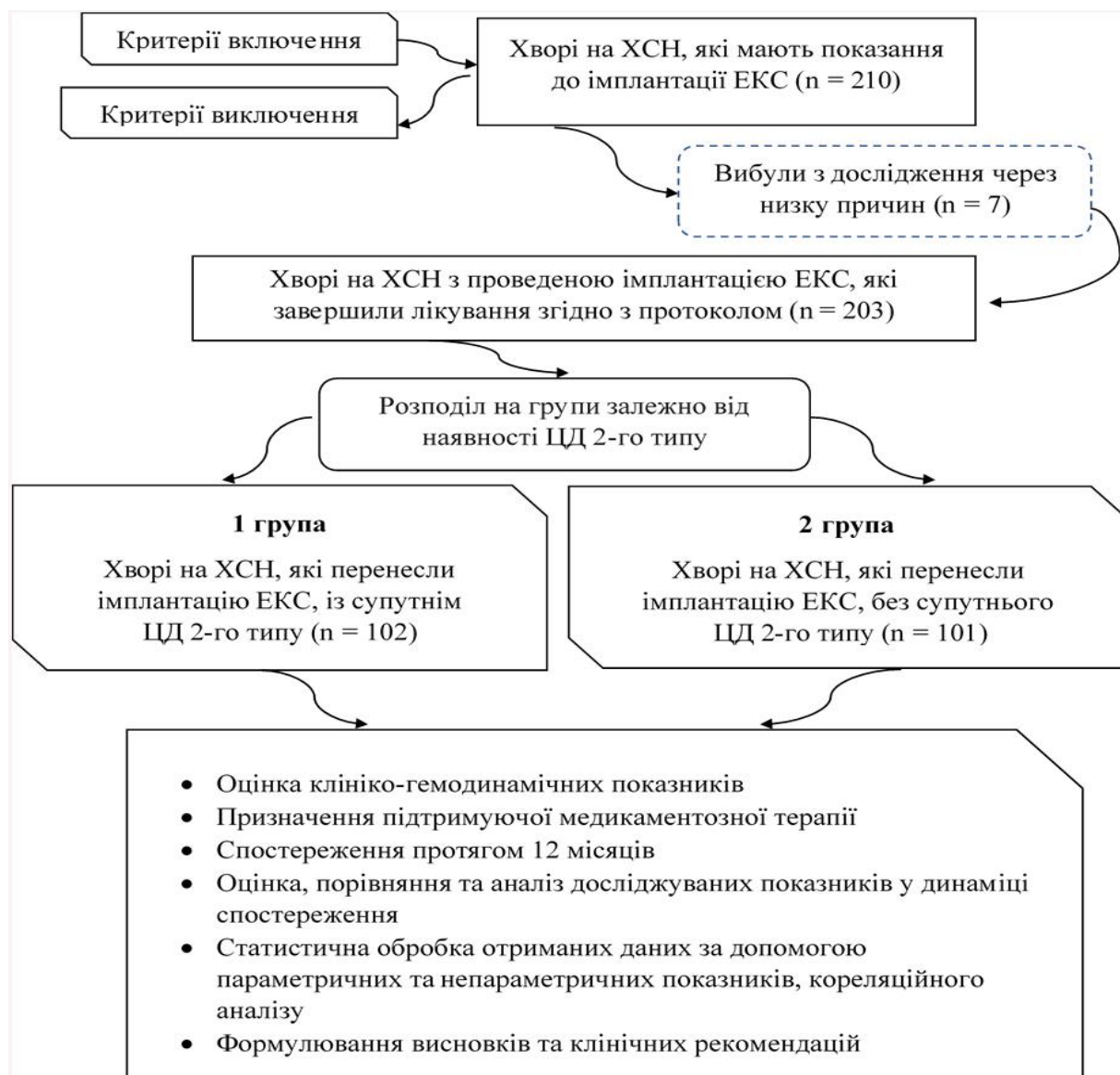


Рис. 2.1. Дизайн проведеного дослідження.

Обстежені пацієнти за гендерно-віковими характеристиками мали слідуючі особливості. У дослідженні взяли участь 115 чоловіків та 87 жінок ($n = 203$) у віці від 49 до 89 років, середній їх вік – $67,9 \pm 6,9$ років. Слід зауважити, що розподіл за віковими групами проводили згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я [280]: молодий (18–44 роки), середній (45–59 років), літній (60–74 роки) та старечий (75–90 років) вік. Як демонструє рис. 2.2, у сформованій когорті переважали пацієнти літнього віку (61,6 %), трохи менше було пацієнтів старечого віку (27,1 %) та найменше було осіб середнього віку (11,3 %).

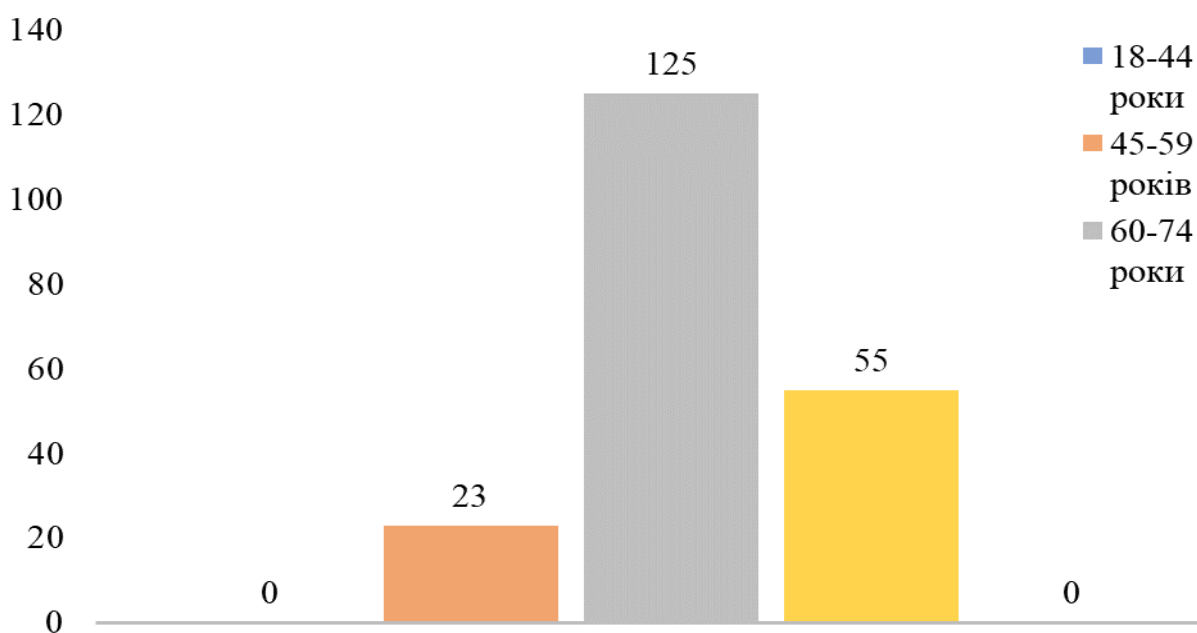


Рис. 2.2. Розподіл обстежених пацієнтів ($n = 203$) за віковими характеристиками, абс.

Слід вказати, що середній вік учасників дослідження, яких було віднесено до вікової категорії 60–74 років, склав $(65,8 \pm 3,5)$ років; в когорті осіб 75–90 років – $78,5 \pm 2,6$ років, а середній вік обстежених пацієнтів 45–59 років – $54,0 \pm 2,9$ роки. Як вже вказувалося вище, в нашому дослідженні не приймали участь молоді (18–44 роки) та похилі (старше 90 років) пацієнти.

Такий розподіл обстежених пацієнтів за віком ми вважаємо не випадковим. Відомо, що захворюваність на ХСН зростає серед осіб, що належать до старших вікових груп [273], тоді, як пацієнти молодшого віку дуже рідко мають показання для встановлення ЕКС, а хворі старше 90 років є скоріше винятком для сучасного суспільства. Ще одним поясненням

зазначеного вікового розподілу може бути постаріння населення нашої країни, яке спостерігається протягом останніх десятиріч [281] та підтверджується офіційними даними, представленими у демографічному щорічнику Державної служби статистики України, згідно з яким фіксується тенденція до поступового збільшення кількості українців літнього та старечого віку у віковій структурі населення [281].

Гендерно-вікова структура обстеженої когорти пацієнтів представлена на рис. 2.3, який демонструє домінування чоловіків в усіх вікових когортах. Так, співвідношення кількості осіб жіночої статі до чоловіків у віковій групі 45–59 років становить 0,77; 60–74 роки – 0,71, а 75–90 років – 0,89; що повністю протилежно віковій структурі населення України у 2020 р. (за даними Державної статистичної служби України відзначається перевага жінок [281]) та свідчить про переважання захворювань ССС серед чоловіків.

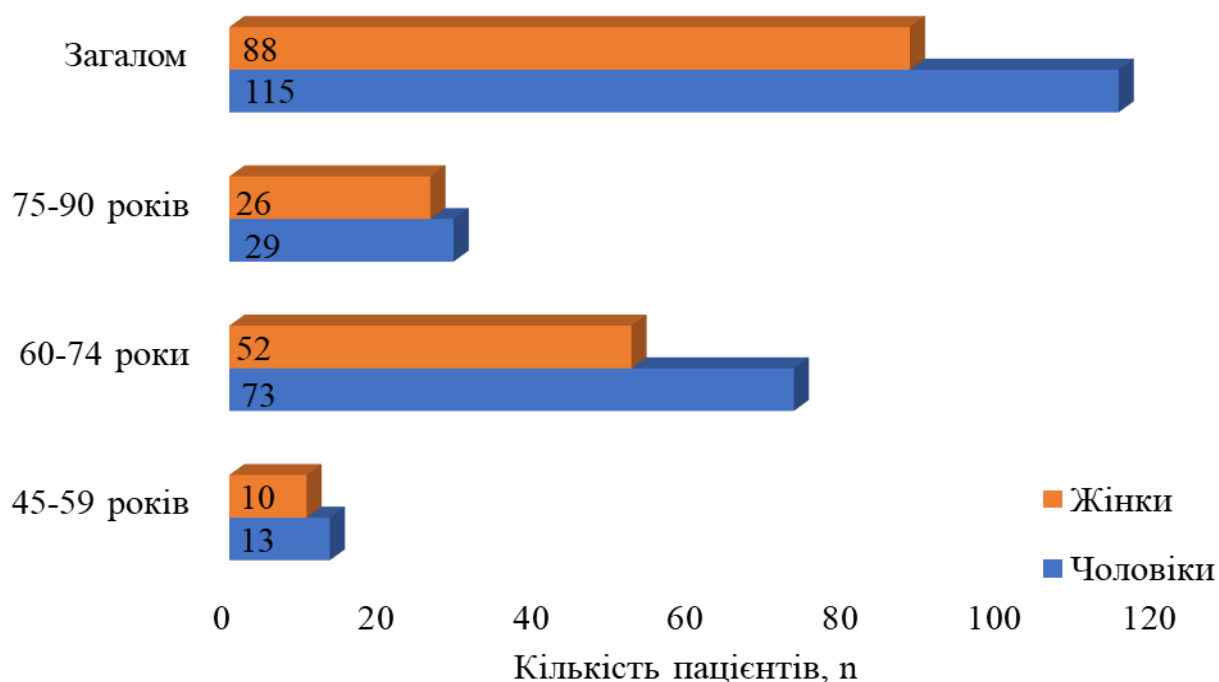


Рис. 2.3. Гендерно-вікова структура обстежених пацієнтів (n = 203), абс.

Нами також було проаналізовано наявну супутню патологію у обстежених хворих, результати чого надано на рис. 2.4. Було визначено, що особливістю сформованої когорти є тривалий анамнез існування ССЗ: переважна більшість пацієнтів вважала себе хворими на АГ протягом 3–21 років, через що приймали ліки з метою корекції підвищеного АТ протягом $18,73 \pm 5,81$ років. За даними медичних карт (рис. 2.4), давність

діагностування та інструментального підтвердження ХСН також коливалась у межах 2–23 років, а фармакотерапія з приводу корекції ХСН тривала дещо менше – $16,12 \pm 6,22$ роки. При цьому, аналіз медичної документації свідчить, що ФП відзначалася у обстежених пацієнтів протягом $7,21 \pm 7,83$ років, але, за думкою самих пацієнтів, порушення серцевого ритму вони почали відчувати значно раніше, але тривало не звертались за медичною допомогою, відкладаючи проведення спеціалізованого обстеження що в подальшому спричинило розвиток значної кількості судинних порушень, більшістю (50,0 %) ушкоджень коронарних артерій та ретинопатій (20,0 %). Можливо, цей факт і є поясненням незначної тривалості прийому протиаритмічних засобів – $5,75 \pm 7,86$ років. Слід вказати, що усі обстежені хворі на ІХС, АГ, ФП, ХСН отримували планову медикаментозну терапію з переважним використанням інгібіторів протонної помпи (ІАПФ), блокаторів ренін-ангіотензивної системи (БРА), β -блокаторів.

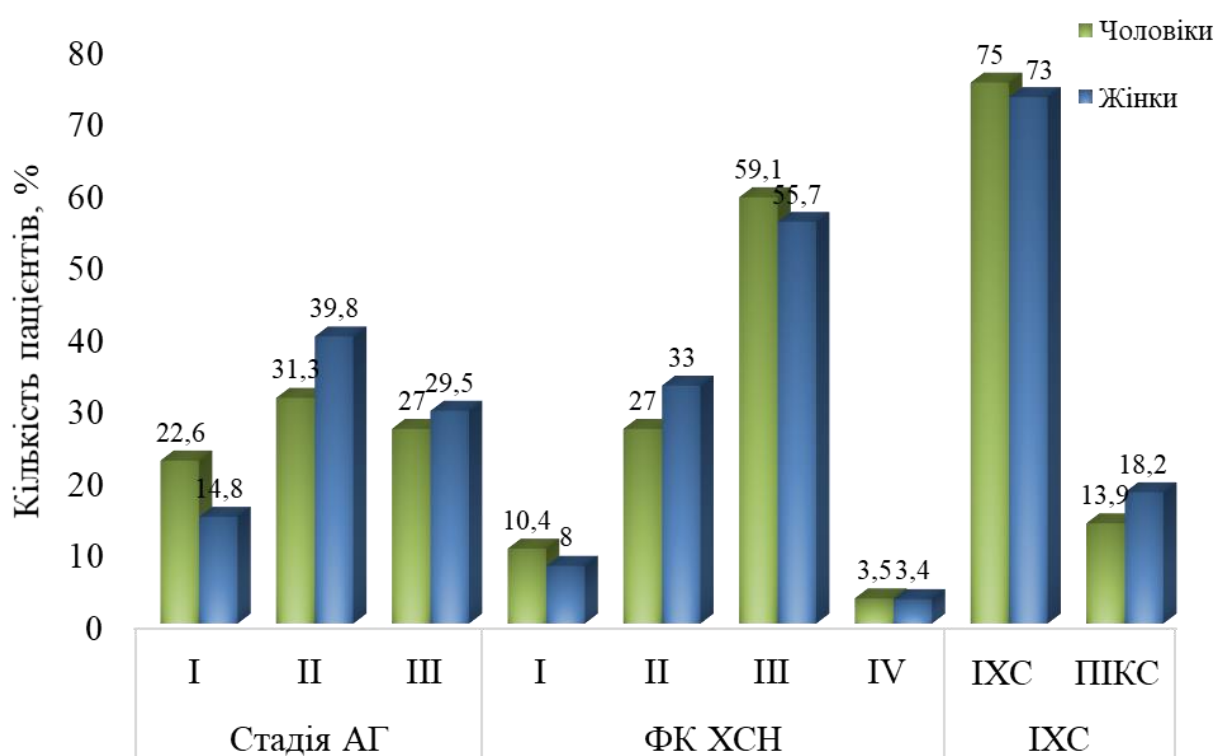


Рис. 2.4. Гендерно-структурна характеристика супутньої патології ССС обстежених пацієнтів (n = 203), %.

Було визначено, що у загальній структурі коморбідної патології обстежених хворих переважали різноманітні соматичні захворювання: дисциркуляторна енцефалопатія різних ступенів тяжкості (67 випадок),

надмірна вага та ожиріння (84 особи), хронічний панкреатит (45 пацієнтів), жовчнокам'яна хвороба (12 осіб), хронічний бронхіт курця (24 особи), хронічний аутоімунний тиреоїдит (7 випадків), хронічний пієлонефрит (15 осіб), хронічний тромбофлебіт (11 осіб). При цьому, невелика кількість обстежених пацієнтів страждала на хронічний некалькульозний холецистит (8 випадків), хронічний простатит (12 пацієнтів), міому матки (4 осіб) або у минулому перенесла ішемічний інсульт (17 осіб). Враховуючи значний вплив щитоподібної залози на ритм серцевої діяльності та стан міокарду, усіх пацієнтів консультував ендокринолог. При виявленні ознак аутоімунного тиреоїдиту хворим призначали медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію функції щитоподібної залози та відновлення гормонального фону.

Якщо призначена терапія протягом шести міс. не сприяла поліпшенню стану ССС, проводили імплантацію ЕКС за умов наявності показань до оперативного втручання та відносно стабільного функціонального стану щитоподібної залози. Слід зауважити, що усі супутні захворювання перебували у стані ремісії або стабільному стані та не потребували додаткового призначення лікарських засобів. Частина пацієнтів мала обтяжений анамнез щодо проведення оперативних втручань ($n = 21$) з приводу гострого апендициту, жовчнокам'яної хвороби, гострої затримки сечі, гострої маткової кровотечі, травматичних переломів.

Отже, в результаті дослідження було обстежено достатню кількість пацієнтів на ХСН, яким було проведено імплантування ЕКС з використанням DDD та DDDR режимів. Із усієї вибірки було сформовано дві групи пацієнтів, залежно від наявності коморбідного ЦД 2-го типу. Слід вказати, що у нашому дослідженні не приймали участь особи з декомпенсованим ЦД, а також пацієнти з первинно- або вторинно- інсулін-залежним ЦД.

2.2 Клініко-інструментальне обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу

Усім обстеженим пацієнтам було проведено цілу низку клініко-інструментальних методів дослідження з обов'язковим визначенням їх медико-

анамнестичних характеристик за допомогою ретельного опитування (з'ясування скарг, анамнезу хвороби, медико-епідеміологічних особливостей життя та праці) та проведенням об'єктивного (фізикального) й інструментального обстеження. Отримані в результаті цього дані вносили у спеціально розроблені тематичні карти, формуючи комп'ютерну базу даних дослідження.

Ступінь компенсації ЦД оцінювали за двома показниками, рекомендованими вітчизняними та міжнародними керівництвами – глікозильованим гемоглобіном (HbA_{1c}) та вмістом глюкози у плазмі крові натщесерце [282]. Вміст HbA_{1c} визначали фотоколориметричним методом із стандартним набором реагентів «Набір для визначення глікозильованого гемоглобіну» («Реагент», Україна); концентрацію глюкози плазми крові натщесерце оцінювали за допомогою глюкозооксидазного методу на біохімічному аналізаторі «Humalyser 2000» («Humen», Німеччина).

Перелік інструментальних досліджень включав у себе вимірювання АТ, зросту, маси тіла, розрахунку ІМТ, а також проведення електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (Ехо-КГ).

Вимірювання АТ проводили згідно існуючих практичних рекомендацій [21] за методом Короткова з використанням тонометра Microlife BP AG1–20 (Швейцарія) після обов'язкового 5-хв. відпочинку в положенні сидячи з дотриманням загальних вимог щодо розташування та накладання манжети прибору. АТ вимірювали тричі на кожній руці з 2-хв. інтервалом перед кожним вимірюванням, у подальшій роботі використовували середні значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) [21].

ІМТ розраховували за стандартною методикою та оцінювали згідно із рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (1997 р.): показники у межах $18,5\text{--}24,5\text{ кг/м}^2$ оцінювали як нормальні; значення у межах $24,6\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$ розцінювали як підвищену масу тіла; при $30,0\text{--}34,9\text{ кг/м}^2$ діагностували ожиріння І-го ступеня; $35,0\text{--}39,9\text{ кг/м}^2$ та більше $40,0\text{ кг/м}^2$ – відповідно, ожиріння II-го та III-го ступенів.

ЕКГ реєстрували 12-канальним комп'ютерним електрокардіографом «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна) зі швидкістю 50 мм/с. Виконання дослідження здійснювали відповідно до стандартних вимог (після 10-хв.

відпочинку, не раніше ніж через 2 год. після прийому їжі).

Перед імплантацією ЕКС пацієнтам проводили трансторакальну Ехо-КГ з використанням різних режимів (М-модальний, двомірний, доплерівський) відповідно до стандартної методики, рекомендованої Американським товариством ехокардіографії (American Society of Echocardiography) та Європейською асоціацією кардіоваскулярної візуалізації (European Association of Cardiovascular Imaging) [283, 284]. Дослідження повторювали через 12 міс. після виконання оперативного втручання. Підготовка пацієнтів до Ехо-КГ полягала у дотриманні звичного режиму фізичної активності протягом доби, виключенні надмірних фізичних та емоційних навантажень (використовували для стабілізації гемодинамічного стану). Процедуру Ехо-КГ здійснювали в положенні лежачи на спині, лівому боці на тлі спокійного дихання. Необхідні вимірювання здійснювали на ультразвукових сканерах «Toshiba Aplio 400» (Сполучені Штати Америки (США)) за допомогою датчика 2,5 МГц з кутом секторальної розгортки 75°. Ехо-КГ проводили за допомогою стандартного доступу (з лівої парастернальної позиції по довгій і короткій осях, в апікальній чотирьох- і двокамерній позиціях) протягом, як мінімум, трьох кардіальних циклів. В ході Ехо-КГ розраховували: індекс кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, індекс кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ, неіндексовані КСО ЛШ і КДО ЛШ, ФВ ЛШ, ступінь діастолічної дисфункції (оцінювали за допомогою кольорового доплерівського дослідження тканин), ступінь мітральної регургітації. Пацієнтів, у яких після закінчення 12-міс. спостереження зафіксували зниження КДО ЛШ на 15,0 %, вважали за тих, що відповіли на імплантацію ЕКС; тоді, як пацієнтів, які не продемонстрували відповідного регресу зазначеного показника, класифікували як осіб, що не відповіли на лікування. Окрім цього було оцінено наявність і ступінь мітральної регургітації за допомогою кольорового доплерівського картування.

2.3 Медикаментозний супровід обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Усі пацієнти з імплантованими ЕКС отримували медикаментозну

терапію з метою корекції основної та коморбідної патології. Вибір препарату, підбір необхідної дози та тривалості фармакотерапії визначали на підставі діючих Європейських та вітчизняних рекомендацій щодо імплантування ЕКС [283], лікування ХСН [273, 275], АГ [285, 286], ФП [287].

Медикаментозний супровід обстежених пацієнтів у ранній післяопераційний період можна умовно поділити на декілька напрямків. По-перше, всі хворі отримували антикоагулянтну терапію: переважно призначали прямі інгібітори тромбіну (дабігатран етексилат, код по АТС-класифікації B01A E07 – приймали 74 пацієнти) та прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан, B01A F01 – призначали 103 пацієнтам), відносно нечасто використовували антагоніст вітаміну К (варфарин, B01A A03 – 18 пацієнтів). В окремих випадках (за наявності показань) призначали подвійну терапію з додаванням антиагрегантів: ацетилсаліцилова кислота (B01A C06) або клопідогрел (B01A C04) – дану терапію отримували 8 осіб. Дозування вищезазначених препаратів зумовлювалося клінічним станом пацієнта, наявністю факторів ризику кровотечі та інструкцією до препарату: зазвичай, доза дабігатрану етексилату складала 220 мг, ривароксабану – 20 мг, варфарину – 5 мг (використовували покрокове підвищення з початкової дози 2,5 мг до можливого досягнення максимальної дози в 10 мг), ацетилсаліцилової кислоти – 75 мг, клопідогрелю – 75 мг.

Покращання функціонального стану міокарду та контролювання рівня АТ здійснювали за допомогою пероральних препаратів: ІАПФ (C09A: еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл) – приймали 89 пацієнтів; БРА (C09C: валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан) – призначали 62 особам; селективні антагоністи кальцію (C08C: похідні дігідропірідину – амлодипін) – приймали 15 хворих. Титрування зазначених препаратів з метою досягнення цільового рівня АТ здійснювали на амбулаторному етапі або у передопераційному періоді, що надало змогу використовувати середні добові дози зазначених препаратів: 10 мг еналаприлу (максимальна – 20 мг), 10 мг лізиноприлу (максимальна – 20 мг), 10 мг периндоприлу, 5 мг раміприлу (максимальна – 10 мг). Переважно призначали середні добові дози БРА: 160 мг валсартану (максимальна – 320 мг), 50 мг лосартану

(максимальна – 100 мг), 80 мг телмісартану, 8 мг кандесартану (максимальна – 16 мг). Добове дозування амлодипіну коливалося від 5 до 10 мг.

Задля нормалізації серцевого ритму застосовували β -адреноблокатори (C07A: карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол) – призначали 113 пацієнтам, та антиаритміку кордарону (C01B) – приймали 15 пацієнтів. Хворим на ЦД призначали лише метаболічно нейтральні β -адреноблокатори (карведилол та небіволол) – призначали 113 особам. Використовували наступні середні добові дози антиаритміків: карведилол – 12,5 мг (максимальна – 25 мг), небіволол – 5 мг (максимальна – 10 мг), бісопролол – 5 мг (максимальна – 10 мг), метопролол – 100 мг (початкова – 150 мг), аміодарон – 200 мг (максимальна – 600 мг).

Хворі на СН та АГ обов'язково отримували сечогінні та гіполіпідемічні засоби. З метою прискорення виведення сечі використовували фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид (АТС-код – C03C) – призначали 186 пацієнтам; зазначені препарати хворі на ЦД 2-го типу отримували короткотривало з метою стабілізації стану у післяопераційний період, після чого метаболічно їм призначали нейтральний діуретик (індапамід) – 134 пацієнтам. Добове дозування фуросеміду коливалося у межах 40–160 мг, торасеміду – 5–20 мг, гідрохлортіазиду – 25–50 мг, індапаміду – 2,5–5 мг. Гіполіпідемічна терапія здійснювалася виключно із залученням статинів (C10A) – із застосуванням 20–40 мг аторвастатину, симвастатину або 10–20 мг розувастатину.

Окрім дотримання спеціальної дієти, хворі на ЦД 2-го типу додатково отримували пероральні антигіперглікемічні препарати (переважно інгібітори На-глюкозного котранспортеру-2 (A10B K) і бігуаніди (A10B A)).

Протягом дослідження проводили ретельну перевірку факту прийому рекомендованого препарату, дозування, кратність прийому із оцінкою прихильності пацієнтів до призначеної фармакотерапії.

2.4 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів

Логіко-статистичний аналіз отриманих в дослідженні результатів був

проведений наступним чином. Характер розподілу кількісних ознак оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) й Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовувалися непараметричні статистичні методи.

Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності ознаки кількісних ознак (безперервних чи інтервальних) визначали середнє значення (M) та стандартне квадратичне відхилення (SD , σ). Результат надавали у вигляді $M \pm SD$.

Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох пов'язаних групах визначали за допомогою рангового тесту зв'язаних пар Вілкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks T-test).

Якісні (біномінальні, порядкові, номінальні) показники описували в абсолютних та відносних (процентних) величинах із розрахунком стандартного відхилення. Результат надавали у вигляді абсолютних та відносних даних (абс. (%)).

Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося за допомогою формування чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку точного критерію Фішера ϕ (Fisher's exact test) у випадку, якщо кількість спостережень хоча б в одній групі була < 5 , та тесту χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test), якщо кількість спостережень в кожній з досліджуваних груп була > 10 .

Для оцінки зв'язку був розрахований Rho коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Spearman rank correlation R). У випадку, якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до -1,0 кореляція вважалася зворотною; якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою. Коефіцієнти кореляції від 0 до 0,3 (0 до -0,3) трактувалися як наявність слабого зв'язку між ознаками; від 0,4 до 0,7 (відповідно від -0,4 до -0,7) – помірної сили та

від 0,7 до 1,0 (відповідно від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат надавали у вигляді значення коефіцієнту Rho та відповідного рівня достовірності p .

Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (ВШ; Odds Ratio та їх 95,0 % ДІ; Confidence intervals). Перевірка якості моделі була проведена із розрахунком критерію Нагелькерке R^2 (Nagelkerke R^2). Моделі формували групуванням клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників за призначенням. Для фінальної моделі було розроблено рівняння множинної біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Визначення лінійних асоціацій показників було проведено із використанням множинної лінійної регресії із розрахунком коефіцієнтів β та їх 95,0 % ДІ; Confidence intervals. Якість моделі та перевірка на мультиколінеарність (множинні лінійні зв'язки між незалежними змінними) була оцінена відповідно за показниками R та статистикою Дарбіна-Уотсона (Durbin-Watson Statistic).

В регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу (Enter), покрокового (Stepwise) включення (Forward) та виключення (Backward) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів виникнення шуканої події. В першому випадку усі змінні, які тестували, були одночасно включені в модель для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. В другому випадку з-поміж закладеного переліку в кінцеву модель включалися лише змінні, які достовірно змінювали її значення. В третьому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключалися змінні, які не впливали на залежну. У випадку множинної біноміальної регресії використовувався метод найбільшої правдоподібності для покрокового включення та виключення змінних.

Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (Sensitivity) та специфічності (Specificity). Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були

вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних і псевдопозитивних відповідей. Результат надавався у відсотках.

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята за 0,05 ($p = 0,05$) з вказівкою точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми. У випадку множинних порівнянь, для корекції рівня достовірності була застосована поправка Бонфероні (Bonferroni correction). Для ведення банку даних та проведення вищезазначених розрахунків було використано наступне програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel 2013 та статистичні розрахунки у пакеті програм IBM SPSS 25.0 для Windows.

2.5. Висновки до розділу 2

За результатами опрацювання матеріалів та методів проведеного дослідження визначено:

1. Усі використані в нашому дослідженні методи та методики медико-анамнестичного та клініко-інструментального обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність і цукровий діабет 2-го типу й проведення медико-статистичного аналізу отриманих даних добре зарекомендували себе у світовій практиці в проведенні інших емпіричних досліджень і володіють гарними параметричними якостями. Організація й загальна методика проведеного нами вивчення, визначення та клінічного обґрунтування особливостей і можливостей прогнозування впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора повністю співвіднесені із дослідницькою метою та цілковито відповідають

поставленим завданням дослідження.

2. Утворена нами дослідницька вибірка повністю визначається основною метою та завданнями дослідження і включає в себе 203 пацієнтів із імплантованим постійним електрокардіостимулятором з використанням DDD та DDDR режимів: 102 особи основної групи (хворі на хронічну серцеву недостатність із цукровим діабетом 2-го типу) та 101 пацієнт контрольної групи (хворі на хронічну серцеву недостатність без цукрового діабету). Сформовані нами групи дослідження цілком паритетні за більшістю соціально-демографічних та клінічних характеристик, що дозволяє вважати отримані нами результати цілком репрезентативними та повністю характеризувати генеральну сукупність.

3. Спостереження за хворими проведено на усіх етапах можливих клініко-інструментальних змін їх фізичних та фізіологічних характеристик: перед оперативним втручанням з приводу імплантації електрокардіостимулятора, у ранній післяопераційний період (третьо-п'ята доба після імплантації електрокардіостимулятора), через 6 та 12 міс. після операції.

4. Використання валідних і надійних методів нашого дослідження, репрезентативна вибірка, правильне і коректне застосування методів медико-статистичного аналізу дозволять отримати вірогідні і обґрунтовані результати і сформулювати адекватні та інформативні висновки дослідження.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

[270]

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ДО ІМПЛАНТУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА

Даний розділ висвітлює результати власних досліджень, отриманих при проведенні результатів об'єктивного обстеження, медико-анамнестичного та клініко-інструментального дослідження сформованих нами груп хворих із ХСН та ЦД 2-го типу, яким в подальшому було проведено імплантацію ЕКС [288–291]. Було визначено клініко-інструментальні особливості клінічного перебігу ХСН із ЦД 2-го типу та ХСН без ЦД 2-го типу й досліджено аспекти можливого впливу супутнього ЦД 2-го типу на перебіг ХСН, що може покращити процес ведення таких пацієнтів та дозволить визначити більш ефективну консервативну лікувальну тактику з метою попередньої корекції структурного та функціонального стану серця.

3.1 Анамнестичні характеристики обстежених хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Імплантація ЕКС проведена 102 хворим на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, які склали основну (1-у) групу; серед представників цієї групи було 52 чоловіки, їх середній вік склав $67,7 \pm 8,3$ років. В якості контрольної (2-а) групи було обрано пацієнтів із ХСН без коморбідного ЦД 2-го типу ($n = 101$), яким також було проведено імплантацію ЕКС. В контрольній групі переважали чоловіки ($n = 63$), середній вік – $68,3 \pm 7,8$ років. Досліджувані групи були співставні за віком та статтю: міжгрупова різниця щодо гендерно-вікового складу сформованих груп була не вірогідною ($\chi^2 = 2,684$, $p = 0,101$).

Аналіз хворих за ІМТ показав, що усі пацієнти були співставні за даним показником ($\chi^2 = 1,674$, $p = 0,643$). Так, нормальна маса тіла в основній та контрольній групі визначалася у 37,30 % та 40,60 % обстежених пацієнтів; надмірна – відповідно у 35,30 % та 39,60 % осіб (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл обстежених пацієнтів за показником ІМТ, %

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	χ^2	p
Нормальна маса тіла	37,30	40,60	1,674	0,643
Надмірна маса тіла	35,30	39,60		
Ожиріння І-го ступеню	11,80	8,90		
Ожиріння II-го ступеню	15,70	10,90		

Частота випадків ожиріння І-го ступеню кількісно дещо переважала серед пацієнтів основної групи порівняно із контролем: відповідно 11,80 % та 8,90 %; ожиріння II-го ступеню за частотою також кількісно переважало серед пацієнтів основної групи порівняно із контрольною: відповідно 15,70 % та 10,90 %; проте, різниця була недостовірною (табл. 3.1).

Окрім цього, було проведено аналіз показань до госпіталізації, який відзначив, що представникам обох досліджених груп імплантування ЕКС проводили в ургентних умовах: відповідно в 75,50 % та 75,20 % випадків. Чверть обстежених обох груп надходила до хірургічного стаціонару планово: в основній групі таких пацієнтів було 24,50 %, в контрольній – 24,80 % (міжгрупова різниця невірогідна: $\chi^2 = 0,002$, $p = 0,968$) – табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів за показаннями до госпіталізації, абс. (%)

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	Всього
Ургентна	77 (75,50)	76 (75,20)	153 (75,40)
Планова	25 (24,50)	25 (24,80)	50 (24,60)
Всього	102 (100,0)	101 (100,0)	203 (100,0)

Примітки: достовірність різниці між дослідженими групами: $\chi^2 = 0,002$; $p = 0,968$.

Таким чином, сформовані нами групи були цілковито співставними за гендерно-віковими та медико-анамнестичними характеристиками.

3.2 Клініко-інструментальні характеристики діагностованих порушень серцевого ритму пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Проведений аналіз отриманих ЕКГ даних [288–291] дозволив встановити, що переважна більшість пацієнтів мала різноманітні порушення серцевого ритму, які відзначалися на тлі уповільненого скорочення міокарду: ЧСС у пацієнтів основної групи була вірогідно ($p = 0,026$) меншою, порівняно із контролем: відповідно $45,7 \pm 10,9$ уд/хв. і $48,1 \pm 9,4$ уд/хв. Тривалість комплексу QT у осіб 1-ї групи вірогідно перевищував зазначений показник у представників контрольної групи: відповідно $421,8 \pm 107,4$ та $384,4 \pm 114,1$ мсек ($p = 0,029$).

Що стосується існуючих змін електричної осі серця (табл. 3.3), то, було відзначено, що кут α в горизонтальній площини у пацієнтів основної групи вірогідно ($p = 0,044$) перевищував ($47,00 [-137,00-181,00]$) аналогічний показник ($25,00 [-137,00-130,00]$) у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.3

Значення кутів α електричної осі серця обстежених пацієнтів за результатами ЕКГ, Me [Min–Max]

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	p
Кут α фронтальний	38,00 [-113,00–169,00]	17,00 [-113,00–153,00]	0,133
Кут α сагітальний	43,50 [-166,00–175,00]	32,00 [-168,00–170,00]	0,231
Кут α горизонтальний	47,00 [-137,00–181,00]	25,00 [-137,00–130,00]	0,044

Слід вказати, що хоча медіанні значення фронтального та сагітального кута чисельно переважали серед пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу, показники достовірно не відрізнялися від відповідних серед пацієнтів контрольної групи (табл. 3.3).

При цьому, аналіз даних ЕКГ дозволив також встановити і наявність спектру порушень ритму у пацієнтів обох обстежених груп (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Структурна характеристика порушень серцевого ритму
обстежених пацієнтів за результатами ЕКГ, %**

Показники	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	χ^2	p
Синдром слабкості синусового вузла				
Відсутній	87,30	93,10	7,209	0,027
Брадикардія	5,90	6,90		
Синдром Шорта	6,90	0,00		
ФП				
Немає	72,50	61,40	5,701	0,336
Пароксизмальна	1,00	0,00		
Персистуюча	7,80	12,90		
Постійна	15,70	22,80		
Вперше виникла	2,90	2,00		
Тип та ступінь АВ блокади				
Немає	36,60	46,50	7,495	0,024
Тип Мобітц II	33,70	39,60		
Повна блокада	29,70	13,90		
Типи екстрасистолій				
Немає	92,20	78,20	21,264	< 0,001
Передсердна	1,00	19,80		
Шлуночкова	6,90	2,00		

Так, пацієнти основної групи вірогідно частіше мали такий різновид синдрому слабкості синусового вузла, як синдром Шорта порівняно з контролем (відповідно 6,90 % та 0,00 %). При цьому, переважна більшість пацієнтів обох груп не мала клінічних проявів синдрому слабкості синусового вузла: 87,30 % та 93,10 % в основній та контрольній групах відповідно (табл. 3.4).

Окрім цього, незважаючи на наявність супутнього ЦД 2-го типу, таке порушення ритму, як ФП, дещо рідше діагностували у пацієнтів основної групи: як персистуючу, так і постійну форму невірогідно частіше відзначали у пацієнтів контрольної групи (табл. 3.4).

АВ блокада типу Мобітц II майже з однаковою частотою констатувалася у пацієнтів обох груп, але повна поперечна блокада серця

достовірно частіше розвивалася у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 7,495$; $p = 0,024$) – табл. 3.4.

Іншою вірогідною різницею між сформованими групами була частота виникнення позачергових скорочень серця: перебіг ХСН без ЦД 2-го типу частіше асоціювався із розвитком передсердних екстрасистолій ($p < 0,001$), тоді, як наявність супутнього ЦД 2-го типу сприяла виникненню шлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$).

3.3 Клініко-інструментальні особливості перебігу та медикаментозного супроводу супутньої кардіологічної патології при хронічній серцевій недостатності і цукровому діабеті 2-го типу

Задля визначення особливостей перебігу та медикаментозного супроводу кардіологічної патології при хронічній серцевій недостатності було проведено аналіз кількісного складу пацієнтів за ФК згідно з діючою класифікацією ХСН NYHA – табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл обстежених пацієнтів за ФК ХСН згідно з NYHA, абс. (%)

ФК ХСН за NYHA	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101
I-ий ФК	10 (9,80 %)	9 (8,90 %)
II-ий ФК	33 (32,40 %)	27 (26,70 %)
III-ий ФК	55 (53,90 %)	62 (61,40 %)
IV-ий ФК	4 (3,90 %)	3 (3,00 %)

Примітки: достовірність різниці між дослідженими групами: $\chi^2 = 1,209$; $p = 0,751$.

Було визначено, що досліджені групи хворих практично не відрізнялися за тяжкістю перебігу ХСН й були співставними за частотною характеристикою ФК. Так, частота I-го ФК в основній та контрольній групах становила 9,80 % та 8,90 % відповідно. Дещо більше пацієнтів 1-ї групи мали II-ий ФК порівняно із контролем, відповідно, 32,40 % та 26,70 %. При цьому, частота III-го ФК кількісно переважала у пацієнтів контрольної групи

порівняно із основою, відповідно, 61,40 % та 53,90 %. Найменше ж хворих обох груп мали IV-ий ФК: в основній групі – 3,90 % та 3,00 – в контрольній.

Слід вказати, що значна частина обстежених пацієнтів в кожній із досліджених груп мала супутню ІХС. Так, дещо частіше ІХС діагностували в осіб із супутнім ЦД 2-го типу (85,20 %), ніж у пацієнтів з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу (62,30 %) – табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Структурна характеристика діагностованих форм ІХС обстежених пацієнтів, абс. (%)

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	Всього
Немає	15 (14,70)	38 (37,60)	53 (26,10)
Стабільна	64 (62,70)	56 (55,40)	120 (59,10)
Кардіосклероз	23 (22,50)	7 (6,90)	30 (14,80)
Всього	102 (100,0)	101 (100,0)	203 (100,0)

Примітки: достовірність різниці між дослідженими групами: $\chi^2 = 19,043$; $p < 0,001$.

Так, майже з однаковою частотою в обох групах констатували наявність стабільної стенокардії (відповідно 62,70 % та 55,40 % в основній та контрольних групах). Кардіосклеротичні прояви ІХС вірогідно частіше ($p < 0,05$) виявляли у пацієнтів основної групи (22,50 %) порівняно з контролем (6,90 %) – табл. 36. Також, було оцінено частотний розподіл обстежених пацієнтів за ФК стабільної стенокардії, проте, він не виявив вірогідних міжгрупових відмінностей ($\chi^2 = 7,418$, $p = 0,115$).

Іншою медико-анамнестичною характеристикою ССС, яку було оцінено, була частота постінфарктного кардіосклерозу (ПКС). Досліджені групи були цілковито співставні за даним показником. Визначено, що частота ПКС серед пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу складала 16,70 %; а серед пацієнтів із перебігом ХСН без ЦД 2-го типу – 14,90 % ($\chi^2 = 0,126$, $p = 0,723$). Окрім цього, було з'ясовано, що переважна більшість пацієнтів (82,30 %) обстежених груп мали підвищений АТ. При цьому, I-а стадія АГ була зареєстрована у 16,70 % та 21,80 % в основній та контрольній групах

відповідно; II-у стадію було визначено серед 44,10 % та 25,70 % обох груп відповідно. В 24,50 % пацієнтів основної групи та 31,70 % групи контролю діагностували гіпертензію III-ї стадії.

При цьому, в невеликій кількості обстежених хворих було діагностовано набуті вади серця. Так, ознаки мітрального стенозу були відзначені у 3,9 % та 3,0 % пацієнтів основної та контрольної груп відповідно, ультразвукові ознаки аортальної вади серця переважно відзначали у осіб із супутнім ЦД 2-го типу (6,9 % проти 1,0 %); ураження легеневої артерії у вигляді ізольованого стенозу її клапана констатували лише у одного (1,0 %) пацієнта, який був представником основної групи. Тобто, хворі на ХСН та ЦД 2-го типу невірогідно частіше характеризувалися наявністю супутніх вад серця ($\chi^2 = 7,988$, $p = 0,092$).

Окрім цього, серед інших порушень за результатами клініко-інструментального дослідження хворих у значній кількості (50,0 %) було констатовано наявність ушкодження коронарних артерій та у 20,0 % – ретинопатії, що цілковито співпадає з думкою інших авторів (L. J. Bohnе та спів., 2019 [117] і E. A. Нoman та спів., 2019 [119]).

Проведене інструментальне обстеження пацієнтів перед імплантацією ЕКС дозволило виявити ознаки структурно-функціональних змін, які були більш значними за наявності супутнього ЦД 2-го типу – табл. 3.7. Як демонструє табл. 3.7, коморбідний ЦД 2-го типу негативно позначався на таких показниках, як маса міокарду (ММ) ЛШ, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, а також КДО ЛШ: зазначені показники вірогідно перевищували аналогічні в контрольній групі. Слід вказати, що незважаючи на перелічені достовірні міжгрупові відмінності, середні значення ФВ ЛШ в основній групі майже повністю співпадали із зазначеним показником в контрольній групі (табл. 3.7). При цьому, слід відзначити й наявність певних особливостей медикаментозного супроводу обстежених пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу. Так, умовно, медикаментозний супровід обстежених хворих було розподілено на декілька напрямків. По-перше, всі хворі отримували антикоагулянти: переважно призначалися прямі інгібітори тромбіну (дабігатран етексилат, код по АТС-

класифікації B01A E07 – приймали 74 пацієнти) та прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан, B01A F01 – призначалися 73 особам), а антагоністи вітаміну К (варфарин, B01A A03) використовували відносно нечасто – у 18 пацієнтів.

Таблиця 3.7

Характеристики функціональних порушень серцевого ритму обстежених пацієнтів за результатами Ехо-КГ, М ± SD

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	p
ФВ ЛШ, %	47,6 ± 8,0	47,6 ± 7,6	0,961
ММ ЛШ, г	351,9 ± 126,9	299,2 ± 88,5	< 0,001
КСР, см	4,3 ± 0,9	3,9 ± 0,8	< 0,001
КДР, см	5,7 ± 1,1	5,3 ± 1,0	< 0,001
КДО, см ³	165,3 ± 77,5	138,5 ± 65,1	< 0,001

Згідно із сучасною класифікацією СН за ФВ ЛШ, яка виділяє СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзбережФВЛШ; $\geq 50,0$ %), СН із проміжною ФВ ЛШ (СНпроміжФВЛШ; 40,0–49,0 %) та СН зі зниженою ФВ ЛШ (СНзнижФВЛШ; < 40 %), було проведено міжгрупове порівняння сформованих груп за цим показником (табл. 3.8). Незважаючи на те, що серед пацієнтів із поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу домінували пацієнти з СНпроміжФВЛШ та СНзбережФВЛШ, а перебіг ХСН без ЦД 2-го типу асоціювався зі збереженою ФВ ЛШ (табл. 3.8), достовірна міжгрупова різниця за цим показником була відсутня ($\chi^2 = 3,843$, $p = 0,146$).

Таблиця 3.8

Розподіл обстежених пацієнтів за показником ФВ ЛШ, абс. (%)

Показник	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101
СНзнижФВЛШ	11 (10,8 %)	17 (16,8 %)
СНпроміжФВЛШ	45 (44,1 %)	32 (31,7 %)
СНзбережФВЛШ	46 (45,1 %)	52 (51,5 %)

Слід вказати, що в окремих випадках (при наявності відповідних показань) призначали подвійну терапію з додаванням антиагреганту:

ацетилсаліцилова кислота (B01A C06) або клопідогрел (B01A C04), їх отримували 8 осіб.

Окрім цього, покращання функціонального стану міокарду та контролювання рівня АТ здійснювали за допомогою прийому пероральних препаратів: ІАПФ (C09A: еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл – приймали 153 пацієнти), БРА (C09C: валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан – призначили 77 особам) та селективні антагоністи кальцію (C08C: похідні дігідропірідину – амлодипін – застосовували у 15 хворих). Нормалізування серцевого ритму досягалося за допомогою β -адреноблокаторів (C07A: карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол – застосування у 107 випадках) та антиаритміку кордарону (C01B – у 12 пацієнтів). Хворим на ЦД 63 особам призначали лише метаболічно нейтральні β -адреноблокатори (карведилол та небіволол). Хворі на ХСН та АГ обов'язково отримували сечогінні та гіполіпідемічні засоби. З метою прискорення виведення сечі використовували фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид (АТС-код C03C – застосування у 70 пацієнтів), зазначені препарати хворі на ЦД 2-го типу отримували короткотривало з метою стабілізації стану у післяопераційний період, після чого їм призначали метаболічно нейтральний діуретик (індапамід, верошпирон). Гіполіпідемічна терапія здійснювалась виключно за допомогою статинів (C10A: аторвастатину, симвастатину або розувастатину – у 74 пацієнтів) – табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Розподіл обстежених пацієнтів за групами використаних фармакологічних препаратів перед імплантацією ЕКС, абс. (%)

Групи препаратів	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	χ^2	p
В-блокатори	63 (61,8 %)	44 (43,6 %)	6,744	0,009
ІАПФ	83 (81,4 %)	70 (69,3 %)	3,980	0,046
БРА	41 (40,2 %)	36 (35,6 %)	0,447	0,504
Антиаритміки	5 (4,9 %)	7 (6,9 %)	0,376	0,540
Статини	39 (38,2 %)	35 (34,7 %)	0,281	0,596
Антикоагулянти	86 (84,3 %)	79 (78,2 %)	1,239	0,266
Діуретики	70 (68,6 %)	49 (48,5 %)	8,463	0,004

Задля контролю глюкози окрім підтримання певної дієти, хворі на ЦД 2-го типу додатково отримували пероральні антигіперглікемічні препарати, переважно інгібітори Na-глюкозного котранспортера-2 (A10B K: дапагліфлозин – по 10 мг 1 раз на добу – призначали 36 хворим), бігуаніди (A10B A: метформін ТЕВА – 500 мг 1 раз на добу під час або після вживання їжі; через 10-15 днів проводили корегування дозування відповідно до рівня глюкози у сироватці крові і збільшували максимально до 2000 мг на добу, розподілених на 2–3 прийоми – вживали 32 пацієнти), препарати сульфонілсечовини (A10B: гліметірид ТЕВА – по 1 мг на добу перед або під час вживання їжі; якщо результату відповідно до рівня глюкози у сироватці крові досягнуто не було, дозу поступово збільшували на основі даних контролю глікемії з інтервалом 1–2 тижні для кожного підвищення дози до 2 або 3 мг на добу – приймала 21 особа); невелика кількість пацієнтів при наявності протипоказів отримували тіазолідиндіони (A10B G: піоглітазон – по 15–30 мг 1 раз на добу натщесерце, при недостатній ефективності лікування відповідно до рівня глюкози у сироватці крові дозу підвищували до 45 мг/добу – призначали 8 пацієнтам), інгібітори дипептидил пептидази-4 (A10B H: ситагліптин – по 100 мг 1 раз на добу – вживали 5 осіб).

Як демонструє табл. 3.9, хворі із супутнім ЦД (1-а група) вірогідно частіше отримували β -блокатори ($\chi^2 = 6,774$; $p = 0,009$), ІАПФ ($\chi^2 = 3,980$; $p = 0,046$) та діуретики ($\chi^2 = 8,463$; $p = 0,004$). Наведені дані свідчать, що переважна більшість пацієнтів перед проведенням оперативного втручання приймала препарати, які поліпшують клінічний стан при СНзнизФВЛШ, покращують функціональні можливості міокарду та якість життя і запобігають госпіталізаціям, а також зменшують показники смертності: ІАПФ, БРА, β -адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Незважаючи на те, що пероральні антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати та статини визнані ліками, які не здатні чинити суттєвий вплив на перебіг СНзнизФВЛШ і зменшувати смертність або захворюваність порівняно з плацебо, значна частка обстежених пацієнтів отримувала зазначені препарати у зв'язку із наявністю супутньої патології – атеросклерозу, ІХС, ФП. На цьому етапі хворі приймали вищевказані фармакологічні препарати у вигляді монопрепаратів; пацієнти ж похилого та старечого віку (переважали у сформованій когорті) скаржилися на

певні труднощі у прийомі великої кількості пігулок за складною для них схемою прийому ліків. Переважна більшість таких пацієнтів (майже 80,0 %) виражала значні сумніви щодо можливості та доцільності прийому такої великої кількості медикаментозних засобів.

Також, слід вказати, що перед імплантацією ЕКС незначна частка ($n = 23$) обстежених пацієнтів отримувала дігексин: зазначений препарат використовували пацієнти з ХСН та ФП, якщо призначення β -адреноблокаторів не дозволяло сповільнити частоту скорочення шлуночків. При цьому, відзначалися поодинокі випадки недоцільної комбінації БРА з ІАПФ, антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів ($n = 25$); через підвищення ризику виникнення дисфункції нирок та гіперкаліємії такий комбінований прийом відміняли та ретельно контролювали вміст електролітів, функціональні проби нирок, швидкість клубочкової фільтрації. Було відзначено, що деякі хворі із коморбідною АГ намагалися нормалізувати АТ за допомогою ділтіазему або верапамілу ($n = 13$), в усіх випадках зазначені препарати відміняли через їх можливість підвищувати ризик погіршення ХСН і падіння ФВ ЛШ. Подібної лікувальної тактики притримувались і у пацієнтів із супутньою патологією опорно-рухового апарату: якщо пацієнти на догоспітальному етапі приймали нестероїдні протизапальні засоби або інгібітори циклооксигенази-2 ($n = 12$), їх намагалися повністю відмінити або значно зменшити добову дозу. Зазначеної тактики притримувались через негативний вплив цих препаратів на скорочувальну здатність міокарду.

Окрім цього, у передопераційному періоді констатували випадки додаткового прийому інших кардіологічних препаратів, застосування яких не передбачається діючими практичними керівництвами з лікування ХСН: глікозиди глюкоди (C01E B04), аденозин (C01E B10), триметазидин (C01E B15), мельдоній (C01E B22), тіазотна кислота (C01E B23), інозин (C01E B14); загальна кількість прийому таких фармакологічних засобів склала 73 випадки. Рішення про прийом перелічених засобів хворі приймали самостійно, під впливом «рекомендацій» родичів, знайомих, або за рекомендацією сімейного лікаря чи дільничного кардіолога. Проведений нами частотний аналіз констатував значну поліпрагмазію: хворі отримували від 6 до 11 різноманітних лікарських засобів (у середньому – 8,2 препарати).

Слід зауважити, що хворі на ЦД 2-го типу у передопераційному періоді отримували різноманітні антигіперглікемічні засоби. Невелика кількість пацієнтів намагалися контролювати рівень глікемії за допомогою моно- або комбінованої терапії із включенням тіазолідиндіону (піоглітазону); з урахуванням його негативного впливу на перебіг СН і здатність погіршувати функціональний стан міокарду, після консультації ендокринолога його прийом відміняли та замінювали іншим антигіперглікемічним препаратом.

3.4 Визначення предикційних особливостей комбінованого перебігу хронічної серцевої недостатності, обтяженої цукровим діабетом 2-го типу

Після аналізу особливостей клініко-інструментальних характеристик обстежених в динаміці було прийнято рішення щодо встановлення предикторів коморбідного або перебігу ХСН без ЦД 2-го типу, для чого були розраховані ВШ та 95,0 % ДІ – табл. 3.10. Як свідчать отримані результати, зростання ІМТ є незалежним предиктором виникнення ЦД 2-го типу та поєднаного перебігу цієї метаболічної патології із ХСН (ВШ = 0,931 [95,0 % ДІ 0,879–0,987]; $p = 0,016$). При цьому, виявлення повної АВ блокади також збільшувало вірогідність одночасної ХСН та ЦД 2-го типу порівняно з відсутністю зазначеного порушення ритму (ВШ = 0,272 [95,0 % ДІ 0,114–0,647]; $p = 0,003$). Також, було встановлено, що наявність АГ 2-ї стадії достовірно ($p = 0,020$) підвищувала вірогідність коморбідного перебігу ХСН та ЦД 2-го типу майже на 70,0% (ВШ = 0,320 [95,0 % ДІ 0,123–0,833]). Поєднаний перебіг зазначених патологій можна очікувати також у осіб із СНпроміжФВ порівняно зі СНзнижФВ (ВШ = 0,359 [95,0 % ДІ 0,132–0,977]; $p = 0,045$) та за умов високого САТ (ВШ = 0,968 [95,0 % ДІ 0,952–0,985]; $p < 0,001$). В той же час, констатовано, що зростання ММ на 10 г зменшувало шанс наявності супутнього ЦД 2-го типу у пацієнтів із ХСН на 6,0 % (ВШ = 1,006 [95,0 % ДІ 1,000–1,012]; $p = 0,040$). Також, нами був зафіксований той факт, що збільшення КСО на 1 см³ зменшувало вірогідність поєднання ХСН та ЦД 2-го типу майже на 8,0 % (ВШ = 1,079 [95,0 % ДІ 1,021–1,140]; $p = 0,007$). Напроти, збільшення КДО на 1 см³ достовірно асоціювалося зі збільшенням шансу наявності супутнього ЦД 2-го типу на 6,6 % (ВШ = 0,944 [95,0 % ДІ 0,914–0,976]; $p = 0,001$).

Таблиця 3.10

Прогностична матриця вірогідності розвитку супутнього ЦД 2-го типу

Показник	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Верхня межа	Нижня межа
ІМТ	-0,071	0,029	0,016	0,931	0,879	0,987
АВ блокада відсутня	—	—	0,007	<i>Референсна група</i>		
АВ II-го ст., Мобітц II	-0,043	0,362	0,905	0,958	0,471	1,947
Повна АВ блокада	-1,302	0,442	0,003	0,272	0,114	0,647
Немає АГ	—	—	0,044	<i>Референсна група</i>		
АГ 1-ї стадії	-0,544	0,543	0,317	0,581	0,200	1,683
АГ 2-ї стадії	-1,140	0,488	0,020	0,320	0,123	0,833
АГ 3-ї стадії	-0,126	0,486	0,795	0,882	0,340	2,284
СНзменшФВ	—	—	0,101	<i>Референсна група</i>		
СНпроміжФВ	-1,025	0,511	0,045	0,359	0,132	0,977
СНзбережФВ	-0,512	0,494	0,300	0,599	0,228	1,577
САТ	-0,032	0,009	< 0,001	0,968	0,952	0,985
Константа	8,109	1,752	< 0,001	3325,328	—	—

3.5 Висновки до розділу 3

1. Визначено значну кількість порушень серцевого ритму на тлі уповільненого скорочення міокарду при хронічній серцевій недостатності із цукровим діабетом 2-го типу порівняно із її перебігом хронічної без цукрового діабету (зменшення частоти серцевих скорочень (відповідно вірогідно ($p = 0,026$) $45,7 \pm 10,9$ уд/хв. і $48,1 \pm 9,4$ уд/хв.) і збільшення комплексу QT (відповідно $421,8 \pm 107,4$ мсек та $384,4 \pm 114,1$ мсек; $p = 0,029$)) та зміни електричної осі серця (вірогідне перевищення кута α (відповідно $47,00 [-137,00-181,00]$ і $25,00 [-137,00-130,00]$; ($p=0,044$)). При коморбідному обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу порівняно із її перебігом без діабету констатовано вірогідну перевагу синдрому Шорта (відповідно $6,90$ % та $0,00$ %) та шлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$).

2. Зафіксовано значне обтяження хронічної серцевої недостатності ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом (відповідно

коморбідний перебіг 85,30 % і 16,70 % та перебіг хронічної серцевої недостатності без діабету – 62,40 % й 14,90 % ($\chi^2 = 0,126$; $p = 0,723$)). Визначені значні обтяження хронічної серцевої недостатності артеріальною гіпертензією (82,30 %), особливо при наявності коморбідного перебігу із цукровим діабетом, порівняно із перебігом без діабету (відповідно I-а стадія – 16,70 % та 21,80 %; II-а – 44,10 % й 25,70 % та III-а – 24,50 % і 31,70 %).

3. Встановлено, що наявність супутнього цукрового діабету 2-го типу негативно позначається на структурно-функціональному стані лівого шлуночка у вигляді вірогідного збільшення маси міокарду, кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного розміру й кінцево-діастолічного об'єму. Вірогідно виокремлені фармакологічні групи препаратів, які переважали при коморбідному перебігу хронічної серцевої недостатності із цукровим діабетом 2-го типу: β -блокатори ($\chi^2 = 6,774$; $p = 0,009$), інгібітори протонної помпи ($\chi^2 = 3,980$; $p = 0,046$) та діуретики ($\chi^2 = 8,463$; $p = 0,004$).

4. Визначені вірогідні предиктори обтяження хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу: високий індекс маси тіла (збільшення ризиків на 6,9 %: відношення шансів = 0,931 [95,0 % довірчі інтервали 0,879–0,987]; $p = 0,016$), виявлення повної атріовентрикулярної блокади (збільшення ризиків на 72,8 %: відношення шансів = 0,272 [95,0 % довірчі інтервали 0,114–0,647]; $p = 0,003$); артеріальна гіпертензія 2-ї стадії (збільшення ризиків на 68,0 %: відношення шансів = 0,320 [95,0 % довірчі інтервали 0,123–0,833]; $p = 0,020$); наявність серцевої недостатності із проміжною фракцією викиду лівого шлуночка (збільшення ризиків на 64,1 %: відношення шансів = 0,359 [95,0 % довірчі інтервали 0,132–0,977]; $p = 0,045$); високий систолічний артеріальний тиск (збільшення ризиків на 3,2 %: відношення шансів = 0,968 [95,0 % довірчі інтервали 0,952–0,985]; $p < 0,001$) та збільшення кінцево-діастолічного об'єму (збільшення ризиків на 6,6 %: відношення шансів = 0,944 [95,0 % довірчі інтервали 0,914–0,976]; $p = 0,001$).

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

[270, 288–291]

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМПЛАНТАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СУПРОВОДУ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Наведені у цьому розділі власні спостереження представляють собою ретроспективний аналіз даних, отриманих через 12 міс. після імплантації ЕКС залежно від ефективності зазначеної процедури. Імплантацію ЕКС вважали вдалою, якщо після закінчення 12-міс. спостереження показник КДО ЛШ зменшувався на 15,0%, тоді таких пацієнтів відносили до когорти «відповідників»; якщо ж зазначений параметр на зазнавав необхідного регресу, тоді пацієнтів відносили до когорти «невідповідачів», а саму імплантацію ЕКС вважали не результативною.

4.1 Динаміка клініко-фізикальних характеристик обстежених хворих після імплантації електрокардіостимулятора

В динаміці нашого спостереження за хворими з ХСН та ЦД 2-го типу після імплантації ЕКС через 12 міс. було проаналізовано кількість пацієнтів, в яких показник КДО ЛШ збільшився на $\geq 15,0\%$ (когорта «відповідників»). Слід вказати, що в основній групі (хворі з ХСН та ЦД 2-го типу) не відповіли на оперативне втручання 22 ($21,6 \pm 4,0\%$) особи, а у контрольній (особи з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу) – 24 ($23,8 \pm 3,2\%$) пацієнти, але, виявлена різниця не була статистично вірогідною ($\chi^2 = 0,139$; $p = 0,709$).

Порівнюючи фізикальні дані обстежених пацієнтів після імплантації ЕКС ми відзначили наступні особливості. Так, середні значення ЧСС у відповідників та невідповідачів основної групи достовірно не відрізнялися, хоча кількісно переважали серед останніх (відповідно, $45,31 \pm 9,66$ уд/хв. та $47,13 \pm 14,66$ уд/хв.; $p = 0,657$). При цьому, середні значення САТ також були дещо вищими у невідповідачів ($156,13 \pm 22,57$ мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами, які відповіли на імплантацію ЕКС ($151,80 \pm 18,77$ мм рт. ст.); але,

міжгрупова різниця виявилася також недостовірною ($p = 0,388$). Подібну тенденцію спостерігали й щодо показників ДАТ: його рівні у когорті невідповідачів ($87,04 \pm 7,16$ мм рт. ст.) невірогідно ($p = 0,195$) переважали зазначені показники у відповідників ($84,70 \pm 8,34$ мм рт. ст.) – рис. 4.1.

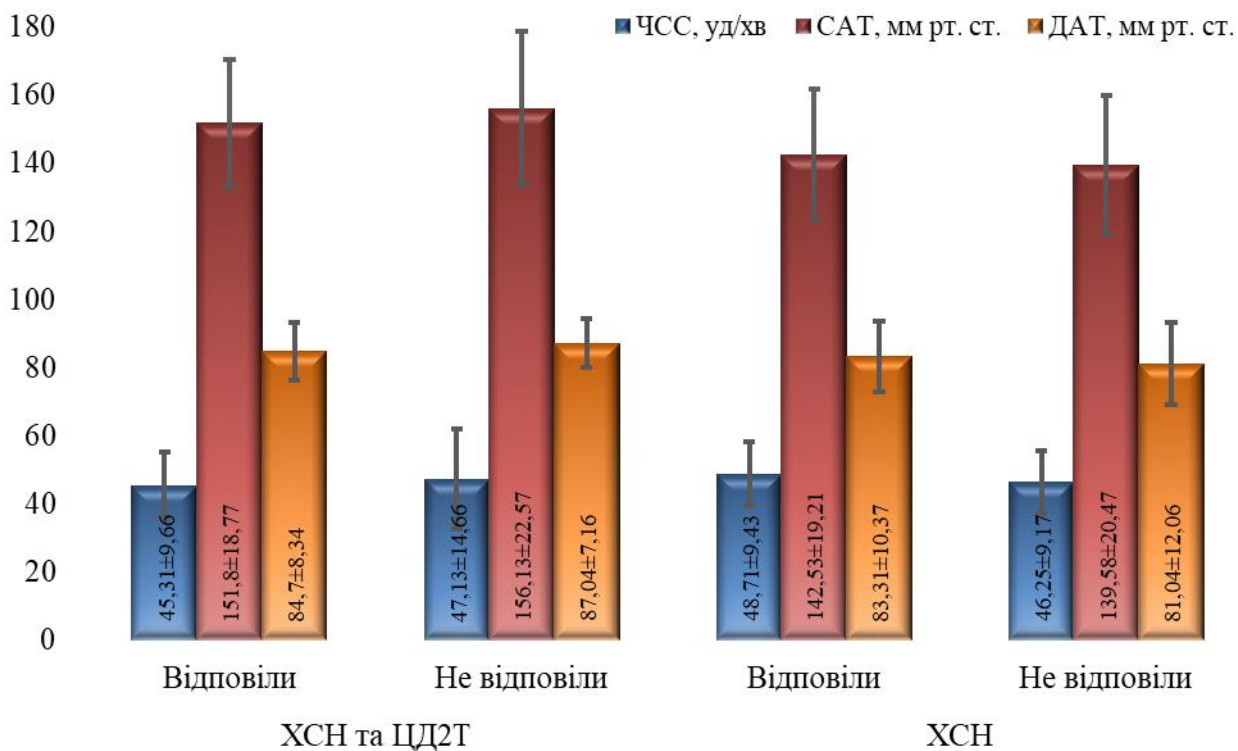


Рис. 4.1. Розподіл обстежених пацієнтів за фізикальними характеристиками та ефективністю імплантації ЕКС, $M \pm SD$.

В контрольній групі, яку представляли пацієнти з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу, спостерігали протилежну картину: середні значення ЧСС, САТ та ДАТ були дещо вищими в когорті відповідників: $48,71 \pm 9,43$ уд/хв., $142,53 \pm 19,21$ мм рт. ст. та $83,31 \pm 10,37$ мм рт. ст. відповідно. Серед невідповідачів зазначені показники мали дещо нижчі рівні: $46,25 \pm 9,17$ уд/хв.; $139,58 \pm 20,47$ мм рт. ст. та $81,04 \pm 12,06$ мм рт. ст., відповідно; але в усіх випадках перелічені відмінності серед відповідників та невідповідачів були невірогідними (рис. 4.1).

Слід вказати, що порівняння фізикальних характеристик між основною та контрольною групами дозволило зафіксувати вірогідну різницю між рівнем ЧСС в когорті відповідників: ЧСС у пацієнтів з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу, які відповіли на імплантацію ЕКС, достовірно перевищував

аналогічний показник у осіб із ХСН та ЦД 2-го типу: $48,71 \pm 9,43$ уд/хв. та $45,31 \pm 9,66$ уд/хв. ($p = 0,014$). Середні значення САТ в когорті пацієнтів-відповідників основної групи достовірно ($p = 0,005$) перевищували аналогічний показник у відповідників контрольної: $151,80 \pm 18,77$ мм рт. ст. та $142,53 \pm 19,21$ мм рт. ст. При цьому, рівні ДАТ серед відповідників обох груп вірогідно не відрізнялися ($p = 0,732$). Також, в когортах невідповідачів в основній та контрольних групах достовірні відмінності у значеннях ЧСС і ДАТ були відсутні, тоді як рівень САТ серед невідповідачів із супутнім ЦД 2-го типу вірогідно перевищував зазначений показник порівняно з невідповідачами з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу: $87,04 \pm 7,16$ мм рт. ст. та $81,04 \pm 12,06$ мм рт. ст. (рис. 4.1).

Також, нами було визначено взаємозалежність рівнів ІМТ та обтяження ХСН ЦД 2-го типу, що й надано на рис. 4.2.

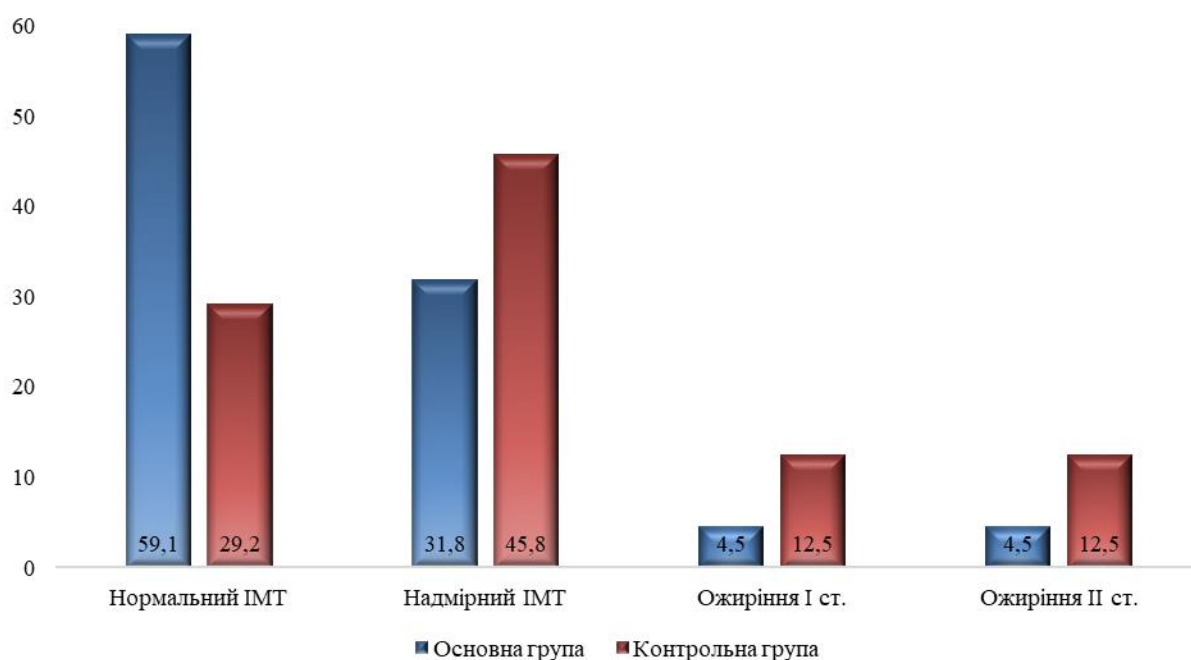


Рис. 4.2. Кількісні характеристики обстежених пацієнтів за рівнями ІМТ та обтяженістю ХСН ЦД 2-го типу, %.

Як демонструє рис. 4.2, зростання ІМТ провокує зменшення відсотку хворих із супутнім ЦД 2-го типу.

При цьому, також було визначено, що при зростанні ІМТ зменшується кількість пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, які не відповіли на імплантацію ЕКС. Слід відзначити, що 65,8 % пацієнтів основної групи з нормальними

значеннями ІМТ відповіли на імплантацію ЕКС; серед осіб же з надлишковою масою тіла до числа невідповідників увійшло 7 пацієнтів (19,4 %). Серед осіб із ожирінням І-го та ІІ-го ступенів не відповіли на імплантацію ЕКС 8,3 % та 6,3 % хворих відповідно.

В контрольній групі не відповіли на імплантацію ЕКС 17,1 % та 27,5 % пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла відповідно. При ожирінні ж І-го та ІІ-го ступенів, відповідно в 12,5 % та 12,5 % випадків визначалася відсутність відповіді на встановлення ЕКС.

4.2 Аналіз динаміки основних параметрів Ехо-КГ обстежених пацієнтів після імплантації електрокардіостимулятора

При ретельному вивченні основних параметрів Ехо-КГ в динаміці спостереження через 12 міс. після імплантації ЕКС було визначено, що вона значно сприяла покращенню основних показників Ехо-КГ у обстежених хворих – табл. 4.1. Слід вказати, що встановлення ЕКС посприяло вірогідному зростанню ФВ ЛШ як в основній, так і в контрольній групах. Також, спостерігалось достовірне зниження показників КДО та КСО в динаміці лікування в обох групах. При цьому, проведеним дослідженням було визначено, що перебіг ХСН без ЦД асоціювався з більш значними змінами основних характеристик Ехо-КГ обстежених хворих: констатовано, що відсутність обтяження ХСН супутнім ЦД 2-го типу дозволила досягти достовірного зменшення показників КСР, КДР та КДО (в усіх випадках $p < 0,001$) – табл. 4.1. При цьому, проведений аналіз змін основних параметрів Ехо-КГ у динаміці спостереження залежно від ефективності імплантації ЕКС дозволив виявити особливості, вказані на рис. 4.3. Так, ФВ у пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу різнилася між відповідниками та невідповідниками: відповідно $49,73 \pm 7,15$ % та $43,45 \pm 5,12$ % ($p < 0,001$). В той же час, хоча показник КДО кількісно переважав серед пацієнтів, які відповіли на лікування, різниця не була достовірною ($p = 0,459$). При цьому, значення КСО було більшим серед пацієнтів, які не відповіли на лікування, проте різниця із відповідниками не була достовірною ($p = 0,111$) – рис. 4.3.

Таблиця 4.1

Значення основних показників Ехо-КГ обстежених пацієнтів в динаміці лікування, $M \pm SD$

Показник	До лікування			Після лікування			p ₃	p ₄
	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	p ₁	1-а група; n = 102	2-а група; n = 101	p ₂		
ФВ, %	47,62 ± 8,02	47,60 ± 7,57	0,961	53,50 ± 10,42	56,65 ± 8,21	0,385	< 0,001	
КСР, см	4,27 ± 0,89	3,99 ± 0,84	< 0,001	3,78 ± 0,72	3,53 ± 0,73	< 0,001	< 0,001	
КДР, см	5,65 ± 1,11	5,28 ± 1,04	< 0,001	4,97 ± 0,89	4,63 ± 0,84	< 0,001	< 0,001	
КДО, см ³	165,25 ± 77,47	138,5 ± 65,06	< 0,001	122,02 ± 50,50	102,70 ± 43,17	< 0,001	< 0,001	
КСО, см ³	87,17 ± 43,76	66,57 ± 56,95	< 0,001	64,76 ± 31,20	75,59 ± 59,84	0,317	< 0,001	0,668

Примітки: p_1 – достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами до лікування; p_2 – між 1-ю та 2-ю групами після лікування; p_3 – в 1-й групі до та після лікування; p_4 – вірогідність різниці в 2-й групі до та після лікування.

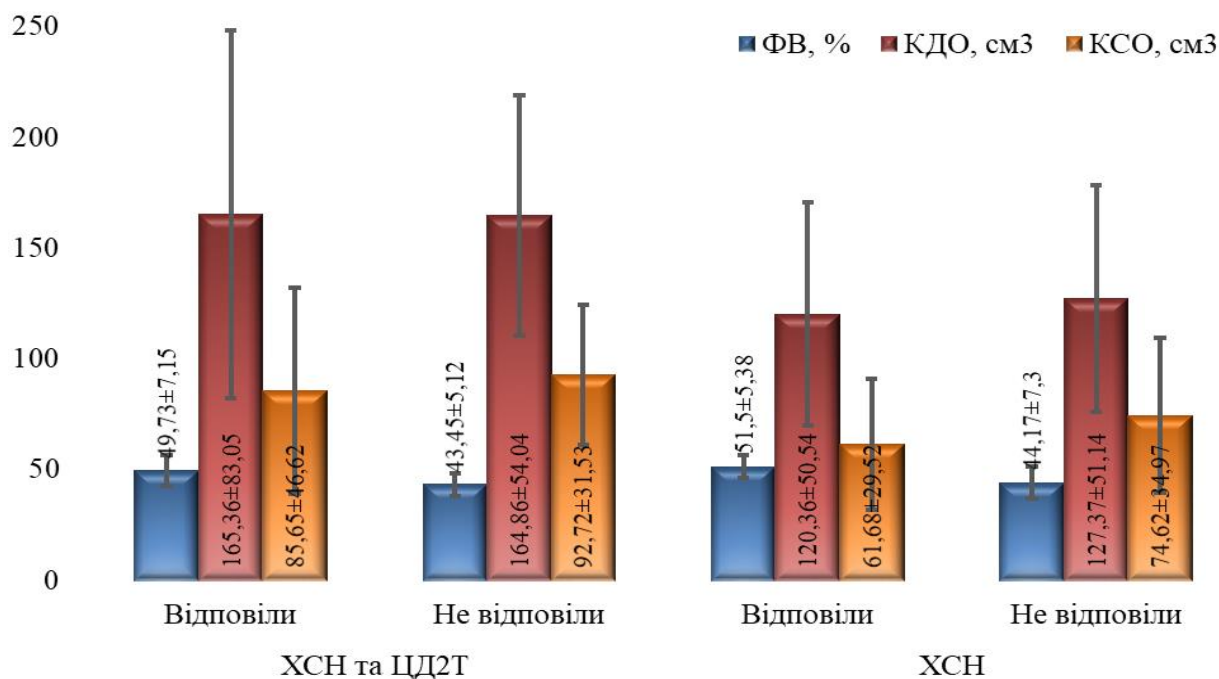


Рис. 4.3. Розподіл обстежених за структурно-функціональними параметрами серцевого м'язу залежно від ефективності ЕКС, $M \pm SD$.

В іншій групі обстежених (із перебігом ХСН без ЦД) визначалося достовірне ($p < 0,001$) переважання ФВ серед відповідників ($51,50 \pm 5,38 \%$), порівняно із невідповідниками ($44,17 \pm 7,30 \%$). Майже на однаковому рівні було зафіксовано значення КДО серед обстежених контрольної групи: відповідно $120,36 \pm 50,54 \text{ см}^3$ та $127,37 \pm 51,14 \text{ см}^3$ ($p = 0,507$). Середнє значення КСО, при цьому, кількісно переважало серед пацієнтів із відсутністю відповіді на лікування ($74,62 \pm 34,97 \text{ см}^3$), проте показник достовірно не різнився ($p = 0,126$) відносно відповідників ($61,68 \pm 29,52 \text{ см}^3$), рис. 4.3.

В цілому, слід вказати, що порівняння показників пацієнтів-відповідників та невідповідників двох досліджених груп визначило наступні закономірності: ФВ достовірно не різнилася між пацієнтами-відповідниками обох груп ($p = 0,726$). При цьому, середні значення КДО та КСО достовірно ($p \leq 0,001$) превалювали у пацієнтів-відповідників із супутнім ХСН та ЦД 2-го типу – рис. 4.3. Середні значення ФВ пацієнтів-невідповідників достовірно не різнилися між дослідженими групами ($p = 0,537$), при цьому, зберігалася тенденція до превалювання середніх значень КСО та КДО серед пацієнтів-невідповідників із супутніми ХСН та ЦД 2-го типу: відповідно $p = 0,020$ та $p = 0,048$ – рис. 4.3.

З огляду на визначені особливості (рис. 4.3) та враховуючи провідну роль ФВ ЛШ в оцінці функціонального стану серцевого м'язу, нами було додатково проаналізовано її динаміку залежно від інтегрального показника ІМТ в групі пацієнтів-відповідників та невідповідників.

Так, при відсутності відповіді на імплантацію ЕКС (табл. 4.2) через 12 міс. після імплантації було зафіксоване зростання ФВ ЛШ у пацієнтів обох груп (основна та контрольна). При цьому, достовірне ($p = 0,002$) незначне зростання ФВ ЛШ було отримано у пацієнтів-невідповідників із нормальним ІМТ в основній групі. При цьому, ФВ ЛШ після імплантації ЕКС була достовірно ($p = 0,016$) вищою у пацієнтів із надмірною масою тіла в основній групі. Слід вказати, що розрахунки достовірності зміни ФВ ЛШ серед пацієнтів-невідповідників основної групи з I-м та II-м ступенем ожиріння провести не було можливим, оскільки в даних підгрупах було лише по 1-му пацієнту (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Динаміка значення ФВ ЛШ у обстежених пацієнтів, які не відповіли на імплантацію ЕКС залежно від ІМТ, %

Ступінь ожиріння	1-а група; n = 102		2-а група; n = 101	
	ФВ ЛШ відносно імплантації			
	до	після	до	після
Нормальний ІМТ	45,15 ± 5,39	47,61 ± 6,10	46,42 ± 8,71	50,57 ± 7,72
Надмірна маса	42,00 ± 1,52	45,00 ± 2,30	38,27 ± 6,75	42,72 ± 8,12
I-й ступінь	39,00 ± 0,00	43,00 ± 0,00	40,33 ± 5,77	45,00 ± 6,55
II-й ступінь	44,00 ± 0,00	47,00 ± 0,00	47,66 ± 6,65	50,66 ± 3,78

Стосовно групи контролю, то приріст ФВ ЛШ у пацієнтів із нормальною масою тіла був також достовірним ($p = 0,026$). В цілому, приріст ФВ ЛШ після лікування у пацієнтів із надмірною масою тіла достовірно ($p = 0,005$) складав 4,45 %. Хоча, кількісно, в групі контролю показники ФВ ЛШ у пацієнтів-невідповідників із I-м та II-м ступенем ожиріння переважали після лікування, статистичний аналіз показав, що вони між собою достовірно не відрізнялися: відповідно $p = 0,109$ та $p = 0,180$ – табл. 4.2.

Аналіз змін ФВ ЛШ залежно від інтегрального показника ІМТ в когорті пацієнтів, що відповіли на імплантацію ЕКС достатнім зростанням КДО ЛШ визначив особливості як в основній (рис. 4.4), так і в контрольній (рис. 4.5) групах. Так, в основній групі ФВ ЛШ у хворих із нормальним ІМТ після імплантації ЕКС достовірно переважала відповідну до імплантації: $54,12 \pm 14,88 \%$ та $49,24 \pm 9,39 \%$ ($p < 0,001$). Подібна динаміка була визначена й серед пацієнтів із надмірною масою тіла: відповідно $56,58 \pm 8,96 \%$ та $49,17 \pm 8,86 \%$; $p < 0,001$. При цьому, відзначено, що у пацієнтів основної групи із ожирінням I-го та II-го ступенів відповідні значення ФВ ЛШ також переважали в динаміці спостереження, ніж до лікування: відповідно $57,54 \pm 8,90 \%$ та $49,81 \pm 8,55 \%$; $p = 0,003$ (I-й ступінь) і $53,73 \pm 6,27 \%$ та $45,86 \pm 5,75 \%$; $p = 0,001$ (II-й ступінь) – рис. 4.4.

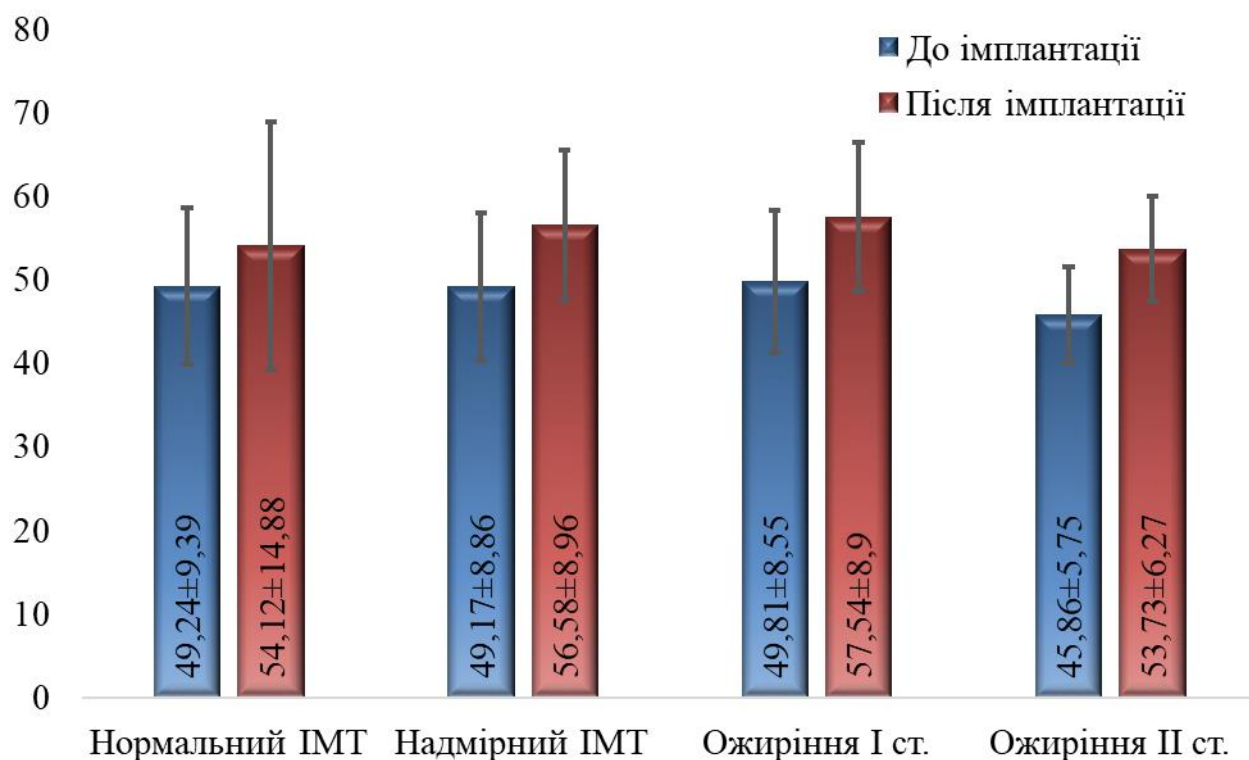


Рис. 4.4. Динаміка значення ФВ ЛШ у обстежених пацієнтів основної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС залежно від ІМТ, $M \pm SD$.

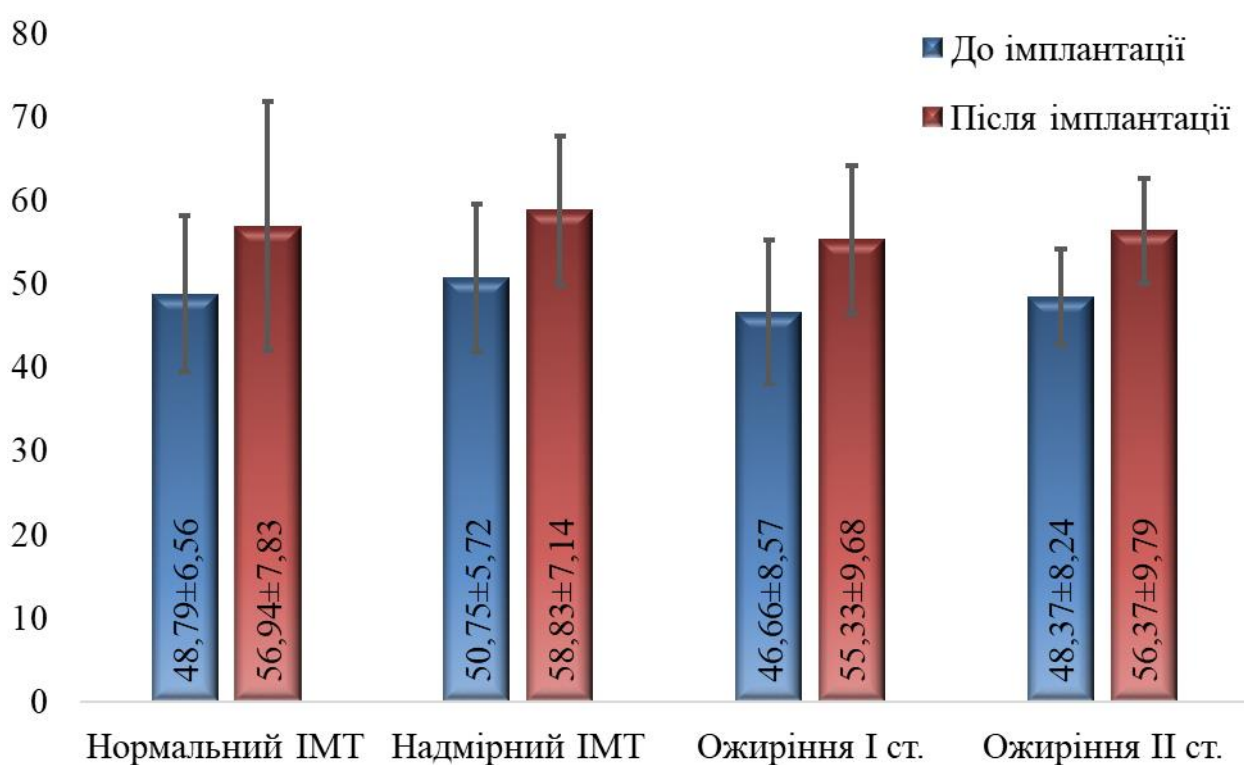


Рис. 4.5. Динаміка значення ФВ ЛШ у обстежених пацієнтів контрольної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС залежно від ІМТ, $M \pm SD$.

В групі контролю у пацієнтів-відповідачів (рис. 4.5) з нормальною масою тіла також було відзначене достовірне ($p < 0,001$) збільшення ФВ ЛШ в динаміці лікування з $48,79 \pm 6,56 \%$ до $56,94 \pm 7,83 \%$. При цьому, майже однаковий приріст ФВ ЛШ було визначено у пацієнтів-відповідачів із надмірною масою тіла: відповідно $50,75 \pm 5,72 \%$ та $58,83 \pm 7,14 \%$ ($p < 0,001$). Слід вказати, що найвище збільшення ФВ ЛШ було отримано серед пацієнтів-відповідників із групи контролю із ожирінням I-го ст.: відповідно $46,66 \pm 8,57 \%$ та $55,33 \pm 9,68 \%$ ($p = 0,027$). Також, достовірне ($p = 0,012$) збільшення ФВ ЛШ було визначене й серед пацієнтів-відповідачів даної групи із ожирінням II-го ступеня (відповідно $48,37 \pm 8,24 \%$ та $56,37 \pm 9,79 \%$) – рис. 4.5.

Згідно із завданнями нашого дослідження, окрім вищевказаного нами було проаналізовано ефективність ЕКС залежно від типу СН (СНзнижФВ, СНзбережФВ та СНпроміжФВ) – табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Розподіл обстежених пацієнтів за типом СН залежно від ефективності імплантації ЕКС, абс. (%)

Показник	Відповідники	Невідповідники	χ^2	p
1-а група; n = 102				
СНзнижФВ	10 (12,50)	1 (4,50)	20,424	< 0,001
СНпроміжФВ	26 (32,50)	19 (86,40)		
СНзбережФВ	44 (55,00)	2 (9,10)		
2-а група; n = 101				
СНзнижФВ	9 (11,70)	8 (33,30)	15,839	< 0,001
СНпроміжФВ	20 (26,00)	12 (50,00)		
СНзбережФВ	48 (62,30)	4 (16,70)		

Незважаючи на відносне переважання пацієнтів із СНзнижФВ та СНпроміжФВ в когорті пацієнтів, які відповіли на імплантацію ЕКС в основній групі (відповідно, 12,5 % та 32,5 %) порівняно з контрольною (11,7 % та 26,0 % відповідно), зазначена різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Також, не було вірогідних відмінностей серед пацієнтів-відповідників із СНзбережФВ (55,0 % і 62,3 % відповідно 1-а та 2-а групи) – табл. 4.3.

Зовсім інша картина спостерігалася в когорті невідповідачів. Так, в контрольній групі вірогідно ($p < 0,05$) кількість пацієнтів із СНзнизжФВ (33,3 %) значно перевищувала зазначений показник в основній групі (9,1 %).

Протилежна ситуація мала місце серед пацієнтів із СНпроміжФВ: число невідповідачів із ХСН та ЦД 2-го типу (86,4 %) достовірно ($p < 0,05$) перевищувало кількість осіб з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу (50,00). Кількість же хворих із СНзбережФВ, які не відповіли на ЕКС, знаходилася на межі вірогідності ($p = 0,051$) між основною (9,1 %) та контрольною (16,7 %) групами. Отримані результати цілковито підтверджуються проведенням регресійним аналізом залежності відповіді на імплантацію ЕКС залежно від типу СН у хворих основної (табл. 4.4) та контрольної (табл. 4.5) груп.

Таблиця 4.4

Прогностична матриця вірогідності відповіді на імплантацію ЕКС залежно від типу СН у пацієнтів основної групи

Показник	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Верхня межа	Нижня межа
СНзнизжФВ	—	—	0,001	<i>Референсна група</i>		
СНпроміжФВ	1,989	1,091	0,068	7,308	0,861	62,052
СНзбережФВ	-0,788	1,274	0,536	0,455	0,037	5,519
Константа	-2,303	1,049	0,028	0,100	—	—

Таблиця 4.5

Прогностична матриця вірогідності відповіді на імплантацію ЕКС залежно від типу СН у пацієнтів контрольної групи

Показник	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Верхня межа	Нижня межа
СНзнижФВ	—		0,002	Референсна група		
СНпроміжФВ	-0,393	0,608	0,518	0,675	0,205	2,222
СНзбережФВ	-2,367	0,712	0,001	0,094	0,023	0,378
Константа	-0,118	0,486	0,808	0,889	—	—

Так, згідно з табл. 4.4, ризик відсутності відповіді на імплантацію ЕКС у пацієнтів на СНпроміжФВ майже у 7 разів перевищував такий у осіб із СНзнижФВ (ВШ = 7,308 [95,0 % ДІ 0,861–65,052]), але вірогідність цього висновку мала тільки рівень тенденції ($p = 0,068$). Наявність же СНзбережФВ у осіб контрольної групи з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу достовірно ($p < 0,001$) збільшувала вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС на 94,0 % (ВШ = 0,094 [95,0 % ДІ 0,023–0,378]). При цьому, такий тип СН, як СНпроміжФВ порівняно зі СНзнижФВ не чинив вірогідного впливу на результативність оперативного втручання (табл. 4.5), як і наявність СНзбережФВ у пацієнтів з коморбідним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу (табл. 4.4).

Також, нами було визначено вплив рівня глікемії натщесерце та HbA1c на ефективність відповіді на імплантацію ЕКС у обстежених пацієнтів (табл. 4.6). При цьому, нами було отримано вірогідні дані щодо підвищення вмісту глікемії натщесерце у когорті пацієнтів-невідповідачів із супутнім ЦД 2-го типу. Було констатовано, що в основній групі рівень глікемії натщесерце у відповідників достовірно перевищував такий серед невідповідачів; тоді, як концентрація HbA1c у невідповідачів незначимо перевищувала зазначений показник порівняно з відповідниками, але не мала вірогідної різниці.

Таблиця 4.6

Розподіл обстежених пацієнтів 2-ї групи за особливостями метаболізму глюкози та ефективністю імплантації ЕКС, $M \pm SD$

Показник	1-а група; n = 102		2-а група; n = 101	
	відповідники, n = 80	невідповідачі, n = 22	відповідники, n = 77	невідповідачі, n = 24
Глікемія натщесерце, ммоль/л	6,42 ± 1,09	7,47 ± 1,05*	5,46 ± 0,30**	5,43 ± 0,27*
HbA1c, %	6,65 ± 0,98	7,10 ± 1,66	5,57 ± 0,25*	5,56 ± 0,27°

Примітки: * – вірогідна внутрішньогрупова різниця між відповідниками та невідповідачами ($p < 0,001$); ** – вірогідна міжгрупова різниця між відповідниками ($p < 0,001$); ° – вірогідна міжгрупова різниця між невідповідачами ($p = 0,002$).

При цьому, серед пацієнтів контрольної групи було відзначено інші закономірності: вміст глікемії в когорті невідповідачів достовірно не відрізнявся від рівня глікемії у відповідників цієї групи.

В цілому, при порівнянні концентрації глюкози натщесерце між 1-ю та 2-ю групами, був зафіксований вірогідно ($p < 0,001$) вищий рівень серед невідповідачів із супутнім ЦД 2-го типу ($7,47 \pm 1,05$) порівняно із ізольованим перебігом ХСН ($5,43 \pm 0,27$). Показники ж HbA1c достовірно не відрізнялися в когортах пацієнтів, відповівших та невідповівших на імплантацію ЕКС, в межах однієї групи. Міжгрупове порівняння зазначених параметрів підкреслило закономірний висновок щодо більш високих концентрації глікемії натщесерце та HbA1c у пацієнтів на ХСН та ЦД 2-го типу порівняно з перебігом ХСН без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

4.3 Особливості медикаментозного супроводу хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу залежно від ефективності імплантації електрокардіостимулятора

Окрім визначення клініко-фізикальних характеристик хворих із ХСН та ЦД 2-го типу після імплантації ЕКС в динаміці через 12 міс. нами було проведено вивчення фармакологічного супроводу таких пацієнтів і їх прихильності до призначеної медикаментозної терапії. Так, через рік після імплантації ЕКС обстежені хворі продовжували приймати ІАПФ, БРА, антиаритмічні засоби, діуретики, статини та антиагреганти/антикоагулянти. Більш значні зміни на прийом медикаментозних засобів зафіксували в осіб, які відповіли на встановлення ЕКС підвищенням показника КДО ЛШ на 15,0 % та більше ($n = 157$). Ці пацієнти відзначали значну прихильність у лікуванні до спрощення схеми медикаментозного супроводу у вигляді застосування фіксованих комбінацій ІАПФ/БРА з діуретиком. Також, вони констатували суттєве зменшення добових доз β -адреноблокаторів і сечогінних препаратів і відсутність призначення дігосину (рис. 4.6). Згідно з визначеними вище даними (див. розділ 3.3) до проведення оперативного втручання учасники-відповідники із супутнім ЦД 2-го типу майже в 1,5 рази частіше отримували β -

блокатори ($\chi^2 = 6,928$; $p = 0,008$) та в 2 рази – діуретики ($\chi^2 = 14,231$; $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами із групи контролю. При цьому, невірогідно частіше хворі основної групи до імплантації ЕКС приймали ІАПФ ($\chi^2 = 2,235$; $p = 0,135$), сартани ($\chi^2 = 0,360$; $p = 0,548$), антиаритміки ($\chi^2 = 1,743$; $p = 0,187$), статини ($\chi^2 = 0,421$; $p = 0,516$) та антикоагулянти ($\chi^2 = 0,325$; $p = 0,568$).

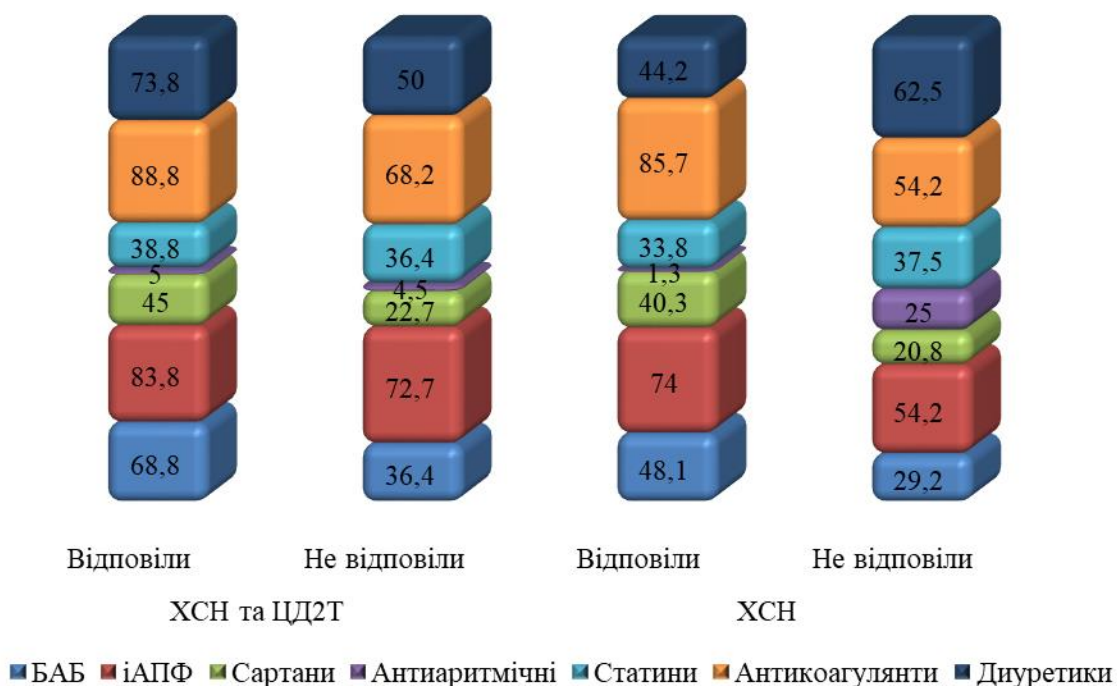


Рис. 4.6. Розподіл обстежених пацієнтів за частотою призначення терапії та ефективністю імплантації ЕКС через 12 міс. після хірургічного лікування, %.

Після імплантації ЕКС в динаміці через 12 міс. за даними рис. 4.6 в основній групі значна кількість пацієнтів-відповідників отримували β -адреноблокатори (68,8 %) порівняно з контролем (48,1 %; $\chi^2 = 12,049$, $p < 0,001$). В когорті відповідників з групи поєднаного перебігу ХСН з ЦД 2-го типу зафіксували більш частий прийом антикоагулянтів (88,8 %; $\chi^2 = 5,738$, $p = 0,017$) та діуретиків (73,8 %; $\chi^2 = 6,148$; $p = 0,013$) порівняно з учасниками-відповідниками з ізольованою ХСН (відповідно 85,7 % і 44,2 %).

В той же час, представники основної та контрольної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС, з однаковою частотою приймали ІАПФ (відповідно 83,8 % та 74,0 %; $\chi^2 = 0,852$; $p = 0,356$), сартани (відповідно 45,0 % і 40,3 %; $\chi^2 = 2,001$; $p = 0,157$), антиаритміки (5,0 % та 1,3 %;

$\chi^2 = 0,302$; $p = 0,583$) та статини (38,8 % і 33,8 %; $\chi^2 = 1,131$; $p = 0,288$).

Слід вказати, що вдала імплантація ЕКС дозволила зменшити частоту прийому ІАПФ, БРА, антиаритміків та діуретиків у осіб із поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу порівняно із доімплантаційним рівнем ЕКС (див. розділ 3.3 та рис. 4.6).

При цьому, детальний аналіз медикаментозного супроводу пацієнтів, не відповілих на імплантацію ЕКС в динаміці через 12 міс. також встановив певні особливості, які й наведено у табл. 4.7. Слід вказати, що за даними ретроспективного аналізу медикаментозного супроводу пацієнтів до оперативного втручання, які в подальшому не відповіли на імплантацію ЕКС, не було виявлено вірогідних відмінностей у призначенні будь-яких груп препаратів: пацієнти основної і контрольної груп з однаковою частотою приймали β -адреноблокатори, ІАПФ, сартани, антиаритміки, статини, антикоагулянти та діуретики (табл. 4.7). Після лікування ж, обстежені пацієнти 1-ї (основної) групи із ХСН, обтяженої ЦД 2-го типу, що не відповіли на імплантацію ЕКС, вірогідно частіше приймали β -блокатори (90,9 %; $\chi^2 = 2,940$; $p = 0,086$), ІАПФ (90,9 %; $\chi^2 = 3,955$; $p = 0,046$) й діуретики (90,9 %; $\chi^2 = 3,965$; $p = 0,046$), ніж пацієнти з ізольованою ХСН (відповідно: 70,8 %; 66,7 %; 66,7 %). Пацієнти-невідповідачі з контрольної групи після імплантації вірогідно частіше приймали сартани, ніж подібні їм учасники з основної групи (відповідно 50,0 % і 9,1 %; $\chi^2 = 9,073$; $p = 0,003$) – табл. 4.7. При цьому, особи, що не відповіли на ЕКС з основної та контрольної груп з однаковою частотою приймали антиаритміки (відповідно 22,7 % і 29,2 %; $\chi^2 = 0,247$; $p = 0,619$), статини (відповідно 36,4 % і 25,0 %; $\chi^2 = 0,700$, $p = 0,403$) та антикоагулянти (відповідно 81,9 % і 58,3 %; $\chi^2 = 2,990$; $p = 0,084$) – табл. 4.7. Слід вказати, що окрім вищезазначених характеристик динаміки медикаментозного супроводу обстежених хворих-невідповідників після імплантації ЕКС досить інформативні та наглядні результати через 12 міс. після імплантації ЕКС були отримані нами щодо детальних характеристик медикаментозного супроводу антигіперглікемічними засобами пацієнтів-відповідачів 2-ї групи (із супутнім ЦД 2-го типу) – табл. 4.8.

Таблиця 4.7

Розподіл обстежених пацієнтів-невідповідачів за частотною характеристикою прийому груп фармакотерапевтичних засобів, %

Фармакотерапевтична група	1-а група; n = 102		2-а група; n = 101	
	відносно імплантації ЕКС			
	до	після	до	після
B01A	68,2	81,9	54,2	58,3
C09A	72,7	90,9*	54,2	66,7
C09C	22,7	9,1*	20,8	50,0
C07A	36,4	90,9*	29,2	70,8
C01B	4,5	22,7	25,0	29,2
C03	50,0	90,9*	62,5	66,7
C10A	36,4	36,4	37,5	25,0

Примітки: B01A – антиагреганти, антикоагулянти (дабігатран етексилат, ривароксабан, варфарин, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрел); C09A – ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл); C09C – БРА (валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан); C07A – β -адреноблокатори (карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол); C01B – антиаритмічні засоби (кордарон); C03 – сечогінні засоби (фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид, індапамід, верошпирон); C10A – гіполіпідемічні засоби (аторвастатин, симвастатин, розувастатин); * – вірогідна міжгрупова різниця після імплантації ЕКС ($p < 0,05$).

Окрім цього, не було визначено вірогідних змін у ефективності ЕКС залежно від факту прийому антигіперглікемічних засобів, але, при детальному аналізі було констатовано зростання відповіді на імплантацію ЕКС серед пацієнтів, які отримували дапагліфлозин (SGLT2). Незважаючи на невелику кількість таких пацієнтів, була зафіксована й тенденція до значного зменшення КДО ЛШ на тлі прийому дапагліфлозину порівняно з другими цукрознижуючими засобами.

Таблиця 4.8

Розподіл пацієнтів-відповідачів основної групи за частотною характеристикою прийому антигіперглікемічних засобів (n = 80), абс, %

Фармакотерапевтична група	Препарат	n, абс		%	
		відносно імплантації ЕКС			
		до	після	до	після
A10B	A10B A	25	27	31,25	33,75
	A10B	35	36	43,75	45,00
	A10B K	24	26	30,00	32,50
	A10B G	3	0	3,75	0,00
	A10B H	7	8	8,75	10,00

Примітки: A10B – антигіперглікемізуючі препарати, за виключенням інсулінів; A10B A (бігуаніди) – метформін; A10B (препарати сульфонілсечовіни) – глімепірид, гліклазид; A10B K (SGLT2) – дапагліфлозин; A10B G (тіазолідиндіони) – піоглітазон; A10B H (інгібітори дипептидил пептидази-4) – ситагліптин.

4.4 Висновки до розділу 4

На підставі вивчення та ретельного аналізу клініко-інструментальних характеристик ефективності імплантації електрокардіостимулятора й особливостей медикаментозного супроводу хворих із ХСН та ЦД 2-го типу було:

1. Встановлено перевагу частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску серед невідповідачів основної групи (відповідно $47,13 \pm 14,66$ уд/хв.; $156,13 \pm 22,57$ мм рт. ст. й $87,04 \pm 7,16$ мм рт. ст.) порівняно із відповідниками (відповідно $45,31 \pm 9,66$ уд/хв.; $p = 0,657$; $151,80 \pm 18,77$ мм рт. ст.; $p = 0,388$ та $84,70 \pm 8,34$ мм рт. ст.; $p = 0,195$) на відміну від контрольної (відповідно $48,71 \pm 9,43$ уд/хв., $142,53 \pm 19,21$ мм рт. ст. та $83,31 \pm 10,37$ мм рт. ст. – відповідники та $46,25 \pm 9,17$ уд/хв.; $139,58 \pm 20,47$ мм рт. ст. й $81,04 \pm 12,06$ мм рт. ст. – невідповідачі).

2. Визначено збільшення відповідей на імплантацію електрокардіостимулятора зі збільшенням індексу маси тіла при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу: відповідно 19,4 % та 27,5 % обстежених в основній та контрольній групах.

3. Констатовано вірогідне ($p < 0,001$) покращення основних показників ехокардіографії у відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора через вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка та кінцево-діастолічного й кінцево-сistolічного розмірів й кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'ємів, особливо серед хворих із перебігом хронічної серцевої недостатності без цукрового діабету 2-го типу.

4. Визначено та підтверджено регресійним аналізом вірогідний вплив типу серцевої недостатності на показники ефективності відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора. Встановлено, що при СНзнизжФВ вірогідно ($p < 0,05$) перебіг хронічної серцевої недостатності без цукрового діабету провокує збільшення кількості невідповідачів (33,3 %) порівняно із її коморбідним обтяженням цукровим діабетом (9,1 %) із протилежною картиною при СНпроміжФВ (відповідно 50,0 % й 86,4 %; $p < 0,05$). Регресійним аналізом встановлені можливості прогнозування впливу типу серцевої недостатності на ефективність відповіді імплантованого електрокардіостимулятора: збільшення у 7 разів ризику відсутності відповіді при СНпроміжФВ в основній групі (відношення шансів = 7,308 [95,0 % довірчі інтервали 0,861–65,052]; $p = 0,068$) та збільшення вірогідності відповіді на 94,0 % при СНзбережФВ в контрольній (відношення шансів = 0,094 [95,0 % довірчі інтервали 0,023–0,378]; $p < 0,001$).

5. Вірогідно визначено вплив підвищення вмісту глікемії натщесерце на ступінь відповіді від імплантованого електрокардіостимулятора. Констатовано вірогідне ($p < 0,001$) переважання рівня глікемії натщесерце у невідповідників основної групи ($7,47 \pm 1,05$) порівняно із ізольованим перебігом ХСН ($5,43 \pm 0,27$).

6. Серед осіб-відповідників основної групи порівняно із контролем вірогідно встановлено перевагу прийому β -адреноблокаторів (68,8 % і 48,1 %; $\chi^2 = 12,049$, $p < 0,001$), антикоагулянтів (88,8 % й 85,7 %; $\chi^2 = 5,738$, $p = 0,017$) та діуретиків (73,8 % і 44,2 %; $\chi^2 = 6,148$; $p = 0,013$). Констатовано вплив ефективної імплантації електрокардіостимулятора на зменшення частоти прийому інгібіторів протонної помпи, блокаторів ренін-ангіотензивної системи, антиаритміків та діуретиків при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[292–295].

РОЗДІЛ 5

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА МЕДИКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Даний розділ присвячений представленню результатів кореляційного аналізу досліджуваних показників з формуванням декількох блоків показників: фізикально-анамнестичного, лабораторно-інструментального та фармакотерапевтичного. Згідно отриманим даним сформовані кореляційні матриці для кожної групи пацієнтів.

5.1 Взаємозалежність клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних особливостей хворих із хронічною серцевою недостатністю, обтяженою цукровим діабетом 2-го типу

Як видно з табл. 5.1, вік обстежених пацієнтів 1-ї групи достовірно прямо корелював із ІМТ ($Rho = 0,483$; $p < 0,001$), що визначало можливості збільшення ІМТ із збільшенням віку пацієнтів в роках. Було відмічено тенденцію до зворотної залежності віку пацієнтів із типом госпіталізації ($Rho = -0,186$; $p = 0,061$), що вказує на зв'язок збільшення віку хворих із частотою ургентної госпіталізації пацієнтів (табл. 5.1). При цьому, встановлено вірогідний слабкий зв'язок між плановою госпіталізацією та типом АВ блокади ($Rho = 0,228$; $p = 0,021$) у пацієнтів основної групи з поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу. Також, тип госпіталізації прямо слабо корелював із наявністю ПКС ($Rho = 0,169$; $p = 0,090$). Частота ургентної госпіталізації зростала при наявності супутньої АГ високих градацій ($Rho = 0,249$; $p = 0,012$), а високий САТ асоціювався зі збільшенням вірогідності планової госпіталізації ($Rho = 0,165$; $p = 0,097$). Також, був констатований негативний зв'язок між типом госпіталізації та ЧСС: пацієнти з низькою ЧСС частіше

госпіталізували в ургентному порядку ($Rho = -0,278$; $p = 0,005$).

Таблиця 5.1

Кореляційна матриця клініко-фізикальних характеристик обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник		Вік	ІМТ	Госпіталізація	АВ блокада	ФК стабільної стенокардії	ПКС	Стадія АГ	ФК ХСН	ЧСС	САТ	ДАТ
Вік	Rho	1,000	0,483	-0,186	0,001	0,186	0,142	-0,282	0,524	0,008	0,028	-0,076
	p	—	<0,001	0,061	0,994	0,062	0,155	0,004	<0,001	0,940	0,777	0,447
ІМТ	Rho	0,483	1,000	-0,045	0,035	0,331	0,292	0,107	0,126	0,026	-0,014	-0,063
	p	<0,001	—	0,652	0,730	0,001	0,003	0,287	0,207	0,797	0,887	0,530
Госпіталізація	Rho	-0,186	-0,045	1,000	0,228	-0,011	0,169	0,249	-0,004	-0,278	0,165	0,021
	p	0,061	0,652	—	0,021	0,913	0,090	0,012	0,965	0,005	0,097	0,836
АВ блокада	Rho	0,001	0,035	0,228	1,000	0,397	0,019	-0,109	0,034	-0,123	0,004	0,002
	p	0,994	0,730	0,021	—	<0,001	0,850	0,275	0,737	0,219	0,969	0,981
ФК стенокардії	Rho	0,186	0,331	-0,011	0,397	1,000	0,175	-0,002	0,105	-0,194	0,033	-0,036
	p	0,062	0,001	0,913	<0,001	—	0,079	0,988	0,296	0,051	0,740	0,720
ПКС	Rho	0,142	0,292	0,169	0,019	0,175	1,000	0,619	0,272	-0,037	0,245	0,087
	p	0,155	0,003	0,090	0,850	0,079	—	<0,001	0,006	0,711	0,013	0,382
Стадія АГ	Rho	-0,282	0,107	0,249	-0,109	-0,002	0,619	1,000	0,071	-0,197	0,209	0,055
	p	0,004	0,287	0,012	0,275	0,988	<0,001	—	0,477	0,047	0,035	0,583
ФК ХСН	Rho	0,524	0,126	-0,004	0,034	0,105	0,272	0,071	1,000	0,010	0,064	0,152
	p	<0,001	0,207	0,965	0,737	0,296	0,006	0,477	—	0,924	0,524	0,128
ЧСС	Rho	0,008	0,026	-0,278	-0,123	-0,194	-0,037	-0,197	0,010	1,000	-0,256	-0,085
	p	0,940	0,797	0,005	0,219	0,051	0,711	0,047	0,924	—	0,009	0,396
САТ	Rho	0,028	-0,014	0,165	0,004	0,033	0,245	0,209	0,064	-0,256	1,000	0,418
	p	0,777	0,887	0,097	0,969	0,740	0,013	0,035	0,524	0,009	—	<0,001
ДАТ	Rho	-0,076	-0,063	0,021	0,002	-0,036	0,087	0,055	0,152	-0,085	0,418	1,000
	p	0,447	0,530	0,836	0,981	0,720	0,382	0,583	0,128	0,396	<0,001	—

Окрім цього, була відмічена тенденція до зворотної залежності між віком та типом госпіталізації ($Rho = -0,186$, $p = 0,061$), тобто зі збільшенням

віку пацієнти частіше поступали у стаціонар в ургентному порядку – табл. 5.1. При цьому, був зафіксований достовірний прямий зв'язок середньої сили між високим ступенем АВ блокади та збільшенням градації ФК стабільної стенокардії ($Rho = 0,397$; $p < 0,001$), що підтверджує наявність спільних патогенетичних механізмів виникнення зазначеної патології та їх взаємний негативний вплив на серцеву гемодинаміку. Зменшення ЧСС асоціювалося зі зростанням ФК стабільної стенокардії ($Rho = -0,194$; $p = 0,051$) – табл. 5.1.

Поряд із цим, була відзначена тенденція до слабого прямого кореляційного зв'язку між ФК стабільної стенокардії та ПКС ($Rho = 0,175$; $p = 0,079$), що підтверджує їх взаємний клінічний зв'язок. Наявність ПКС достовірно корелювала з наявністю середнього прямого зв'язку із стадією АГ ($Rho = 0,619$; $p < 0,001$); також, слабкої сили прямий зв'язок був відзначений між ПКС та ФК ХСН та САТ: відповідно, $Rho = 0,272$; $p = 0,006$ й $Rho = 0,245$; $p = 0,013$ – табл. 5.1.

Ще було відзначено зворотний достовірний зв'язок між віком та стадією АГ ($Rho = -0,282$; $p = 0,004$): слабкий зв'язок між зниженням ступеня ураження таргетних органів унаслідок хронічної дії підвищеного АТ зі збільшенням віку обстежених пацієнтів. Існував ще один вірогідний зв'язок середньої сили між ФК ХСН та віком обстежених пацієнтів ($Rho = 0,524$; $p < 0,001$), що, можливо, пов'язано із закономірним прогресуванням перебігу захворювання та патогенетичним впливом СН – табл. 5.1.

Слід відзначити, також, і наявність прямого зв'язку середньої сили між ІМТ та ФК стабільної стенокардії ($Rho = 0,331$; $p = 0,001$), що свідчить про зростання фізичних обмежень внаслідок стенокардії та супутнього ожиріння. Зростання ІМТ було асоційовано із збільшенням частоти наявності ПКС ($Rho = 0,292$; $p = 0,003$), що може бути проявом негативного патогенетичного впливу надмірної маси тіла на перебіг серцево-судинної патології – табл. 5.1.

Також, було констатовано зворотній кореляційний зв'язок між зростанням стадії АГ та зменшенням ЧСС ($Rho = -0,197$; $p = 0,047$). Ще були

відзначені вірогідні очікувані асоціації між стадією АГ та значеннями САТ ($Rho = 0,209$; $p = 0,035$), САТ та ДАТ ($Rho = 0,418$; $p < 0,001$) та слабкий зворотній зв'язок між ЧСС та САТ ($Rho = -0,256$; $p = 0,09$) – табл. 5.1.

Окрім вищезазначеного, проведений кореляційний аналіз показників ЕКГ, Ехо-КГ з клініко-фізикальними даними визначив наступні особливості (табл. 5.2): зафіксований зворотній зв'язок між тривалістю сегменту QT після ЕКС та віком обстежених пацієнтів: $Rho = -0,288$; $p = 0,004$, що може свідчити про сукупний негативний вплив патогенетичних та вікових змін провідності на тлі поєднаного перебігу ХСН та ЦД 2-го типу.

Таблиця 5.2

Кореляційна матриця клініко-фізикальних характеристик, даних ЕКГ та Ехо-КГ обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник		QT після стимуляції	Кут α фронтальний	Кут α горизонтальний	ФВ до стимуляції	ФВ після стимуляції	ММ ЛШ	КСО до стимуляції	КСО після стимуляції
Вік	Rho	-0,288	-0,186	-0,007	0,035	0,022	0,117	-0,025	-0,125
	p	0,004	0,061	0,944	0,729	0,830	0,484	0,800	0,356
ІМТ	Rho	-0,051	-0,080	-0,067	0,273	0,272	-0,079	-0,185	-0,205
	p	0,621	0,424	0,503	0,006	0,006	0,636	0,063	0,126
Госпіталізація	Rho	0,078	-0,028	-0,177	0,237	0,213	-0,147	-0,033	0,153
	p	0,444	0,780	0,076	0,016	0,032	0,380	0,744	0,255
ПКС	Rho	0,047	0,047	-0,044	0,184	0,148	-0,466	-0,143	0,044
	p	0,648	0,636	0,659	0,064	0,139	0,003	0,153	0,746
Стадія АГ	Rho	0,097	0,022	-0,147	0,372	0,306	-0,182	-0,184	0,001
	p	0,342	0,824	0,140	0,001	0,002	0,275	0,065	0,998
ЧСС	Rho	0,148	-0,014	0,131	-0,095	-0,047	0,066	0,095	0,360
	p	0,145	0,892	0,189	0,342	0,640	0,693	0,341	0,006

При цьому, було відзначено наявність вірогідного зв'язку між зростанням ІМТ та рівнем ФВ ЛШ як до ЕКС, так і після стимуляції:

відповідно, $Rho = 0,273$; $p = 0,006$ та $Rho = 0,272$; $p = 0,006$. Це підтверджує наявність феномену ХСН у пацієнтів із надмірною масою тіла, зокрема щодо протективного ефекту та більшої толерантності пацієнтів із вищою масою тіла до клініко-патогенетичного впливу гемодинамічних порушень за наявності серцевої недостатності – табл. 5.2.

Також, було констатовано слабкий зворотний зв'язок між типом госпіталізації та горизонтальним кутом α ($Rho = -0,177$; $p = 0,076$): менші значення горизонтального кута α були пов'язані з більшою частотою планової госпіталізації. Між типом госпіталізації та ФВ ЛШ як до ЕКС, так і після імплантації ЕКС була зафіксована слабка пряма кореляція: відповідно, $Rho = 0,237$; $p = 0,016$ та $Rho = 0,213$; $p = 0,032$. Тобто, пацієнти із більшою ФВ ЛШ до проведення ЕКС частіше поступали в стаціонар у плановому порядку, а після імплантації ЕКС планова госпіталізація скоріш за все була пов'язана зі збільшенням ФВ ЛШ у постопераційному періоді – табл. 5.2.

Окрім цього, був зафіксований прямий кореляційний зв'язок середньої сили між стадією АГ та ФВ ЛШ до ($Rho = 0,372$; $p < 0,001$) та після ($Rho = 0,306$; $p = 0,002$) імплантації ЕКС. Цей факт, вірогідно, можна пояснити активацією компенсаторних механізмів серцевого викиду в умовах тривалого впливу високого АТ. Також, була відзначена тенденція до зворотного зв'язку між стадією АГ та КСО до імплантації ЕКС ($Rho = -0,184\%$; $p = 0,065$). При цьому, достовірна кореляція середньої сили мала місце між ЧСС та КСО після ЕКС ($Rho = 0,360$; $p = 0,006$) – табл. 5.2.

Додатково були проаналізовані взаємозв'язки між показниками ЕКГ та Ехо-КГ. Було визначено пряму кореляцію тривалості сегментів QT до та після імплантації ЕКС: $Rho = 0,296$; $p = 0,003$, що може свідчити про різний ступінь відповіді на стимуляцію залежно від вхідних параметрів у кожного пацієнта – табл. 5.3. Також, було отримано прямий зв'язок середньої сили між ММ ЛШ та КДО до та після ЕКС, а також КСО до та після стимуляції: відповідно, $Rho = 0,421$; $p = 0,008$; $Rho = 0,413$; $p = 0,010$; $Rho = 0,422$; $p = 0,008$ та $Rho = 0,572$; $p = 0,002$ – табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Кореляційна матриця показників ЕКГ та Ехо-КГ обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник		QT після стимуляції	Кут α горизонтальний	ФВ після стимуляції	КДО до стимуляції	КДО після стимуляції	КСО до стимуляції	КСО після стимуляції
QT до стимуляції	Rho	0,296	0,076	-0,006	-0,038	-0,054	-0,014	0,237
	p	0,003	0,461	0,954	0,715	0,599	0,889	0,088
Кут α фронтальний	Rho	0,065	0,577	-0,073	0,248	0,266	0,225	0,210
	p	0,523	< 0,001	0,467	0,012	0,007	0,023	0,118
Кут α горизонтальний	Rho	0,102	1,000	-0,188	0,245	0,236	0,223	0,222
	p	0,317	—	0,058	0,013	0,017	0,024	0,097
ФВ до стимуляції	Rho	0,119	-0,130	0,903	-0,178	-0,205	-0,426	-0,041
	p	0,241	0,193	<0,001	0,073	0,039	< 0,001	0,764
ФВ після стимуляції	Rho	0,136	-0,188	1,000	-0,139	-0,180	-0,364	-0,047
	p	0,182	0,058	—	0,162	0,071	< 0,001	0,731
ММ ЛШ	Rho	0,053	0,030	-0,082	0,421	0,413	0,422	0,572
	p	0,759	0,856	0,624	0,008	0,010	0,008	0,002
КДО до стимуляції	Rho	0,098	0,245	-0,139	1,000	0,990	0,954	0,360
	p	0,335	0,013	0,162	—	< 0,001	< 0,001	0,006
КДО після стимуляції	Rho	0,092	0,236	-0,180	0,990	1,000	0,954	0,391
	p	0,370	0,017	0,071	< 0,001	—	< 0,001	0,003
КСО до стимуляції	Rho	0,048	0,223	-0,364	0,954	0,954	1,000	0,395
	p	0,640	0,024	< 0,001	< 0,001	<0,001	—	0,002

Ще були відзначені наступні закономірні зв'язки: достовірна сильна кореляція між КДО до та після імплантації ЕКС ($Rho = 0,990$; $p < 0,001$), сильний зв'язок із КСО до стимуляції ($Rho = 0,954$; $p < 0,001$), КСО після ЕКС ($Rho = 0,360$; $p = 0,006$). Також, КДО після ЕКС достовірно корелював із КСО до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,954$; $p < 0,001$ та $Rho = 0,391$; $p = 0,003$). Закономірним був прямий зв'язок між КСО до та після ЕКС

($Rho = 0,395$; $p = 0,002$) – табл. 5.3.

При цьому, показники горизонтального та фронтального кутів α достовірно корелювали між собою ($Rho = 0,577$; $p < 0,001$). Окрім цього, була відзначена вірогідна пряма кореляція між значеннями фронтального кута α та КДО до та після імплантації ЕКС (відповідно, $Rho = 0,248$; $p = 0,012$ та $Rho = 0,266$; $p = 0,007$). Отримані дані підтверджують негативний вплив ремоделювання шлуночків та їх дилатації на зміну провідності серця й формування загального вектору реполяризації – табл. 5.3.

Було відзначено, що фронтальний кут α достовірно прямо корелював із КСО до ЕКС ($Rho = 0,225$; $p = 0,023$); а горизонтальний показник кута α зворотно корелював із значенням ФВ ЛШ після ЕКС ($Rho = -0,188$; $p = 0,058$). Враховуючи прямий зв'язок між горизонтальним кутом α КДО до та після ЕКС (відповідно, $Rho = 0,245$; $p = 0,013$ та $Rho = 0,236$; $p = 0,017$), можна припустити, що горизонтальна направленість серцевої реполяризації вірогідно пов'язана з діастолічною функцією серця – табл. 5.3.

Окрім цього, був констатований достовірний зв'язок між горизонтальним кутом α та КСО до ЕКС ($Rho = 0,223$; $p = 0,024$), а також тенденція до прямої кореляції з КСО після ЕКС ($Rho = 0,222$, $p = 0,097$), що підтверджують отримані раніш дані (див. розділ 3) щодо значень кута α електричної осі серця у хворих із постійною ЕКС. Був підтверджений очікуваний прямий кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ до ЕКС та після стимуляції ($Rho = 0,903$; $p < 0,001$). Була відзначена тенденція до зворотного зв'язку між ФВ ЛШ до ЕКС та КДО до стимуляції ($Rho = -0,178$; $p = 0,073$), достовірна кореляція з КДО після ЕКС ($Rho = -0,205$; $p = 0,039$) та КСО після стимуляції ($Rho = -0,041$; $p = 0,764$), що вказує на визначений у дослідженні вплив постійної ЕКС на гемодинамічні показники у хворих із ІХС та ЦД 2-го типу (див. розділ 4). Також, після імплантації ЕКС ФВ ЛШ зворотно корелювала з КДО після ЕКС та КСО до стимуляції (відповідно, $Rho = -0,180$; $p = 0,071$ та $Rho = -0,364$; $p < 0,001$) – табл. 5.3.

Окрім вищевказаного та враховуючи наявність супутнього ЦД 2-го

типу в осіб основної групи, був проведений кореляційний аналіз між показниками глікемії натщесерце та HbA1c, з одного боку, та показниками ЕКГ та Ехо-КГ – табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Кореляційна матриця показників ЕКГ та Ехо-КГ і метаболічних параметрів обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник		Глюкоза до стимуляції	Глюкоза після стимуляції	HbA1c
Вік	Rho	0,121	0,147	0,199
	p	0,224	0,141	0,045
QT до стимуляції	Rho	0,317	0,260	0,020
	p	0,002	0,010	0,846
QT після стимуляції	Rho	0,200	0,206	-0,146
	p	0,048	0,042	0,151
КДО до лікування	Rho	0,181	0,186	0,144
	p	0,069	0,062	0,148
КСО після лікування	Rho	0,171	0,185	0,172
	p	0,085	0,063	0,084
ММЛШ	Rho	0,346	0,309	0,245
	p	0,033	0,059	0,139
Сартани після лікування	Rho	0,150	0,207	0,082
	p	0,133	0,037	0,414

При цьому, був відзначений прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії натщесерце до імплантації ЕКС та тривалістю сегменту QT до та після стимуляції (відповідно, Rho = 0,317; p = 0,002 та Rho = 0,200; p = 0,048), що може свідчити про негативний патогенетичний вплив хронічної гіперглікемії на формування порушень провідності, ритму у пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу.

Також, тенденція до прямої кореляції була зафіксована між рівнем

глікемії натщесерце до ЕКС та КДО до стимуляції ($Rho = 0,181$; $p = 0,069$); подібний зв'язок мав місце і з КСО після ЕКС ($Rho = 0,171$; $p = 0,085$). При цьому, вірогідне зростання ММ ЛШ асоціювалося зі збільшенням глікемії натщесерце до ЕКС ($Rho = 0,346$; $p = 0,033$) – табл. 5.4.

Слід вказати, що після імплантації ЕКС рівень глюкози в плазмі крові достовірно прямо корелював із тривалістю QT до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,260$; $p = 0,010$ та $Rho = 0,206$; $p = 0,042$). Також, мала місце тенденція до прямої кореляції глікемії натщесерце з КДО до ЕКС ($Rho = 0,186$; $p = 0,062$) і КСО після стимуляції ($Rho = 0,185$; $p = 0,063$). Необхідно додати, що частота призначення сартанів після ЕКС достовірно корелювала із збільшенням вмісту глюкози у сироватці крові ($Rho = 0,207$; $p = 0,037$). Ці дані потребують подальшого ретельного вивчення, оскільки в опрацьованих літературних джерелах не було знайдено відповідних свідчень щодо метаболічного впливу препаратів групи БРА II. Було також позначено, що зростання концентрації HbA1c асоціюється зі збільшенням віку ($Rho = 0,199$; $p = 0,045$) та була відзначена тенденція до прямого кореляційного зв'язку між рівнем HbA1c та КСО після ЕКС ($Rho = 0,172$; $p = 0,084$) – табл. 5.4.

Поряд із оцінкою можливих взаємозв'язків між різноманітними показниками, був проведений кореляційний аналіз в підгрупах пацієнтів, які відповіли чи не відповіли на імплантацію ЕКС – табл. 5.5. Була зафіксована достовірна зворотна кореляція між частотою відповіді на імплантацію ЕКС та ІМТ обстежених пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу ($Rho = -0,381$; $p < 0,001$), що свідчить щодо зростання ІМТ серед пацієнтів-невідповідачів. Поряд із цим, ФВ ЛШ у відсотковому вираженні достовірно зворотно корелювала із відповіддю на імплантацію ЕКС ($Rho = -0,352$; $p < 0,001$). За якісною характеристикою ФВ ЛШ (СНзнижФВ, СНпроміжФВ та СНзбережФВ) також була відзначена достовірна зворотна кореляційна залежність із результативністю ЕКС ($Rho = -0,288$; $p = 0,003$) (можна трактувати як наявність більшої вірогідності відповіді на імплантацію ЕКС у осіб із низькою ФВ ЛШ). Також, був зафіксований зворотній зв'язок між

застосуванням антигіперглікемічної терапії із кількістю пацієнтів, що відповіли на імплантацію ЕКС ($Rho = -0,247$; $p = 0,012$), тобто, чим частіше використовували фармакотерапевтичні засоби для нормалізації рівня глікемії, тим вірогідніше можна очікувати досягнення таргетного значення КДО ЛШ – табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Кореляційна матриця ефективності імплантації ЕКС обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник		Відповідники
ІМТ, кг/м ²	Rho	-0,381
	p	< 0,001
ФВ ЛШ, %	Rho	-0,352
	p	< 0,001
ФВ ЛШ (якісна характеристика)	Rho	-0,288
	p	0,003
Глюкоза, ммоль/л	Rho	0,354
	p	< 0,001
Антигіперглікемічна терапія	Rho	-0,247
	p	0,012

Окрім вищезазначеного, з огляду на коморбідну обтяженість ХСН ЦД 2-го типу пацієнтів основної групи, нами було більш детально проаналізовані отримані взаємозв'язки між компенсацією вуглеводного обміну та ефективністю імплантації ЕКС. Завдяки проведеним розрахункам було встановлено, що відсутність відповіді на стимуляцію вірогідно ($p < 0,001$) асоціюється зі зростанням рівню глікемії натщесерце: $ВШ = 1,048$ [95,0 % ДІ 0,530–1,566] – табл. 5.6. Крім зазначеного прямого зв'язку була констатована й наступна асоціація між цими ознаками: за умов збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л вірогідність відсутності відповіді на імплантацію ЕКС вірогідно ($p < 0,001$) зростає

щонайменше у 2 рази (ВШ = 2,224 [95,0 % ДІ 1,423–3,478] – табл. 5.7.

Таблиця 5.6

Прогностична матриця вірогідності розвитку відповіді на імплантацію ЕКС та рівнем глікемії натщесерце за результатами регресійного аналізу обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник	Нестандартизовані коефіцієнти		t-критерій	p	95,0 % ДІ для ВШ	
	В	Стандартна помилка			Нижня межа	Верхня межа
Константа	6,424	0,121	52,986	< 0,001	6,183	6,665
Невідповідачі	1,048	0,261	4,015	< 0,001	0,530	1,566

Таблиця 5.7

Прогностична матриця вірогідності розвитку відповіді на імплантацію ЕКС, рівнем глікемії натщесерце та HbA1c за результатами регресійного аналізу обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Глюкоза, ммоль/л	0,800	0,228	< 0,001	2,224	1,423	3,478
Константа	-6,839	1,663	< 0,001	0,001	—	—

Констатовані отриманими асоціаціями (табл. 5.6 та 5.7) особливості переконливо доводять необхідність обов'язкової корекції вуглеводного обміну у пацієнтів із ХСН та коморбідним ЦД 2-го типу перед проведенням імплантації ЕКС з метою підвищення вірогідності клініко-інструментальної ефективності необхідного оперативного втручання (імплантації ЕКС).

При цьому, було визначено, що зростання рівня HbA1c у пацієнтів основної групи було асоційовано з недостовірним ($p = 0,122$) зростанням шансу неефективності імплантації ЕКС (ВШ = 1,372 [95,0 % ДІ

0,919–2,049]) – (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Прогностична матриця вірогідності розвитку відповіді на імплантацію ЕКС та рівнем глюкози за результатами регресійного аналізу обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показники	Бета	Стандартна помилка	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
HbA1c, %	0,317	0,205	0,122	1,372	0,919	2,049
Константа	-3,467	1,452	0,017	0,031	–	–

При цьому, не зважаючи на зафіксований вірогідний вплив рівня глікемії на ефективність імплантації ЕКС, подібна асоціація між концентрацією HbA1c була відсутня – табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Прогностична матриця вірогідності розвитку відповіді на імплантацію ЕКС та рівнем HbA1c за результатами регресійного аналізу обстежених пацієнтів основної групи (n = 102)

Показник	Нестандартизовані коефіцієнти		t-критерій	р	95,0% ДІ для В	
	В	Стандартна помилка			Нижня межа	Верхня межа
Константа	6,661	0,130	51,246	< 0,001	6,403	6,919
Невідповідачі	0,440	0,280	1,571	0,119	-0,116	0,995

Слід вказати, що як свідчить табл. 5.9, середні значення HbA1c у невідповідачів дещо переважали відповідний показник у відповідників, але зростання HbA1c не чинило достовірного ($p = 0,119$) впливу на ефективність імплантації ЕКС (ВШ = 0,440 [95,0 % ДІ -0,116–0,995]. Даний факт може означати, що коливання рівню глікемії (як натщесерце так і після їжі) не асоційовані із відповіддю на лікування.

5.2 Кореляційний аналіз клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних характеристик осіб контрольної групи

Також, нами було проведено визначення кореляційних взаємозв'язків клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних особливостей пацієнтів контрольної групи, які мали ізольований перебіг ХСН. В першу чергу ми визначили показники клініко-фізикальних характеристик обстежених пацієнтів контрольної групи – табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Кореляційна матриця клініко-фізикальних характеристик обстежених пацієнтів контрольної групи (n = 101)

Показник		Вік	ІМТ	Госпіталізація	АВ блокада	ФК стенокардії	ПКС	Стадія АГ	ФК ХСН	ЧСС	САТ	ДАТ
Вік	Rho	1,000	0,338	-0,187	0,321	0,439	0,384	0,086	0,132	-0,126	0,040	-0,023
	p	—	0,001	0,061	0,001	<0,001	<0,001	0,394	0,191	0,209	0,694	0,821
ІМТ	Rho	0,338	1,000	0,017	0,077	0,296	0,283	-0,049	0,197	-0,177	-0,164	-0,038
	p	0,001	—	0,864	0,441	0,003	0,004	0,626	0,049	0,077	0,101	0,706
АВ бокада	Rho	0,321	0,077	-0,021	1,000	0,014	0,053	0,180	0,099	-0,268	-0,108	0,150
	p	0,001	0,441	0,834	—	0,892	0,596	0,072	0,329	0,007	0,284	0,135
ФК сте- нокардії	Rho	0,439	0,296	0,059	0,014	1,000	0,489	0,194	0,163	0,027	-0,031	-0,037
	p	<0,001	0,003	0,555	0,892	—	<0,001	0,052	0,106	0,789	0,758	0,710
ПКС	Rho	0,384	0,283	-0,112	0,053	0,489	1,000	0,438	0,281	-0,221	-0,052	-0,086
	p	<0,001	0,004	0,267	0,596	<0,001	—	<0,001	0,005	0,026	0,609	0,390
Стадія АГ	Rho	0,086	-0,049	-0,140	0,180	0,194	0,438	1,000	0,253	-0,169	-0,023	0,037
	p	0,394	0,626	0,162	0,072	0,052	<0,001	—	0,011	0,090	0,822	0,710
ЧСС	Rho	-0,126	-0,177	-0,024	-0,268	0,027	-0,221	-0,169	-0,063	1,000	0,173	0,032
	p	0,209	0,077	0,813	0,007	0,789	0,026	0,090	0,535	—	0,084	0,752
САТ	Rho	0,040	-0,164	-0,105	-0,108	-0,031	-0,052	-0,023	0,028	0,173	1,000	0,605
	p	0,694	0,101	0,297	0,284	0,758	0,609	0,822	0,781	0,084	—	<0,001

Згідно даних, представлених у табл. 5.10, вік пацієнтів контрольної групи достовірно корелював із ІМТ ($Rho = 0,338$; $p = 0,001$), при чому, учасників старших вікових категорій частіше госпіталізували в ургентному порядку ($Rho = -0,187$; $p = 0,061$). Було визначено, що збільшення віку обстежених пацієнтів із перебігом ХСН без ЦД 2-го типу достовірно прямо корелювало із ступенем АВ блокади ($Rho = 0,321$; $p = 0,001$), зростанням ФК стабільної стенокардії ($Rho = 0,439$; $p < 0,001$) та частотою діагностики ПКС ($Rho = 0,384$; $p < 0,001$).

При цьому, достовірний прямий слабкий зв'язок був зафіксований між ІМТ та ФК стабільної стенокардії ($Rho = 0,296$; $p = 0,003$), ПКС ($Rho = 0,283$; $p = 0,004$) та ФК ХСН ($Rho = 0,197$; $p = 0,049$). При цьому, була відзначена тенденція до наявності достовірного зворотного зв'язку між ЧСС та ІМТ ($Rho = -0,177$; $p = 0,077$); ще одна тенденція до наявності вірогідного зв'язку мала місце між типом АВ блокади та стадією АГ ($Rho = 0,180$; $p = 0,072$). Було відзначено декілька очікуваних взаємозв'язків: низька ЧСС достовірно була пов'язана зі ступенем АВ блокади ($Rho = -0,268$; $p = 0,007$), ФК стабільної стенокардії з частотою ПКС ($Rho = 0,489$; $p < 0,001$); при цьому, частота ПКС корелювала зворотно зі слабкою силою з ЧСС ($Rho = -0,221$; $p = 0,026$). Також, слід відмітити наявність прямого зв'язку середньої сили між ПКС та стадією АГ ($Rho = 0,438$; $p < 0,001$) і ФК ХСН та стадією АГ ($Rho = 0,253$, $p = 0,01$) – табл. 5.10.

Окрім вищевказаного, були визначені взаємозв'язки між клініко-фізикальними даними та основними результатами Ехо-КГ, що й наведено у табл. 5.11. На відміну від основної групи, в якій не було зафіксовано вірогідного зв'язку між віковими характеристиками та показниками ФВ ЛШ, в контрольній групі ми констатували достовірну асоціацію між віком та ФВ ЛШ до та після ЕКС (відповідно, $Rho = -0,309$; $p = 0,002$ та $Rho = -0,325$; $p = 0,001$) і ММ ЛШ ($Rho = -0,264$; $p = 0,021$). При цьому, тривалість QT після ЕКС була достовірно взаємопов'язана з ІМТ ($Rho = -0,342$; $p < 0,001$), що свідчить про менші порушення провідності після стимуляції у пацієнтів з

низьким ІМТ. Також, зафіксовано, що ФВ ЛШ, як до, так і після імплантації ЕКС достовірно зростала зі зниженням ІМТ (відповідно, $Rho = -0,620$; $p < 0,001$ та $Rho = -0,669$; $p < 0,001$) – табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Кореляційна матриця клініко-фізикальних характеристик та даних Ехо-КГ обстежених пацієнтів контрольної групи (n = 101)

Показник		QT до стимуляції	QT після стимуляції	ФВ до стимуляції	ФВ після стимуляції	ММ ЛШ	КДО до стимуляції	КДО після стимуляції	КСО до стимуляції
Вік	Rho	0,080	0,002	-0,309	-0,325	-0,264	0,088	0,143	0,180
	p	0,430	0,982	0,002	0,001	0,021	0,382	0,153	0,072
ІМТ	Rho	0,132	-0,342	-0,620	-0,669	-0,112	0,066	0,123	0,235
	p	0,191	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,338	0,514	0,222	0,018
ФК стенокардії	Rho	0,125	-0,058	-0,176	-0,273	-0,065	0,028	0,074	0,099
	p	0,214	0,562	0,079	0,006	0,578	0,782	0,460	0,325
ПІКС	Rho	-0,028	0,146	-0,305	-0,384	-0,133	0,106	0,161	0,186
	p	0,785	0,145	0,002	< 0,001	0,252	0,291	0,107	0,062
Стадія АГ	Rho	-0,269	0,220	-0,023	-0,027	-0,021	0,050	0,043	0,055
	p	0,007	0,027	0,821	0,789	0,856	0,621	0,672	0,587
ФК ХСН	Rho	0,052	-0,066	-0,187	-0,213	-0,167	0,193	0,209	0,215
	p	0,608	0,516	0,063	0,033	0,152	0,054	0,037	0,032
ЧСС після стимуляції	Rho	-0,287	-0,012	-0,077	-0,061	0,265	0,027	-0,003	0,024
	p	0,004	0,907	0,444	0,545	0,021	0,791	0,978	0,809

При цьому, збільшення ФК стабільної стенокардії було пов'язано зі зменшенням ФВ ЛШ до ($Rho = -0,176$, $p = 0,079$) та після ЕКС ($Rho = -0,273$, $p = 0,006$); подібна залежність була зафіксована й поміж наявністю ПІКС та ФВ ЛШ до ($Rho = -0,305$; $p = 0,002$) та після ($Rho = -0,384$; $p < 0,001$) стимуляції, що підтверджує суттєвий вплив склеротичних процесів на результуючі показники систоло-діастолічної функції – табл. 5.11.

Було встановлено, що зростання ФК ХСН супроводжувалося зменшенням ФВ ЛШ до та після стимуляції (відповідно, $Rho = -0,187$; $p = 0,063$ та $Rho = -0,213$; $p = 0,033$); а значення КДО після ЕКС знаходились у достовірній прямій залежності із ФК ХСН ($Rho = 0,209$; $p = 0,037$). При цьому, була зафіксована очікувана зворотна кореляція між ЧСС після ЕКС та QT до стимуляції ($Rho = -0,287$; $p = 0,004$), що свідчить про позитивний вплив імплантації ЕКС. Також, достовірно ЧСС після стимуляції достовірно була пов'язана із ММ ЛШ: $Rho = 0,265$; $p = 0,021$. Таким чином, ми дійшли висновку, що пацієнти із більшою ММ ЛШ певною мірою краще відповідали на лікування.

Окрім цього, була визначена достовірна пряма залежність між значенням фронтального кута α та ММ ЛШ: $Rho = 0,377$; $p = 0,002$, що підтверджує важливість визначення даного показника ЕКГ для ранньої діагностики змін ММ ЛШ. Тенденція до прямого слабкого зв'язку була також зафіксована між значенням фронтального кута α та КДО до стимуляції ($Rho = 0,182$; $p = 0,096$). Ще, тенденція до прямого зв'язку даного показника була із КСО до стимуляції та прямий достовірний зв'язок відзначено з КСО після стимуляції (відповідно $Rho = 0,189$; $p = 0,084$ та $Rho = 0,347$; $p = 0,016$), що підтверджує безпосередній вплив зміни геометрії серця та значного рівня змін на ЕКГ – табл. 5.12. При цьому, горизонтальний кут α достовірно був пов'язаний із ММ ЛШ та КСО після стимуляції: відповідно $Rho = 0,308$; $p = 0,013$ та $Rho = 0,362$; $p = 0,011$. Беззаперечно, ФВ до та після стимуляції достовірно корелювали між собою ($Rho = 0,939$; $p < 0,001$) та достовірний зворотній слабкий зв'язок був отриманий між ФВ до стимуляції та КДО до та після стимуляції: відповідно $Rho = -0,239$ ($p = 0,016$) та $Rho = -0,273$ ($p = 0,006$). При цьому, достовірний середньої сили кореляційний зв'язок був визначений із КСО до стимуляції ($Rho = -0,498$; $p < 0,001$) та слабкий – із КСО після стимуляції ($Rho = -0,276$; $p = 0,040$). Також, варто додати, що ФВ після стимуляції достовірно зворотно корелювала із КДО до та після стимуляції: відповідно $Rho = -0,228$ ($p = 0,022$) та $Rho = -0,282$ ($p = 0,004$).

При цьому, КСО до стимуляції достовірно зворотно корелював із ФВ після стимуляції ($Rho = -0,469$; $p < 0,001$): із меншим КСО до імплантації ЕКС був пов'язаний більший показник ФВ після стимуляції – табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Кореляційна матриця показників ЕКГ та ультразвукової діагностики обстежених пацієнтів контрольної групи (n = 101)

Показник		ФВ до стимуляції	ФВ після стимуляції	ММ ЛШ	КДО до стимуляції	КДО після стимуляції	КСО до стимуляції	КСО після стимуляції
Кут α фронтальний	Rho	-0,108	-0,041	0,377	0,182	0,165	0,189	0,347
	p	0,326	0,710	0,002	0,096	0,131	0,084	0,016
Кут α горизонтальний	Rho	-0,078	-0,066	0,308	0,047	0,054	0,081	0,362
	p	0,477	0,546	0,013	0,667	0,621	0,460	0,011
ФВ до стимуляції	Rho	1,000	0,939	0,035	-0,239	-0,273	-0,498	-0,276
	p	–	< 0,001	0,764	0,016	0,006	< 0,001	0,040
ФВ після стимуляції	Rho	0,939	1,000	0,104	-0,228	-0,282	-0,469	-0,205
	p	< 0,001	–	0,371	0,022	0,004	< 0,001	0,129
ФВ різниця до та після стимуляції	Rho	0,481	0,734	0,252	-0,022	-0,096	-0,156	0,198
	p	< 0,001	< 0,001	0,028	0,826	0,340	0,119	0,143
ММ ЛШ	Rho	0,035	0,104	1,000	0,234	0,170	0,215	0,521
	p	0,764	0,371	–	0,042	0,141	0,062	< 0,001
КДО до стимуляції	Rho	-0,239	-0,228	0,234	1,000	0,989	0,951	0,615
	p	0,016	0,022	0,042	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
КДО після стимуляції	Rho	-0,273	-0,282	0,170	0,989	1,000	0,951	0,590
	p	0,006	0,004	0,141	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001
КСО до стимуляції	Rho	-0,498	-0,469	0,215	0,951	0,951	1,000	0,656
	p	< 0,001	< 0,001	0,062	< 0,001	< 0,001	–	< 0,001
КСО після стимуляції	Rho	-0,276	-0,205	0,521	0,615	0,590	0,656	1,000
	p	0,040	0,129	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–

Окрім цього, за табл. 5.12, різниця ФВ достовірно прямо корелювала із ФВ до та після імплантації ЕКС: відповідно $Rho = 0,481$ ($p < 0,001$) та $Rho = 0,734$ ($p < 0,001$). Варто додати, що різниця ФВ була більшою у пацієнтів із більшою ММ ЛШ ($Rho = 0,252$; $p = 0,028$). При цьому, ММ ЛШ достовірно прямо корелювала із КДО до стимуляції ($Rho = 0,234$; $p = 0,042$), проте, не корелювала із КДО після стимуляції, що може свідчити про покращення насосної функції серця за відносно стабільної його маси після імплантації ЕКС. Слід зазначити, що тенденція до прямого зв'язку визначалася щодо показника ММ ЛШ і КСО до стимуляції ($Rho = 0,215$; $p = 0,062$), але прямо середньої сили корелювала із КСО після стимуляції ($Rho = 0,521$; $p < 0,001$), що може свідчити на рахунок покращення скоротної функції усього об'єму міокарду після проведення стимуляції – табл. 5.12.

Також, закономірно КДО до стимуляції прямо корелював із КДО після стимуляції та відповідними показниками КСО: $Rho = 0,989$ ($p < 0,001$) та $Rho = 0,951$ ($p < 0,001$) і $Rho = 0,615$ ($p < 0,001$). Відповідна тенденція зберігалася й відносно КДО після стимуляції та КСО до та після імплантації ЕКС: відповідні значення склали $Rho = 0,951$ ($p < 0,001$) та $Rho = 0,590$ ($p < 0,001$). Ще, закономірно КСО до стимуляції корелював із КСО після імплантації ЕКС ($Rho = 0,656$; $p < 0,001$) – табл. 5.12.

Окрім вищезазначеного, незважаючи на відсутність супутнього ЦД 2-го типу в групі контролю було проаналізовано зв'язок вуглеводного обміну та досліджувані показники. Був підтверджений прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії натщесерце до ЕКС та ФК ХСН ($Rho = 0,199$; $p = 0,047$), вміст глюкози у сироватці крові після ЕКС вірогідно впливав на САТ ($Rho = -0,246$; $p = 0,013$) та менш вірогідно – на рівень ДАТ ($Rho = -0,172$, $p = 0,085$) – табл. 5.13. При цьому, рівень HbA1c достовірно зворотно корелювали зі значенням фронтального кута α ($Rho = -0,219$; $p = 0,044$); прямий вірогідний зв'язок був відзначений між HbA1c та частотою призначення ІАПФ ($Rho = 0,209$; $p = 0,036$).

Таблиця 5.13

Кореляційна матриця клініко-інструментальних даних, показників метаболізму глюкози й лікування обстежених пацієнтів контрольної групи (n = 101)

Показник		Глюкоза до стимуляції	Глюкоза після стимуляції	HbA1c
ФК ХСН	Rho	0,199	-0,074	0,003
	p	0,047	0,465	0,980
САТ	Rho	0,032	-0,246	0,079
	p	0,749	0,013	0,433
ДАТ	Rho	-0,091	-0,172	0,071
	p	0,367	0,085	0,479
Кут α фронтальний	Rho	0,018	0,295	-0,219
	p	0,870	0,006	0,044
Кут α горизонтальний	Rho	0,044	0,272	-0,094
	p	0,692	0,012	0,390
ІАПФ до стимуляції	Rho	-0,155	0,131	0,209
	p	0,121	0,191	0,036

Також, в групі контролю було проведено аналіз та оцінку впливу досліджуваних показників на результативність ЕКС. Слід вказати, що на відміну від пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, ефективність імплантації ЕКС при перебігу ХСН без ЦД 2-го типу не залежала від рівня глікемії натщесерце: вміст глюкози у сироватці крові в когорті невідповідачів був трохи нижче та істотно не впливав на результативність оперативного втручання (ВШ = -0,030 [95,0 % ДІ -0,168–0,108]; $p = 0,669$). Була підтверджена відсутність впливу HbA1c на ефективність імплантації ЕКС (ВШ = -0,007 [95,0 % ДІ -0,127–0,112]; $p = 0,904$).

Також, подібно до основної групи, зростання рівня глікемії натщесерце чинило деякий вплив на вірогідність відповіді на встановлення ЕКС

(ВШ = 0,714 [95,0 % ДІ 0,154–3,298]), але він не досягав мінімального рівня достовірності ($p = 0,667$); як і збільшення концентрації HbA1c не впливало на ефективність імплантації ЕКС у осіб контрольної групи (ВШ = 0,893 [95,0 % ДІ 0,147–5,448]; $p = 0,903$).

Окрім цього, в контрольній групі був зафіксований вірогідний зв'язок між відповіддю на імплантацію ЕКС та віком пацієнтів ($Rho = 0,339$; $p = 0,001$), ІМТ ($Rho = 0,500$; $p < 0,001$), ФВ ЛШ у процентному відношенні ($Rho = -0,366$; $p < 0,001$) та ФВ ЛШ у якісному виразі ($Rho = -0,393$; $p < 0,001$). Отримані дані свідчать, що пацієнти більш старшого віку та хворі із супутнім ожирінням частіше не відповідали на імплантацію ЕКС. Відповідь на встановлення ЕКС асоціювалася з вищими кількісними значеннями ФВ ЛШ та, відповідно, більшим ступенем її збереження.

5.3 Висновки до розділу 5

Таким чином, при проведенні кореляційного аналізу особливостей клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних характеристик хворих із ХСН та ЦД 2-го типу було визначено, що:

1. Пацієнти похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу частіше госпіталізувалися в ургентному порядку ($Rho = -0,186$; $p = 0,061$); вірогідність госпіталізації корелювала із наявністю супутньої артеріальної гіпертензії високих градацій ($Rho = 0,249$; $p = 0,012$), підвищеного систолічного артеріального тиску ($Rho = 0,165$; $p = 0,097$). У осіб основної групи зафіксований вірогідний зв'язок між зростанням індексу маси тіла та рівнем фракції викиду лівого шлуночка до та після імплантації електрокардіостимулятора (відповідно, $Rho = 0,273$; $p = 0,006$ та $Rho = 0,272$; $p = 0,006$); кінцево-діастолічний об'єм після електрокардіостимуляції з кінцево-систолічним об'ємом до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,954$; $p < 0,001$ та $Rho = 0,391$; $p = 0,003$). Закономірним був прямий зв'язок між кінцево-систолічним об'ємом до та

після кардіостимуляції ($Rho = 0,396$, $p = 0,002$). Імплантація електрокардіостимулятора дозволяла вірогідно підвищити фракцію викиду лівого шлуночка ($Rho = 0,903$; $p < 0,001$). Констатовано прямий кореляційний зв'язок між глікемією натщесерце та кінцево-діастолічним об'ємом до кардіостимуляції ($Rho = 0,186$; $p = 0,062$), кінцево-сistolічним об'ємом після електрокардіостимуляції ($Rho = 0,185$; $p = 0,063$).

2. Неефективність електрокардіостимуляції в осіб основної групи вірогідно ($p < 0,001$) асоціюється зі зростанням рівню глікемії натщесерце (відношення шансів $1,048$ [95,0 % довірчі інтервали $0,530$; $1,566$], а збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно ($p < 0,001$) знижує результативність електрокардіостимуляції у $2,22$ рази (відношення шансів $= 2,224$ [95,0 % довірчі інтервали $1,423$ – $3,478$]). Відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора в осіб із супутнім цукровим діабетом 2-го типу залежить від індексу маси тіла ($Rho = -0,381$; $p < 0,001$), прийому антигіперглікемічних препаратів ($Rho = -0,247$; $p = 0,012$) та фракції викиду лівого шлуночка у відсотковому ($Rho = -0,352$; $p < 0,001$) та якісному ($Rho = -0,288$; $p = 0,003$) вираженні.

3. На відміну від основної групи, ефективність імплантації електрокардіостимулятора у пацієнтів контрольної групи не залежала від рівня глікемії натщесерце (відношення шансів $= -0,030$ [95,0 % довірчі інтервали $-0,168$ – $0,108$], $p = 0,669$), HbA1c (відношення шансів $= -0,007$ [95,0 % довірчі інтервали $-0,127$ – $0,112$]; $p = 0,904$). В контрольній групі зафіксований вірогідний зв'язок між відповіддю на імплантацію електрокардіостимулятора та віком пацієнтів ($Rho = 0,339$; $p = 0,001$), індексом маси тіла ($Rho = 0,500$; $p < 0,001$), фракцією викиду лівого шлуночка у процентному ($Rho = -0,366$; $p < 0,001$) та якісному ($Rho = -0,393$; $p < 0,001$) виразі.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[291, 293–295]

РОЗДІЛ 6

КРИТЕРІАЛЬНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ КОМПЛЕКС ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДПОВІДІ НА ІМПЛАНТАЦІЮ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

У розділі наведено розраховані математичні моделі прогнозування відповіді на проведене лікування, ґрунтуючись на блоках різних даних, зібраних під час діагностично-лікувального процесу обстежених пацієнтів. Першочергово були проаналізовані блоки конституціональних та анамнестичних показників. У подальшому доданий блок даних ЕКГ, Ехо-КГ, режиму роботи ЕКС тощо. Наступним кроком враховували призначений медикаментозний супровід. Фінальним етапом стало врахування усіх найбільш достовірних показників для формування комплексного математичного рівняння прогнозування відповіді на імплантацію ЕКС.

6.1 Покрокові регресійні моделі прогнозування відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Розрахунок моделей відбувався шляхом покрокового включення чи виключення змінних для визначення найбільш вагомих незалежних предикторів розвитку відповіді на імплантацію ЕКС.

Для показників, які мали декілька категорій (наприклад, ФК ХСН), визначали референсну категорію, якою виступала відсутність чи найменший прояв даного стану у обстежених. Фінальне рівняння регресії сформували з урахуванням найбільш достовірних незалежних предикторів. Результатом його застосування буде шанс розвитку відповіді на імплантацію ЕКС у відсотках.

Слід вказати, що в загальному вигляді рівняння біноміальної регресії (1) має вигляд:

$$P = \frac{\exp^Y}{1+\exp^Y} \quad (6.1), \text{ де}$$

P – вірогідність наявності шуканої події;

$\exp$ – експонента: математична стала, яка приблизно дорівнює $\approx 2,718$;

Y – значення рівняння регресії наступного вигляду: $Y = \beta_0 + \beta_1 \times x_1 + \dots + \beta_n \times x_n$,
де β – коефіцієнти, x – значення відповідного показника.

З метою отримання вірогідності відповіді на імплантацію ЕКС у відсотках за допомогою розроблених множинних біноміальних регресійних моделей застосовували наступний алгоритм:

1. Отримати значення « Y », яке є сумою добутків значень показників « x » та їх відповідних коефіцієнтів « β » згідно наданих значень в відповідній таблиці.

2. Визначити експоненту значення « Y » шляхом калькуляції експоненти в ступені « Y » ($\exp^Y$).

3. Отримати відношення значення $\exp^Y$ та $1 + \exp^Y$ й помножити на 100.

Показник, який буде отриманий в результаті користування розробленими формулами та алгоритмом їх калькуляції, показуватиме, в даному випадку, вірогідність (%) відсутності відповіді на імплантацію ЕКС у осіб із ХСН та ЦД 2-го типу або перебігом ХСН без ЦД 2-го типу. Отримане значення вірогідності менше 50,0 % означає більший шанс на розвиток відповіді від проведеного лікування; відповідно значення вірогідності більше 50,0 % свідчить щодо більшого шансу відсутності відповіді на лікування.

Для наочності побудованих моделей і впливу отриманих незалежних предикторів на вірогідність відповіді на лікування для кожної моделі було створено лісову діаграму (forest plot) із значеннями ВШ та їх відповідних 95,0 % ДІ із вказівкою відповідного точного рівня достовірності « p ». Для якісних показників, які мали декілька станів (наприклад, ФК ХСН), обирали референсну категорію, яка на лісовій діаграмі вказувалася з ВШ = 1,000.

Створення 1-ї моделі проводили із включенням показників типу госпіталізації віку, росту, ваги, типу порушення серцевої провідності (форма

синдрому слабкості синусового вузла, ФП, АВ блокади та виду екстрасистол) і супутньої серцево-судинної патології (вади серця, наявність ПКС, ФК ХСН та ФК ІХС) – табл. 6.1. З табл. 6.1 визначено, що жінки мали майже вдвічі вищі шанси не відповісти на імплантацію ЕКС, ніж чоловіки: ВШ = 1,935 [95,0 % ДІ 0,945–3,961]; $p = 0,071$. При цьому, наявність ПКС достовірно ($p < 0,001$) асоціювалася із також вищим шансом (в 14,23 рази) на відсутність відповіді від ЕКС: ВШ = 14,237 [95,0 % ДІ 2,900–69,894].

Таблиця 6.1

Прогностична матриця взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик обстежених на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Жіноча стать	0,660	0,366	0,071	1,935	0,945	3,961
ПКС	2,656	0,812	0,001	14,237	2,900	69,894
АГ відсутня	–		0,098	<i>Референсна група</i>		
АГ I-ї стадії	–0,131	0,543	0,809	0,877	0,303	2,542
АГ II-ї стадії	–0,934	0,528	0,077	0,393	0,139	1,106
АГ III-ї стадії	–1,584	0,821	0,054	0,205	0,041	1,025
Константа	–1,318	0,420	0,002	0,268	–	–

При цьому, порівняно із відсутністю АГ, шанс відповісти на імплантацію ЕКС збільшувався зі зростанням стадії АГ. Так, пацієнти з I-ю стадією мали на 13,0 % вищі шанси до формування відповіді на встановлення ЕКС, проте показник не був достовірним (ВШ = 0,877 [95,0 % ДІ 0,303–2,542]; $p = 0,809$). На межі достовірності знаходився шанс більшої (на 60,7 %) відповіді на імплантацію ЕКС у пацієнтів на АГ II-ї стадії порівняно з пацієнтами без АГ: ВШ = 0,393 [95,0 % ДІ 0,139–1,106], ($p = 0,077$). Також, порівняно з пацієнтами без АГ, наявність АГ III-ї стадії асоціювалася з майже 80,0 % шансом відповіді на лікування: ВШ = 0,205 [95,0 % ДІ 0,041–1,025]; $p = 0,054$.

Більш наочно отримані вірогідності продемонстровано на рис. 6.1, де показано суттєвий вплив жіночої статі та ПІКС на збільшення шансу не відповісти на імплантацію ЕКС. При цьому, друга та третя стадії АГ демонструють тенденцію до достовірного впливу на результативність імплантації ЕКС, порівняно із відсутністю АГ (референсний показник).

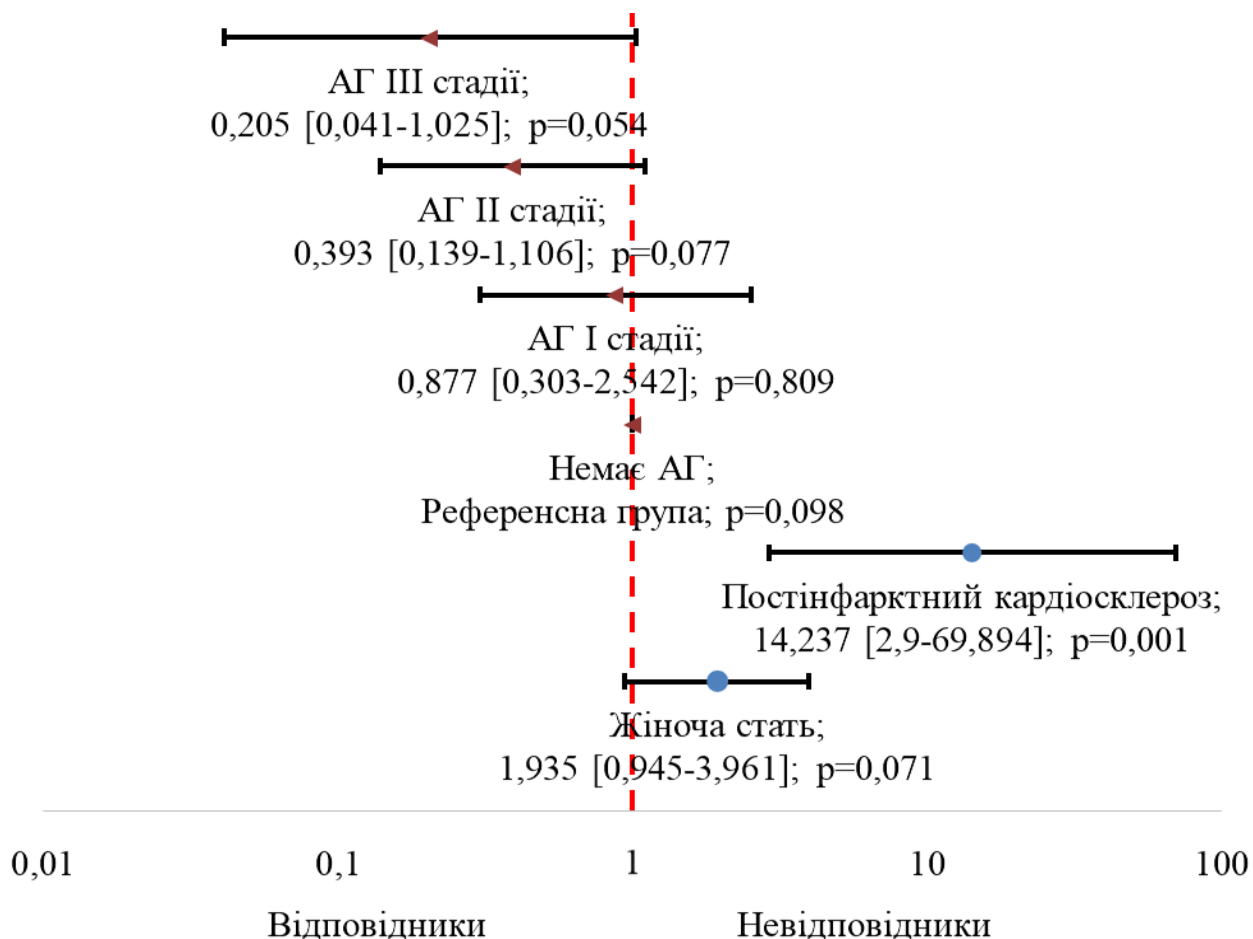


Рис. 6.1. Графічне зображення взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик обстежених пацієнтів на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених, ВШ [95,0 % ДІ].

Чутливість першої розрахованої моделі (табл. 6.1) склала 100,0 % та специфічність 2,2 %. Останнє означає, що дана модель «переоцінила» обстежених пацієнтів та класифікувала майже всіх пацієнтів-невідповідачів на імплантацію ЕКС як таких, що відповіли (висока вірогідність отримання псевдопозитивних результатів). Тому, було вирішено створити другу модель

шляхом включення до аналізу даних щодо режиму роботи ЕКС та показників ЕКГ, а саме – тривалості інтервалу QT (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Прогностична матриця взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик й результатів ЕКГ обстежених на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх хворих

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Жіноча стать	1,105	0,434	0,011	3,020	1,290	7,066
Режим ЕКС (DDDR)	-0,758	0,449	0,091	0,468	0,194	1,128
АВ блокада відсутня	–		0,088	<i>Референсна група</i>		
АВ блокада Мобітц II	-1,124	0,522	0,031	0,325	0,117	0,905
Повна АВ блокада	-0,263	0,539	0,626	0,769	0,267	2,213
ІХС відсутня	–		0,064	<i>Референсна група</i>		
ІХС стабільна стенокардія	1,506	0,668	0,024	4,511	1,218	16,706
ІХС кардіосклероз	1,668	0,804	0,038	5,299	1,096	25,629
ПІКС	2,423	0,865	0,005	11,285	2,073	61,445
АГ відсутня	–		0,076	<i>Референсна група</i>		
АГ I-ї стадії	0,486	0,645	0,451	1,626	0,460	5,752
АГ II-ї стадії	-0,977	0,630	0,121	0,376	0,109	1,295
АГ III-ї стадії	-1,132	0,873	0,195	0,322	0,058	1,784
Константа	-2,390	0,802	0,003	0,092	–	–

Після сукупної клініко-анамнестичної та інструментальної оцінки показників, математичний аналіз визначив наступні незалежні предиктори відповіді на імплантацію ЕКС: чоловіча стать, DDDR режим ЕКС, наявність АВ блокади Мобітц II і відсутність стабільної стенокардії та ПІКС.

Так, жіноча стать достовірно ($p = 0,011$) асоціювалася із відсутністю відповіді на імплантацію ЕКС: ВШ = 3,020 [95,0 % ДІ 1,290–7,066]. Майже на встановленому рівні достовірності визначився вплив режиму ЕКС, який

визначив асоціацію режиму DDDR із розвитком відповіді на лікування: ВШ = 0,468 [95,0 % ДІ 0,194–1,128], ($p = 0,091$) – табл. 6.2.

Слід вказати, що порівняно із відсутністю АВ блокади, пацієнти із Мобітц II мали достовірно вищі шанси (на 67,5 %) відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,325 [95,0 % ДІ 0,117–0,905]; $p = 0,031$. Варто додати, що наявність повної АВ блокади достовірно не впливала на результативність ЕКС, порівняно із відсутністю даного порушення провідності (ВШ = 0,769 [95,0 % ДІ 0,267–2,213]; $p = 0,626$ – рис. 6.2, табл. 6.2.

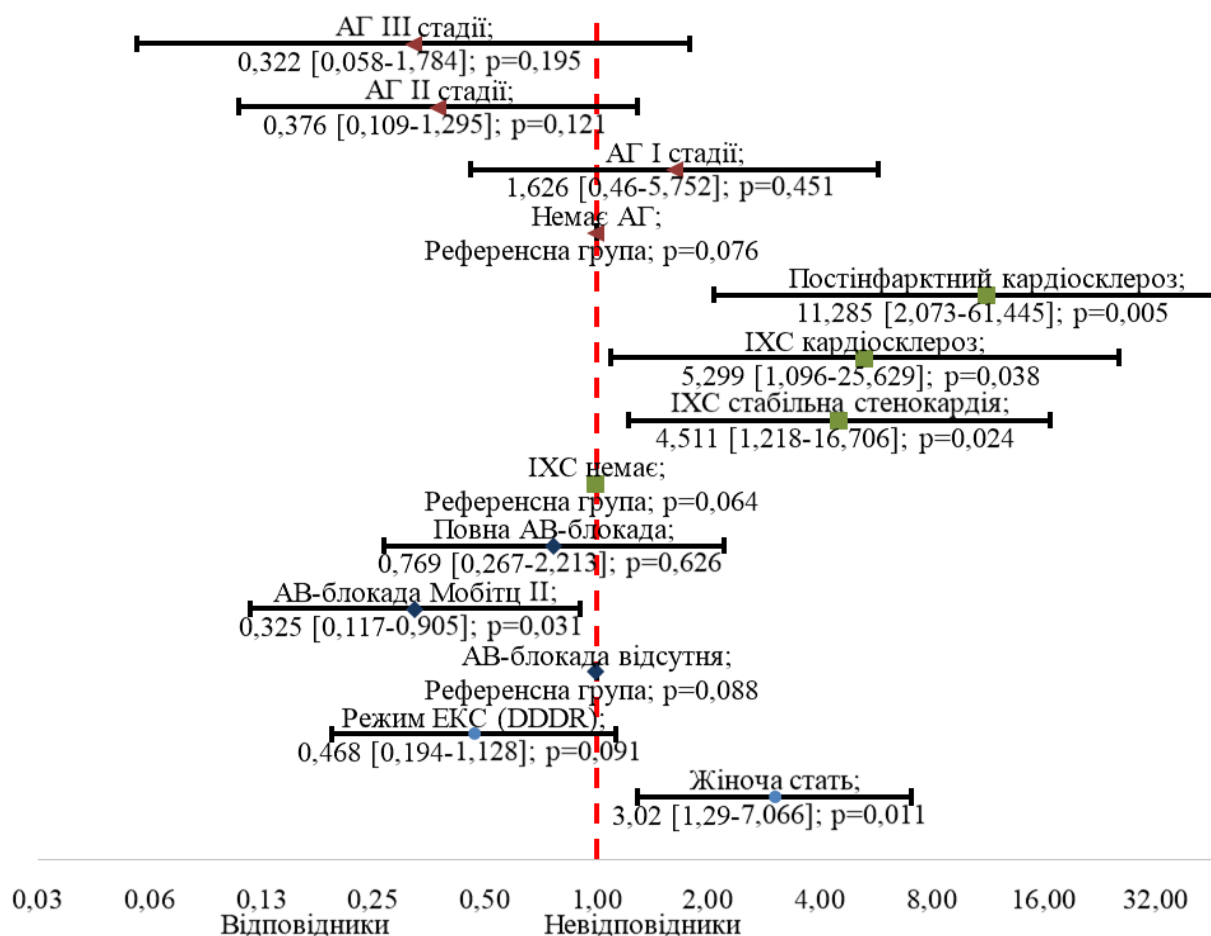


Рис. 6.2. Графічне зображення взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик й результатів ЕКГ обстежених пацієнтів на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених, ВШ [95,0 % ДІ].

Аналізуючи клінічні форми ІХС, встановлено, що порівняно із пацієнтами без ІХС, наявність стабільної стенокардії в 4,5 рази достовірно

збільшувала шанси не відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 4,511 [1,218–16,706]; $p = 0,024$. Сильніший вплив (збільшення шансів в 5,29 разів) чинила наявність ішемічного кардіосклерозу: ВШ = 5,299 [95,0 % ДІ 1,096–25,629]; $p = 0,038$. Вагомий незалежний вплив на відсутність відповіді на ЕКС чинив і ПКС: ВШ = 11,285 [2,073–61,445]; $p = 0,005$ (збільшення шансів в 11,28 разів), тоді, як наявність АГ та її стадії не мали такої здатності (табл. 6.2).

На рис. 6.2 проілюстровано достовірний вплив жіночої статі на зниження шансів відповісти на імплантацію ЕКС. Визначено, що усі види ІХС достовірно знижували шанси відповісти на встановлення ЕКС. В другій моделі, як і в першій ПКС виявився достовірним незалежним предиктором відсутності відповіді на ЕКС. Чутливість та специфічність другої моделі: 85,40 % та 17,40 %. Включення додаткових змінних збільшило точність оцінки.

Наступну, третю, модель сформували з урахуванням лише медикаментозної терапії, яку отримували хворі попередньо імплантації ЕКС. Слід вказати, що лікування обстежених хворих проводилося цілком з урахуванням отриманих світових рекомендацій [296–302]. Як й у інших розроблених моделях, до кінцевого результату включали лише найбільш достовірні показники, що визначали вірогідну асоціацію зі зміною шансу відповіді на імплантацію ЕКС (табл. 6.3, рис. 6.3).

Таблиця 6.3

Прогностична матриця взаємозалежності медикаментозного супроводу на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
ІАПФ	-1,750	0,539	0,001	0,174	0,060	0,500
БРА	-1,832	0,559	0,001	0,160	0,054	0,479
Антиаритмічні	1,932	0,702	0,006	6,903	1,745	27,314
Антикоагулянти	-1,434	0,423	0,001	0,238	0,104	0,546
Константа	1,538	0,608	0,011	4,654	—	—

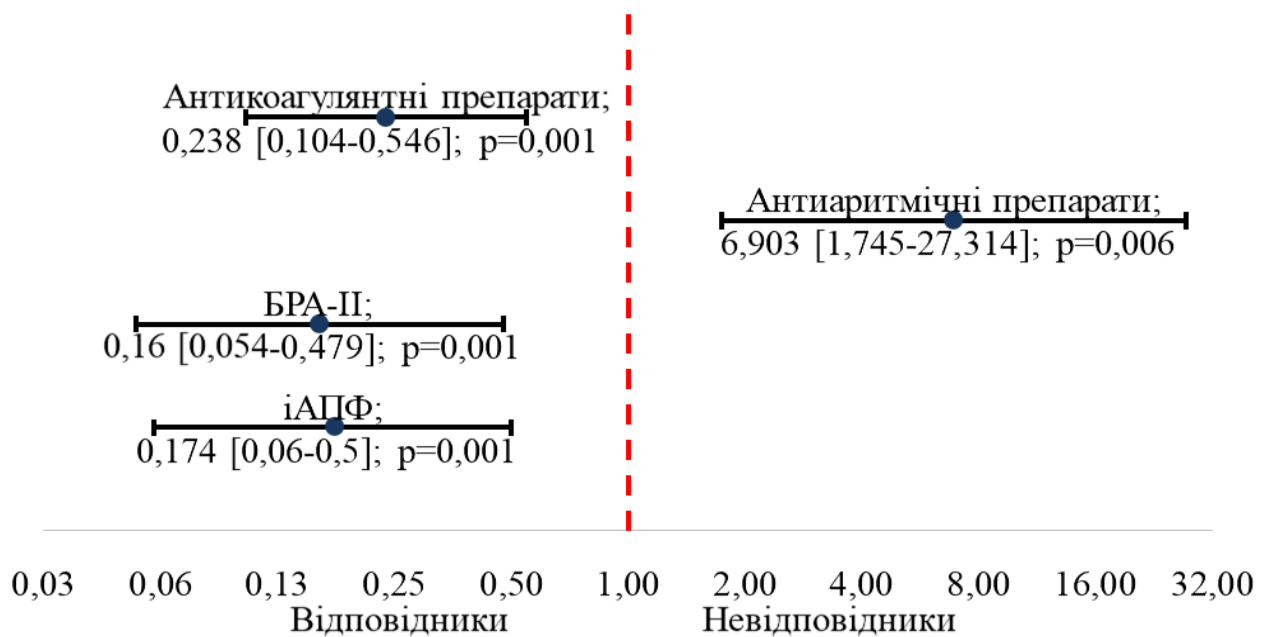


Рис. 6.3. Графічне зображення взаємозалежності медикаментозного супроводу обстежених пацієнтів на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених, ВШ [95,0 % ДІ].

Згідно даних, наданих в табл. 6.3., наявність в схемі лікування ІАПФ та БРА достовірно асоціювалася зі збільшенням шансів (на 82,6 % і 84,0 %) відповісти на імплантацію ЕКС: відповідно, ВШ = 0,174 [95,0 % ДІ 0,060–0,500]; $p = 0,001$ та ВШ = 0,160 [95,0 % ДІ 0,054–0,479]; $p = 0,001$ – рис. 6.3.

Неочікуваним став факт щодо можливого ненастання клінічного ефекту імплантації при прийомі препаратів групи антиаритміків: попередня терапія будь-яким антиаритмічним препаратом достовірно ($p = 0,006$) асоціювалася практично із 7-кратним збільшенням шансів відсутності відповіді на встановлення ЕКС: ВШ = 6,903 [95,0 % ДІ 1,745–27,314]. В той же час, антикоагулянтна терапія асоціювалася з 76,2 % збільшенням шансу відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,238 [95,0 % ДІ 0,104–0,546]; $p = 0,001$ – табл. 6.3, рис. 6.3.

Візуалізація даних, наведених у табл. 6.3, наочно показала суттєві розбіжності та обсяги впливу різних груп препаратів, призначення яких достовірно асоціювалося із розвитком відповіді на імплантацію ЕКС серед обстежених пацієнтів (рис. 6.3).

Чутливість третього прогностичного комплексу (табл. 6.3, рис. 6.3) склала 96,8 %, специфічність – 37,0 %. Висока чутливість даної моделі означає, що включений терапевтичний патерн є дуже характерним для пацієнтів, які відповіли на імплантацію ЕКС, але модель некоректно оцінює більшість пацієнтів-невідповідачів (специфічність 37,0 %).

Спроба нівелювати зазначену неточність третьої моделі була здійснена за допомогою четвертого комплексу, в який було включено не тільки сукупність фізикальних даних і показників ЕКГ, а також результати Ехо-КГ та особливості медикаментозної підтримки до проведення оперативного втручання – табл. 6.4, рис. 6.4.

Таблиця 6.4

Прогностична матриця взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик, результатів ЕКГ й Ехо-КГ та медикаментозної підтримки обстежених на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених

Показники	Бета	Стандартна помилка	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Зріст, см	-0,067	0,035	0,055	0,936	0,874	1,001
α -фронтальний	-0,016	0,009	0,077	0,984	0,966	1,002
α -горизонтальний	0,018	0,011	0,095	1,018	0,997	1,040
ФВ ЛШ, %	-0,272	0,072	< 0,001	0,762	0,662	0,878
КДО, см ³	-0,013	0,006	0,033	0,987	0,975	0,999
БРА	-2,000	0,881	0,023	0,135	0,024	0,761
Антиаритмічні	2,427	1,122	0,031	11,328	1,256	102,205
Статини	-1,523	0,902	0,091	0,218	0,037	1,277
Антикоагулянти	-3,862	1,058	< 0,001	0,021	0,003	0,167
Константа	28,123	8,016	< 0,001	—	—	—

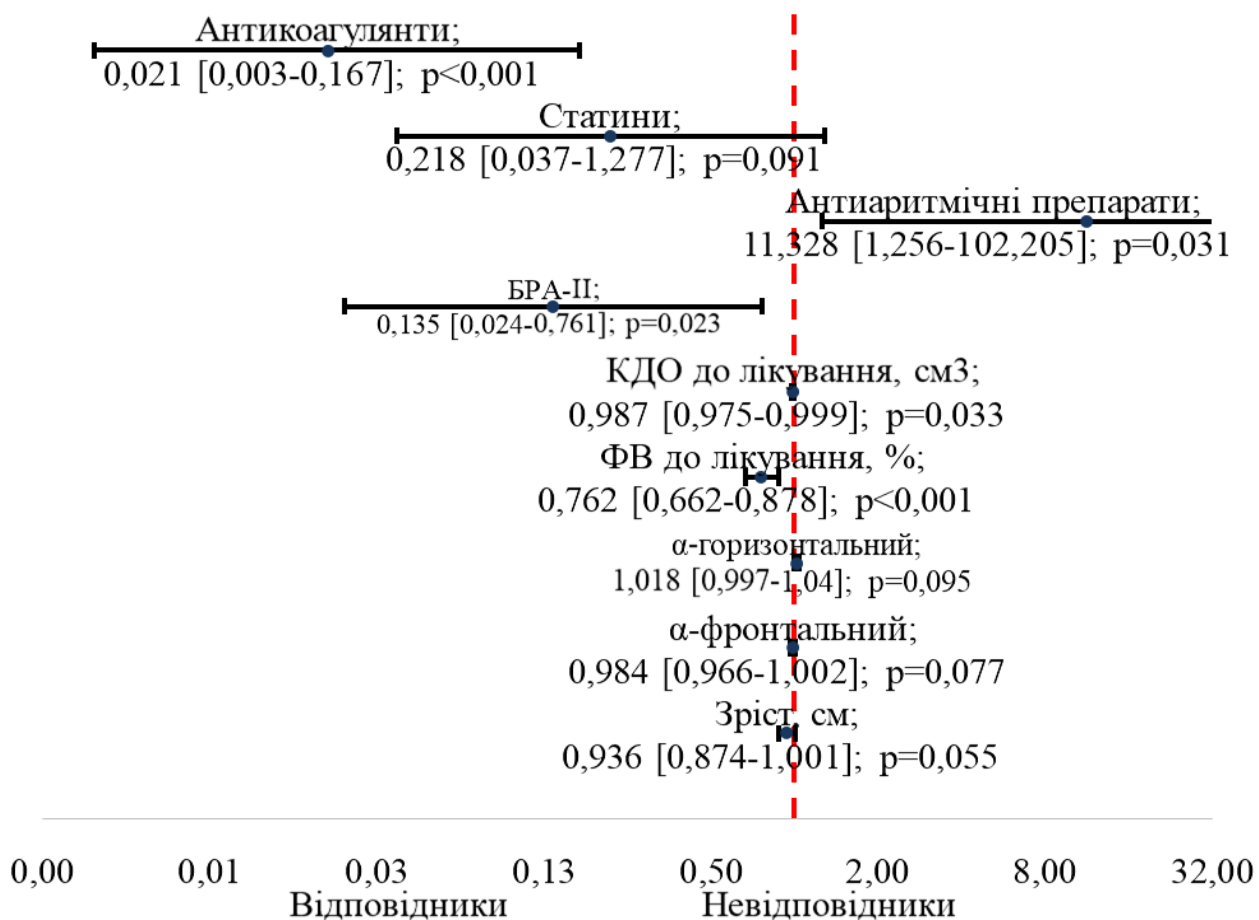


Рис. 6.4. Графічне зображення взаємозалежності гендерно-антропометричних та анамнестичних характеристик, результатів ЕКГ й Ехо-КГ та медикаментозної підтримки обстежених пацієнтів на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених, ВШ [95,0 % ДІ]

Як демонструє табл. 6.4, зріст обстежених пацієнтів асоціювався із зростанням шансу відповіді на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,936 [95,0 % ДІ 0,874–1,001]; $p = 0,055$; тобто, при збільшенні зросту на 1 см вірогідність позитивної відповіді на лікування підвищувалась на 3,7 %.

Цікавим є те, що напрямок електричної осі серця майже вірогідно впливає на ефективність оперативного втручання. Так, збільшення кута α у фронтальній площині асоційовано зі збільшенням шансів відповісти на встановлення ЕКС на 2,6 % (ВШ = 0,984 [95,0 % ДІ 0,966–1,002]; $p = 0,077$). При цьому, збільшення кута α в горизонтальній площині асоціювалося зі збільшенням шансу потрапити у когорту невідповідачів на імплантацію ЕКС в

1,018 разів (ВШ = 1,018 [95,0 % ДІ 0,997–1,040]; $p = 0,095$) – табл. 6.4.

При цьому, було зафіксовано вірогідний зв'язок між показниками ФВ ЛШ та відповіддю на лікування (ВШ = 0,762 [95,0 % ДІ 0,662–0,878]; $p < 0,001$); дану залежність можна трактувати наступним чином: зростання ФВ ЛШ на 1,0 % достовірно асоціюється зі збільшенням шансів відповісти на імплантацію ЕКС на 23,8 % (табл. 6.4). На вірогідність результативної імплантації ЕКС також достовірно ($p = 0,033$) впливав показник КДО (ВШ = 0,987 [95,0 % ДІ 0,975–0,999]): збільшення показника КДО до імплантації ЕКС на 1 см³ достовірно асоціювалося зі збільшенням шансу відповіді на лікування на 1,3 % - табл. 6.4, рис 6.4.

Застосування ж БРА достовірно асоціювалося із досягненням відповіді на імплантацію ЕКС (ВШ = 0,135 [95,0 % ДІ 0,024–0,761]; $p = 0,023$). Варто додати, що попереднє застосування антиаритмічних препаратів в 11,32 рази збільшувало шанси не відповісти на оперативне втручання (ВШ = 11,328 [95,0 % ДІ 1,256–102,205]; $p = 0,031$). Навпаки, проведення статинотерапії до госпіталізації впевнено дозволяло очікувати гарної відповіді (збільшення шансів на 78,2 %) від встановлення ЕКС (ВШ = 0,218 [95,0 % ДІ 0,037–1,277]; $p = 0,091$). Найбільший вплив на ефективність ЕКС чинила антикоагулянтна терапія: призначення антикоагулянту до оперативного втручання майже на 98,0 % збільшувало шанси відповісти на імплантацію ЕКС (ВШ = 0,021 [95,0 % ДІ 0,003–0,167]; $p < 0,001$ – табл. 6.4.

Оцінка комплексу даних (табл. 6.4, рис. 6.4) продемонструвала високу чутливість (89,8 %) та достатню специфічність (52,2 %) методу.

Слід вказати, що оскільки пацієнти із перебігом ХСН без ЦД 2-го типу не мали потреби у проведенні цукрознижуючої терапії, вплив пероральних антигіперглікемічних препаратів на вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС оцінювали лише серед пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу (табл. 6.5). Як свідчить табл. 6.5, достовірний вплив на вірогідність відповіді на лікування у пацієнтів із коморбідним перебігом ХСН та ЦД 2-го

типу чинила ФВ ЛШ у пацієнтів цієї групи. Варто додати, що СНпроміжФВ чи СНзбережФВ достовірно не впливала на збільшення шансу відповіді на імплантацію ЕКС порівняно із СНзнижФВ. Ці дані дозволяють припустити, що порівняно із пацієнтами зі СНзнижФВ, хворі на СНпроміжФВ, СНзбережФВ достовірно не мають більших шансів на досягнення таргетних значень КДО або відповіді на ЕКС. Але, вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС достовірно збільшувалася (на 70,2 %) при прийомі β -блокаторів (ВШ = 0,298 [95,0 % ДІ 0,093–0,953]; $p = 0,041$) та конкретного антигіперглікемічного препарату (на 82,2 %), а саме – дапагліфлозину (ВШ = 0,178 [95,0 % ДІ 0,044–0,719]; $p = 0,015$) – табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Прогностична матриця взаємозалежності усіх досліджених характеристик обстежених на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС серед пацієнтів основної групи

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
СНзнижФВ	—		0,001	Референсна група		
СНпроміжФВ	1,689	1,124	0,133	5,415	0,598	49,050
СНзбережФВ	-1,438	1,349	0,286	0,237	0,017	3,341
В-блокатори	-1,210	0,593	0,041	0,298	0,093	0,953
Антигіперглікемічні	-1,727	0,713	0,015	0,178	0,044	0,719
Константа	−0,039	1,268	0,975	0,962	—	—

В останній моделі (табл. 6.6) наведено результати біноміального регресійного аналізу, який оцінював вплив усіх досліджених показників в сукупності з метою отримання комбінації найбільш достовірних незалежних предикторів відповіді на імплантацію ЕКС. Таким чином, до фінального рівняння увійшли показники, що значно впливали на результативність

імплантування ЕКС: ПКС, варіабельність ФВ ЛШ, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів перед імплантацією ЕКС. Дані результати цілком підтвердили визначену в розділах 3–5 важливість цих предикторів в цілому в процесі перебігу ІХС із ЦД 2-го типу та зокрема в ефективності відповіді від імплантованого ЕКС.

Таблиця 6.6

Прогностична матриця взаємозалежності усіх досліджених характеристик обстежених на момент госпіталізації із відповіддю на імплантацію ЕКС для всіх обстежених

Показники	Бета	Стандартна помилка	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
ПКС	2,023	0,553	< 0,001	7,560	2,558	22,338
СНзнижФВ	—		< 0,001	<i>Референсна група</i>		
СНпроміжФВ	0,498	0,582	0,392	1,646	0,526	5,145
СНзбережФВ	-3,346	0,862	< 0,001	0,035	0,007	0,191
В-блокатори	-1,362	0,475	0,004	0,256	0,101	0,650
Антикоагулянти	-3,069	0,705	< 0,001	0,046	0,012	0,185
Константа	2,042	0,849	0,016	7,709	—	—

Наявність ПКС достовірно асоціювалася з відсутністю відповіді на імплантацію ЕКС (ВШ = 7,560 [95,0 % ДІ 2,558–22,338]; $p < 0,001$). ФК ХСН також чинив достовірний вплив. Варто зазначити, що СНпроміжФВ достовірно не впливала на шанс відповісти на імплантацію ЕКС порівняно зі СНзнижФВ (ВШ = 1,646 [0,526–5,145]; $p = 0,392$). При цьому, шанси пацієнтів зі СНзбережФВ відповісти на імплантацію ЕКС вірогідно перевищували аналогічний показник пацієнтів на СНзнижФВ на 65,0 % (ВШ = 0,035 [0,007–0,191]; $p < 0,001$) – табл. 6.6.

Поряд із цим, наявність β -блокаторів у складі комплексної медикаментозної терапії до оперативного втручання достовірно ($p = 0,004$) асоціювалася зі зростанням шансів відповісти на імплантацію ЕКС на 74,4 %

(ВШ = 0,256 [95,0 % ДІ 0,101–0,650]. Призначення антикоагулянтної ж терапії перед імплантацією ЕКС дозволяла збільшити шанси відповісти на оперативне втручання майже на 95,0 % (ВШ = 0,046 [95,0 % ДІ 0,012–0,185]; $p < 0,001$) – табл. 6.6.

Вирахувана якісність розробленої формули склала: чутливість – 96,18 %; специфічність – 47,83 %.

Виходячи із загального рівняння (1) можна розробити рівняння регресії з урахуванням коефіцієнтів, наданих у табл. 6.6 наступного вигляду:

$$P = \left[\exp \left((2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{ФВ знижена}] + 0,498 \times [\text{ФВ проміжна}] - 3,346 \times [\text{ФВ збережена}] - 1,362 \times [\beta - \text{блокатори}] - 3,059 \times [\text{Антикоагулянти}]) \right) / (1 + \left[\exp \left((2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{ФВ знижена}] + 0,498 \times [\text{ФВ проміжна}] - 3,346 \times [\text{ФВ збережена}] - 1,362 \times [\beta - \text{блокатори}] - 3,059 \times [\text{Антикоагулянти}]) \right) \right] \right) \quad (6.2), \text{ де}$$

ПКС – постінфарктний кардіосклероз;

ББ – β -блокатори;

АКГ – антикоагулянти.

6.2 Висновки до розділу 6

Таким чином, при проведенні критеріального математичного прогнозування відповіді на імплантацію ЕКС у хворих із ХСН, обтяженою ЦД 2-го типу було визначено:

1. Достовірним незалежним предиктором відсутності відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора серед обстежених пацієнтів є наявність постінфарктного кардіосклерозу, який в усіх побудованих моделях виявив суттєвий вплив на шуканий показник та збільшував шанси відсутності відповіді на лікування в 7–14 разів. Іншим предиктором нерезультативності оперативного втручання є жіноча стать: цей показник достовірно асоціювалася зі зниженням шансу відповісти на імплантацію

електрокардіостимулятора в 1,9–3,0 разів. Позитивну асоціацію між відповіддю на лікування зафіксовано з режимом роботи імплантованого електрокардіостимулятора, а саме – DDDR (відношення шансів = 0,468 [95,0 % довірчі інтервали 0,194–1,128], $p = 0,091$).

2. Серед клініко-анамнестичних показників предикторами відповіді на імплантацію визнані: тип атріовентрикулярної блокади (блокада Мобітц II: відношення шансів = 0,325 [95,0 % довірчі інтервали 0,117–0,905], $p = 0,031$). Відсутність відповіді на лікування достовірно асоціювалася із наявністю ішемічної стабільної стенокардії (відношення шансів = 4,511 [95,0 % довірчі інтервали 1,218–16,706], $p = 0,024$; та ішемічного кардіосклерозу (відношення шансів = 5,299 [95,0 % довірчі інтервали 1,096–25,629], $p = 0,038$). Серед електрокардіографічних даних діагностичний інтерес представляють фронтальний та горизонтальний кути α й кількісна та якісна характеристика фракції викиду лівого шлуночка та кінцево-діастолічний об'єм.

3. Результативність імплантації електростимулятора визначають особливості медикаментозного супроводу у передопераційний період: прийом β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, інгібіторів протонної помпи, блокаторів ренін-ангіотензивної системи та конкретного антигіперглікемічного засобу (дапагліфлозину), які асоційовані зі значною вірогідністю відповіді на встановлення кардіостимулятора та зменшення результативності імплантації електростимулятора при прийомі антиаритмічних засобів.

4. Розроблені математичні моделі характеризуються достатньо високим показником чутливості, але мають середні значення специфічності, що актуалізує можливість їх застосування у клінічній практиці та для проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[289, 292–295]

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Даний розділ включає короткий аналіз та обговорення результатів, отриманих у ході нашого дослідження, їх співставлення з існуючими результатами інших клінічних досліджень, що нещодавно опубліковані у відомих електронних базах даних.

Було визначено, що хворі на ХСН, які потребують імплантації ЕКС, мають різноманітну супутню патологію, серед яких домінує ЦД 2-го типу, АГ, ІХС, ожиріння. Подібні дані відзначили багато авторів. Так, в роботі М. Meduri et al. підкреслюється значна розповсюдженість ЦД, АГ, інсульту, хронічного обструктивного бронхіту, Р. Blažek et al. також підкреслюють наявність надлишкової маси тіла та переважання осіб із супутнім ожирінням (19,9 %), ІХС (35,5 %), вад серця (28,5 %) в когорті осіб, що потребують імплантації ЕКС. За М. Х. Xiang та спів. і Е. S. Crevelari та спів. ІХС, АГ, ЦД, ділатаційна кардіоміопатія, вади серця, інфаркт міокарда є типовими супутніми захворюваннями в когорті осіб, що потребують імплантації ЕКС.

Подібно отриманим нами даними щодо поширеності різноманітних порушень серцевого ритму, велика кількість досліджень підкреслює наявність ФП, синдрому слабості синусового вузла, АВ блокади.

Аналізуючи гендерно-вікову структуру ми відзначили переважання осіб старшої вікової групи; подібні дані наводять і світові дослідники (G. C. Leef), які навіть більш активно проводять імплантацію ЕКС хворим у віці 69,0–80,0 років. Було визначено, що переважання осіб конкретної статі серед хворих, що потребують імплантації ЕКС є непостійною величиною, яка різниться залежно від дослідження та регіону обстеження: деякі вчені підкреслюють значний відсоток чоловіків, інші – жінок.

Згідно існуючим літературним даним, зазвичай, середня ФВ ЛШ у доопераційному періоді складає 60,0 %, а кількість пацієнтів зі СНзнизФШ відносно невелика – 27,5 %. Подібні дані підкреслюють й інші дослідники. Наприклад, в роботі Е. Crevelari et al. середня ФВ ЛШ перед імплантацією складала 59,9 %. В нашому ж дослідженні вихідний рівень ФВ ЛШ був

декілька меншим (47,8 %), ніж в наведених роботах. Можливо, ця різниця пов'язана з більш тривалим анамнезом ХСН у наших хворих. Деякі вчені більш обережні у оцінці ефективності імплантації ЕКС та використовують трохи інший підхід в оцінці результативності встановлення ЕКС: відсутність зменшення ФВ ЛШ на 10,0 % вже трактується як успіх, що надає можливість отримати більш ефектні дані. Здатність вдалої імплантації ЕКС підвищувати ФВ ЛШ була продемонстрована і в декількох дослідженнях. Таким чином, отримані нами дані щодо здатності вдалої ЕКС сприяти відновленню ФВ ЛШ повністю відповідають існуючим літературним поглядам.

Згідно сучасним уявленням, ЕКС є безпечним та ефективним способом лікування СН неішемічного генезу. Серед багатьох переваг встановлення ЕКС відзначають зниження летальності та ризику раптової серцевої смерті. Ми не можемо навести подібні дані, але відсутність летальних випадків серед обстежених хворих протягом 12-міс. періоду спостереження може бути опосередкованим підтвердженням цього факту.

Відповідно поставленим меті та завданнями дисертаційного дослідження було проведено комплексне та динамічне обстеження 203 пацієнтів, яким було імплантовано постійний ЕКС, з них 102 пацієнта (основна група) з супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу (50 жінок і 52 чоловіка) та 101 пацієнт (контрольна група) з ХСН без супутнього ЦД 2-го типу (38 жінок та 63 чоловіки). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та мали обґрунтовані показання для імплантації постійного ЕКС/штучного водія ритму серця.

Верифікацію діагнозів проводили відповідно до чинних критеріїв. Діагноз ХСН підтверджувався після детального клініко-інструментального обстеження згідно діючим вітчизняним «Рекомендаціям щодо діагностики та лікування ХСН»; за необхідності, його верифікували в умовах відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» на

підставі зазначеного керівництва. Стадію СН, ФК за класифікацією NYHA визначали відповідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства 2016 р. та Асоціації кардіологів України 2016–2017 рр.

Діагноз ЦД 2-го типу підтверджувався детальним клініко-анамнестичним й інструментальним обстеженням пацієнта згідно рекомендаціям Американської діабетичної асоціації та Європейського кардіологічного товариства 2019 р. Сформовані групи були репрезентативні та співставні за гендерно-віковими характеристиками.

За результатами дослідження встановлено, що пацієнти обстежених груп були співставні за ІМТ ($\chi^2 = 1,674$; $p = 0,643$). Так, нормальна маса тіла в основній та контрольній групі визначалася у 37,3 % та 40,6 % обстежених пацієнтів; надмірна маса тіла – відповідно у 35,3 % та 39,6 %. Частота випадків ожиріння І-го ступеню склала відповідно 11,8 % та 8,9 %; ожиріння II-го ступеню – відповідно 15,7 % та 10,9 %; різниця між групами була недостовірною. ЧСС у пацієнтів основної групи була вірогідно ($p = 0,026$) меншою, порівняно із контролем: відповідно $45,7 \pm 10,9$ уд/хв. і $48,1 \pm 9,4$ уд/хв. Тривалість комплексу QT в осіб 1-ї групи вірогідно перевищувала зазначений показник у представників контрольної групи: відповідно $421,8 \pm 107,4$ мсек та $384,4 \pm 114,1$ мсек.

Пацієнти основної групи вірогідно частіше мали синдром Шорта порівняно з контролем (відповідно 6,9 % та 0,0 %); проте 87,3 % та 93,1 % пацієнтів в основній та контрольній групах відповідно не мали клінічних проявів синдрому слабкості синусового вузла. Як персистуючу, так і постійну форму ФП невірогідно частіше діагностували в пацієнтів контрольної групи. АВ блокада тип Мобітц II, майже з однаковою частотою виявлялася у пацієнтів обох груп, але повна поперечна блокада серця достовірно частіше розвивалась у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 7,496$; $p = 0,024$). Перебіг ХСН без ЦД 2-го типу частіше характеризувався розвитком передсердних екстрасистолій ($p < 0,001$), тоді, як наявність супутнього ЦД 2-го типу сприяла виникненню шлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$).

Було досліджено, що коморбідність ЦБ 2-го типу негативно

позначалася на таких показниках, як ММ ЛШ, КСР, КДР та КДО ЛШ: зазначені показники вірогідно перевищували аналогічні показники в контрольній групі.

Незважаючи на перелічені достовірні міжгрупові відмінності, середні значення ФВ ЛШ в основній групі майже повністю співпадали із зазначеним показником в контрольній. Незважаючи на те, що серед пацієнтів із поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу домінували пацієнти з СН та проміжною ФВ ЛШ (40,0–49,0 %) та збереженою ФВ ЛШ ($\geq 50,0$ %), а перебіг ХСН без ЦД 2-го типу характеризувався збереженою ФВ ЛШ, достовірна міжгрупова різниця за цим показником була відсутня ($\chi^2 = 3,843$; $p = 0,146$).

Аналіз асоціацій клініко-патогенетичних даних обстежених пацієнтів виявив, що ІМТ був незалежним предиктором виникнення ЦД 2-го типу та поєданого перебігу із ХСН (ВШ = 0,931 [95,0 % ДІ 0,879–0,987]; $p = 0,016$); повна АВ, порівняно із відсутністю порушень ритму та провідності, асоціювалася із більшою вірогідністю коморбідного перебігу ХСН та ЦД 2-го типу (ВШ = 0,272 [95,0 % ДІ 0,114–0,647]). Наявність АГ II-ї стадії достовірно ($p = 0,020$) підвищувала вірогідність коморбідного перебігу ХСН та ЦД 2-го типу майже на 70,0 % (ВШ = 0,320 [95,0 % ДІ 0,123–0,833]). Поєднаний перебіг зазначених патологій можна очікувати також у осіб з СНпроміжФВ порівняно зі зниженою ФВ (ВШ = 0,359 [95,0 % ДІ 0,132–0,977]), а також за умов високого САТ (ВШ = 0,968 [95,0 % ДІ 0,952–0,985]).

При цьому, збільшення ММ на 10 г зменшувало шанс наявності супутнього ЦД 2-го типу у пацієнтів із ХСН на 6,0 % (ВШ = 1,006 [95,0 % ДІ 1,000–1,012]; $p = 0,040$). Було також досліджено, що збільшення КСО на 1 см³ зменшувало шанси наявності поєданого перебігу ХСН та ЦД 2-го типу майже на 8,0 % (ВШ = 1,079 [95,0 % ДІ 1,021–1,140]; $p = 0,007$). З іншого боку, збільшення КДО на 1 см³ достовірно асоціювалося із збільшенням шансу наявності супутнього ЦД 2-го типу на 6,6 % (ВШ = 0,944 [95,0 % ДІ 0,914–0,976]; $p = 0,001$).

Аналіз відповіді на лікування показав, що у пацієнтів із СНпроміжФВ ризик відсутності відповіді майже у 7 разів перевищував такий в осіб із

СНзбережФВ (ВШ= 7,308 [95,0 % ДІ 0,861–65,052]), але, вірогідність мала лише рівень тенденції ($p = 0,068$). В той же час, наявність СНзбережФВ в осіб контрольної групи достовірно ($p < 0,001$) збільшувала вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС майже на 90,0 % (ВШ =0,094 [95,0 % ДІ 0,023–0,378]). При цьому, наявність у пацієнта СНпроміжФВ, порівняно зі СНзнижФВ достовірно не впливала на результативність оперативного лікування.

В осіб основної групи зафіксований вірогідний зв'язок між зростанням ІМТ та рівнем ФВ до та після імплантації ЕКС (відповідно, $Rho = 0,273$; $p = 0,006$ та $Rho = 0,272$; $p = 0,006$); КДО після ЕКС з КСО до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,954$; $p < 0,001$ та $Rho = 0,391$; $p = 0,003$). Закономірним був прямий зв'язок між КСО до та після операції ($Rho = 0,396$; $p = 0,002$). Імплантація ЕКС дозволяла вірогідно підвищити ФВ ЛШ ($Rho = 0,903$; $p < 0,001$). Констатований прямий кореляційний зв'язок між глікемією натщесерце та КДО до оперативного втручання ($Rho = 0,186$; $p = 0,062$), КСО після оперативного втручання ($Rho = 0,185$; $p = 0,063$).

Встановлено, що неефективність ЕКС в осіб основної групи вірогідно ($p < 0,001$) асоціюється зі зростанням рівню глікемії натщесерце (ВШ 1,048 [95,0 % ДІ 0,530–1,566], а збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно ($p < 0,001$) знижує результативність імплантації ЕКС у 2,22 рази (ВШ = 2,224 [95,0 % ДІ 1,423–3,478]). Встановлено, що відповідь на імплантацію ЕКС у осіб із супутнім ЦД 2-го типу залежить від ІМТ ($Rho = -0,381$; $p < 0,001$), прийому антигіперглікемічних препаратів ($Rho = -0,247$; $p = 0,012$), а також ФВ у відсотковому ($Rho = -0,352$; $p < 0,001$) та якісному вираженні ($Rho = -0,288$; $p = 0,003$).

На відміну від основної групи, ефективність імплантації ЕКС у пацієнтів контрольної групи не залежала від рівня глікемії натщесерце (ВШ = -0,030 [95,0 % ДІ -0,168–0,108]; $p = 0,669$) та HbA1c (ВШ = -0,007 [95,0 % ДІ -0,127–0,112]; $p = 0,904$). В контрольній групі зафіксований вірогідний зв'язок між відповіддю на імплантацію ЕКС та віком пацієнтів ($Rho = 0,339$; $p = 0,001$), ІМТ ($Rho = 0,500$; $p < 0,001$), ФВ у процентному відношенні ($Rho = -0,366$; $p < 0,001$) та якісному виразі ($Rho = -0,393$; $p < 0,001$). Отримані дані свідчать, що меншу ефективність імплантації ЕКС

слід очікувати у пацієнтів старечого віку, а також у осіб із супутнім ожирінням. Відповідь на встановлення ЕКС асоціюється з вищими кількісними значеннями ФВ ЛШ та більшим ступенем її збереження.

Фінальним етапом дисертаційного дослідження був розрахунок математичних моделей прогнозування відповіді на лікування, ґрунтуючись на даних, зібраних під час діагностично-лікувального процесу обстежених пацієнтів. Було визначено, що жіноча стать достовірно ($p = 0,011$) асоціювалася із відсутністю відповіді на імплантацію ЕКС: ВШ = 3,020 [95,0 % ДІ 1,290–7,066]. Майже на встановленому рівні достовірності визначився вплив режиму ЕКС, який визначив асоціацію режиму DDDR із розвитком відповіді на лікування: ВШ = 0,468 [95,0 % ДІ 0,194–1,128]; $p = 0,091$. Порівняно із відсутністю АВ блокади, пацієнти із АВ блокадою Мобітц II мали достовірно вищі шанси відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,325 [95,0 % ДІ 0,117–0,905]; $p = 0,031$.

Порівняно із пацієнтами без ІХС, наявність стабільної стенокардії достовірно збільшувала шанси не відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 4,511 [1,218–16,706]; $p = 0,024$. Подібний, але більш сильний вплив, чинила наявність ішемічного кардіосклерозу: ВШ = 5,299 [95,0 % ДІ 1,096–25,629]; $p = 0,038$. Дуже вагомий незалежний вплив на відсутність відповіді на ЕКС чинив ПІКС: ВШ = 11,285 [2,073–61,445]; $p = 0,005$, тоді, як наявність АГ та її стадії не мали такої здатності.

Наявність в схемі лікування ІАПФ та БРА достовірно асоціювалася зі збільшенням шансів відповісти на імплантацію ЕКС: відповідно, ВШ = 0,174 [95,0 % ДІ 0,060; 0,500]; $p = 0,001$ та ВШ = 0,160 [95,0 % ДІ 0,054–0,479]; $p = 0,001$. Було визначено суттєвий вплив препаратів групи антиаритміків на відповідь на лікування та достовірна ($p = 0,006$) асоціація із 7-кратним збільшенням шансів відсутності відповіді на встановлення ЕКС: ВШ = 6,903 [95,0 % ДІ 1,745–27,314]. Поряд із цим, антикоагулянтна терапія асоціювалася з майже 80,0 % збільшенням шансу відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,238 [95,0 % ДІ 0,104–0,546].

Збільшення кута α у фронтальній площині асоційовано зі збільшенням шансів відповісти на встановлення ЕКС на 2,6 % (ВШ = 0,984 [95,0 % ДІ 0,966–

1,002]; $p = 0,077$). При цьому, збільшення кута α в горизонтальній площині асоціювалося зі збільшенням шансу попасти у когорту невідповідачів на імплантацію ЕКС на 1,8 % (ВШ = 1,018 [95,0 % ДІ 0,997–1,040]; $p = 0,095$).

Достовірний вплив на вірогідність відповіді на лікування у пацієнтів із коморбідним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу чинила фракція викиду ЛШ у пацієнтів цієї групи. Варто додати, що проміжна чи збережена ФВ достовірно не впливала на збільшення шансу відповіді на імплантацію ЕКС порівняно зі зниженою ФВ. Вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС достовірно збільшувалася при прийомі β -блокаторів (ВШ = 0,298 [95,0 % ДІ 0,093–0,953]; $p = 0,041$) та конкретного антигіперглікемічного препарату, а саме – дапагліфлозину (ВШ = 0,178 [95,0 % ДІ 0,044–0,719]; $p = 0,015$).

При комплексному аналізі усіх досліджених показників було виділено найбільш достовірні незалежні предиктори. До фінального рівняння увійшли наступні показники: ПКС, варіабельність ФВ ЛШ, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів перед імплантацією ЕКС. Так, наявність ПКС достовірно асоціювалася з відсутністю відповіді на імплантацію ЕКС (ВШ = 7,560 [95,0 % ДІ 2,558–22,338]; $p < 0,001$). СНпроміжФВ достовірно не впливала на шанс відповісти на імплантацію ЕКС порівняно зі СНзнижФВ (ВШ = 1,646 [95 % ДІ 0,526–5,145]; $p = 0,392$). При цьому, шанси пацієнтів зі СНзбережФВ відповісти на імплантацію ЕКС перевищували аналогічний показник пацієнтів зі СНзнижФВ на 65,0 % (ВШ = 0,035 [95 % ДІ 0,007–0,191]; $p < 0,001$). Наявність β -блокаторів у складі комплексної медикаментозної терапії до оперативного втручання достовірно ($p = 0,004$) асоціювалася зі зростанням шансів відповісти на імплантацію ЕКС на 75,0 % (ВШ = 0,256 [95,0 % ДІ 0,101–0,650]). Призначення антикоагулянтної терапії перед імплантацією ЕКС дозволяла збільшити шанси відповісти на оперативне втручання майже на 95,0 % (ВШ = 0,046 [95,0 % ДІ 0,012–0,185]; $p < 0,001$).

Перевірка розробленої формули визначила наступні дані: чутливість складає 96,18 %, специфічність – 47,83 %; що дозволяє застосовувати її як додатковий інструмент прогнозування ефективності встановлення ЕКС у пацієнтів із ХСН та супутнім перебігом ЦД 2-го типу.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного комплексного клініко-теоретичного дослідження щодо визначення можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора вирішено актуальне наукове завдання медицини: проведено визначення та клінічне обґрунтування особливостей і прогностичних можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора, що враховує усі можливі міжнародні та вітчизняні рекомендації та наукові й практичні напрацювання.

1. При проведенні аналізу світового та вітчизняного досвіду за результатами досліджень, висвітлених у сучасній світовій та вітчизняній літературі встановлено високу актуальність та медико-соціальну і клінічну світову значимість проблематики лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю та діабетом 2-го типу.

2. Встановлені клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету. Констатовано, що обтяження хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом вірогідно провокує порушення серцевого ритму на тлі уповільненого скорочення міокарду (частота серцевих скорочень $45,7 \pm 10,9$ і $48,1 \pm 9,4$ уд/хв.; $p = 0,026$ і тривалість комплексу QT $421,8 \pm 107,4$ та $384,4 \pm 114,1$ мсек; $p = 0,029$ відповідно основна та контрольна група), зміну електричної осі серця (кут α в горизонтальній площині відповідно $47,00 [-137,00-181,00]$ і $25,00 [-137,00-130,00]$; $p = 0,044$). Визначено переважання серцевої недостатності II функціонального класу (відповідно $32,40\%$ та $26,70\%$), ішемічної хвороби серця ($85,30\%$ і $62,40\%$ відповідно) та її кардіосклеротичних проявів (відповідно $22,50\%$ і $6,90\%$; $p < 0,05$) і частоти постінфарктного кардіосклерозу (відповідно $16,70\%$ та $14,90\%$; $\chi^2 = 0,126$,

$p = 0,723$) при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом.

3. Вірогідно зафіксовано наявність незалежних предикторів виникнення цукрового діабету 2-го типу при хронічній серцевій недостатності: зростання індексу маси тіла (відношення шансів = 0,931 [95,0 % довірчі інтервали 0,879; 0,987]; $p = 0,016$), повної атріовентрикулярної блокади (відношення шансів = 0,272 [95,0 % довірчі інтервали 0,114; 0,647]), артеріальної гіпертензії 2-ї стадії (відношення шансів = 0,320 [95,0 % довірчі інтервали 0,123; 0,833]; $p = 0,020$), типу перебігу серцевої недостатності СНпроміжФВ (відношення шансів = 0,359 [95,0 % довірчі інтервали 0,132; 0,977]) та високого систолічного артеріального тиску (відношення шансів = 0,968 [95,0 % довірчі інтервали 0,952; 0,985]). Визначені вірогідні незалежні предиктори розвитку ішемічної хвороби серця без супутнього цукрового діабету: зростання маси міокарда (відношення шансів = 1,006 [95,0 % довірчі інтервали 1,000; 1,012]; $p = 0,040$) та збільшення кінцевого систолічного (відношення шансів = 1,079 [95,0 % довірчі інтервали 1,021; 1,140]; $p = 0,007$) і діастолічного (відношення шансів = 0,944 [95,0 % довірчі інтервали 0,914; 0,976]; $p = 0,001$) об'ємів.

4. Вірогідно констатовано клінічну ефективність імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу і моноперебігом хронічної серцевої недостатності. Проспективно зафіксоване вірогідне покращення результатів фракції викиду лівого шлуночка хворих у відповідь на імплантацію постійного електрокардіостимулятора порівняно із доімплантаційним рівнем при супутньому цукровому діабеті (відповідно $54,12 \pm 14,88$ % та $49,24 \pm 9,39$ %; $p < 0,001$ – при нормальній масі тіла й $56,58 \pm 8,96$ % і $49,17 \pm 8,86$ %; $p < 0,001$ – при ожирінні) та при моноперебігу хронічної серцевої недостатності ($48,79 \pm 6,56$ % і $56,94 \pm 7,83$ %; $p < 0,001$ – нормальна маса тіла й $50,75 \pm 5,72$ % та $58,83 \pm 7,14$ %; $p < 0,001$ – надмірна).

Визначені прогностичні предиктори можливостей відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу (тип серцевої недостатності СНпроміжФВ – збільшення ризиків відсутності відповіді у 7 разів: відношення шансів = 7,308 [95,0 % довірчі інтервали 0,861; 65,052]; $p = 0,068$) і з моноперебігом хронічної серцевої недостатності (тип серцевої недостатності СНзбережФВ – збільшення вірогідності відповіді на 90,0 %: відношення шансів = 0,094 [95,0 % довірчі інтервали 0,023; 0,378]; $p < 0,001$).

5. Проведеним кореляційним аналізом доведено негативний вплив на серцеву гемодинаміку високого ступеня атріовентрикулярної блокади (достовірний прямий зв'язок середньої сили між високим ступенем атріовентрикулярної блокади та збільшенням градації функціонального класу стабільної стенокардії – $Rho = 0,397$; $p < 0,001$) та збільшення індексу маси тіла (достовірний прямий зв'язок середньої сили між індексом маси тіла та збільшенням градації функціонального класу стабільної стенокардії – $Rho = 0,331$; $p = 0,001$ й частоти постінфарктного кардіосклерозу – $Rho = 0,292$; $p = 0,003$). Визначено вірогідний кореляційний вплив збільшення індексу маси тіла на рівні фракції викиду лівого шлуночка як до електрокардіостимуляції ($Rho = 0,273$; $p = 0,006$) так і після ($Rho = 0,272$; $p = 0,006$). Констатовано достовірний вплив електрокардіостимуляції на збільшення показників кінцевого систолічного ($Rho = 0,396$; $p = 0,002$) та діастолічного ($Rho = 0,990$; $p < 0,001$) об'ємів й рівнів фракції викиду лівого шлуночка ($Rho = 0,903$; $p < 0,001$). Зафіксовано вірогідні можливості впливу індексу маси тіла, відсоткового показника фракції викиду лівого шлуночка та застосування антигіперглікемічної терапії на ефективність відповіді імпланту електрокардіостимулятора (зменшення відповіді імпланту при збільшенні маси тіла – $Rho = -0,381$; $p < 0,001$; збільшенні фракції викиду – $Rho = -0,352$; $p < 0,001$ та застосуванні антигіперглікемічної терапії – $Rho = -0,247$; $p = 0,012$), що вірогідно підтверджувалося асоціаціями відсутності відповіді на стимуляцію зі зростанням рівню глікемії натщесерце (відношення

шансів = 1,048 [95,0 % довірчі інтервали 0,530–1,566]; $p < 0,001$).

6. На основі кореляційно-регресійного аналізу проведено визначення предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора, проведено їх прогностичну оцінку із розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у хворих із хронічної серцевої недостатністю на тлі цукрового діабету. Констатовано, що в якості вірогідних предикторів постають: постінфарктний кардіосклероз, варіабельність фракції викиду лівого шлуночка, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів перед імплантацією електрокардіостимулятора. З'ясовано, що наявність постінфарктного кардіосклерозу достовірно асоціювалася з відсутністю відповіді на імплантацію (відношення шансів = 7,560 [95,0 % довірчі інтервали 2,558; 22,338]; $p < 0,001$); СНпроміжФВ достовірно не впливала на шанс відповісти на імплантацію порівняно зі СНзнижФВ (відношення шансів = 1,646 [95,0 % довірчі інтервали 0,526; 5,145]; $p = 0,392$); а шанси пацієнтів зі СНзбережФВ відповісти на імплантацію електрокардіостимулятора перевищували аналогічний показник хворих на СНзнижФВ на 65,0 % (відношення шансів = 0,035 [95,0 % довірчі інтервали 0,007; 0,191]; $p < 0,001$). Вірогідно визначено, що наявність β -блокаторів у складі комплексної медикаментозної терапії до оперативного втручання достовірно ($p = 0,004$) асоціювалося зі зростанням шансів відповісти на імплантацію на 75,0 % (відношення шансів = 0,256 [95,0 % довірчі інтервали 0,101; 0,650], а призначення антикоагулянтної терапії перед імплантацією дозволяла збільшити шанси відповісти на оперативне втручання майже на 95,0 % (відношення шансів = 0,046 [95,0 % ДІ 0,012; 0,185]; $p < 0,001$). В результаті вираховано рівняння регресії згідно визначених коефіцієнтів із визначенням чутливості (96,18 %) та специфічності (47,83 %) розробленої формули:

$$P = \frac{\exp(2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнижФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}])}{1 + \exp(2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнижФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}])}$$

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначені в результаті наукового дослідження особливості медико-епідеміологічних, анамнестичних, клініко-інструментальних та інших характеристик хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу та розроблені математичні моделі і формула прогнозування ефективності відповіді на встановлення електростимулятора у таких хворих дають можливість запропонувати для впровадження в практичну діяльність системи охорони здоров'я та систему підготовки й удосконалення медичних спеціалістів можливості оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу.

Закладам середньої та вищої освіти Міністерства охорони здоров'я України:

Включити до програми підготовки майбутніх спеціалістів медичного профілю із систематичним практичним підвищенням своєї кваліфікації діючих медичних спеціалістів відповідного профілю первинної, вторинної та третинної ланки питання можливостей прогнозування ефективності відповіді на встановлення електростимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу в процесі реалізації індивідуальної медико-реабілітаційної програми.

Департаментам охорони здоров'я обласних державних адміністрацій:

Забезпечити впровадження розроблених математичних моделей і формули прогнозування ефективності відповіді на встановлення електростимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу в підпорядковані заклади охорони здоров'я.

Забезпечити поширення необхідної інформації серед медичної спільноти терапевтичного, кардіологічного, ендокринологічного, хірургічного, організаторсько-управлінського та іншого профілю із залученням усіх можливих закладів, установ та спеціалістів.

Головним лікарям закладів, що надають медичну допомогу населенню:

Забезпечити впровадження розроблених математичних моделей і формули прогнозування в підпорядковані заклади охорони здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников Н. Б., Перепеч Е. И., Тарловская А. И., Чесникова А. О., Шевченко Г. П., Арутюнов Ю. Н., Беленков А. С., Галявич А. Г., Гиляревский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017. № 18 (1). С. 3–40.
2. Mele D., Luisi G. A., Malagu M., Laterza A., Ferrari R., Bertini M. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter? *Echocardiography*. 2018. Vol. 35, Suppl. 5. P. 707–715. doi: 10.1111/echo.13902.
3. Serri K., Lafitte S., Amyot R., Sauve C., Roudaut R. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony. *Can. J. Cardiol.* 2007. Vol. 23, Suppl. 4. P. 303–310. doi: 10.1016/s0828-282x(07)70760-2.
4. Felker G. M., Mann D. L. Heart Failure: a companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia : Elsevier, 2016. 745 p.
5. Pop-Busui R., Evans G. W., Gerstein H. C., Fonseca V., Fleg J. L., Hoogwerf B. J., Genuth S., Grimm R. H., Corson M. A., Prineas R. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33 (7). P. 1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.
6. Corotto F., D'Ascenzo F., Giordana F., Salizzoni S., Tamburino C., Tarantini G., Presbitero P., Barbanti M., Gasparetto V., Mennuni M., Napodano M., Rossi M. L., La Torre M., Ferraro G., Omedè P., Scacciatella P., Marra W. G., Colaci C., Biondi-Zoccai G., Moretti C., D'Amico M., Rinaldi M., Gaita F., Marra S. Impact of Diabetes Mellitus on Early and Midterm Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from a Multicenter Registry). *Am J. Cardiol.* 2014. Vol. 113 (3). P. 529–534. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.025.
7. Preiss D., Zetterstrand S., McMurray J. J. V., Ostergren J., Michelson E. L., Granger C. B., Yusuf S., Swedberg K., Pfeffer M. A., Gerstein H. C.,

Sattar N. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 915–920.

8. Goyal A., Norton C. R., Thomas T. N., Davis R. L., Butler J., Ashok V., Zhao L., Vaccarino V., Wilson P. W. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail*. 2010. Vol. 3. P. 698–705. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.938175.

9. Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., Brown J. B. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24 (9). P. 1614–1619. doi: 10.2337/diacare.24.9.1614.

10. MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M., Petrie J. R., Fisher M., McKelvie R., Aguilar D., Krum H., McMurray J. J. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008. Vol. 29 (10). P. 1224–1240. doi: 10.1093/eurheartj/ehn156.

11. Joubert M., Hardouin J., Legallois D., Blanchart K., Elie N., Nowoczyn M., Croisille P., Coulbault L., Bor-Angelier C., Allouche S., Manrique A. Effects of glycaemic variability on cardiac remodelling after reperfused myocardial infarction: Evaluation of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats using cardiac magnetic resonance imaging. *Diabetes Metab*. 2016. Vol. 42 (5). P. 342–350. doi: 10.1016/j.diabet.2016.02.002.

12. Nasir S., Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J. Cardiol*. 2012. Vol. 110 (9). P. 50B–57B. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.031.

13. Стронгин Л. Г., Починка И. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2005. № 2. С. 33–36.

14. Grassi G., Dell'Oro R., Quarti-Trevano F., Scopelliti F., Seravalle G., Paleari F., Gamba P. L., Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005. Vol. 48 (7). P. 1359–1365. doi: 10.1007/s00125-005-1798-z.

15. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., Das S. R., de Ferranti S., Després J. P., Fullerton H. J., Howard V. J., Huffman M. D., Isasi C. R., Jiménez M. C., Judd S. E., Kissela B. M., Lichtman J. H.,

Lisabeth L. D., Liu S., Mackey R. H., Magid D. J., McGuire D. K., Mohler E. R. 3rd., Moy C. S., Muntner P., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D. K., Reeves M. J., Rodriguez C. J., Rosamond W., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan T. N., Virani S. S., Woo D., Yeh R. W., Turner M. B. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016. Vol. 133 (4). P. 447–454. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.

16. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E. Jr, Drazner M. H., Fonarow G. C., Geraci S. A., Horwich T., Januzzi J. L., Johnson M. R., Kasper E. K., Levy W. C., Masoudi F. A., McBride P. E., McMurray J. J., Mitchell J. E., Peterson P. N., Riegel B., Sam F., Stevenson L. W., Tang W. H., Tsai E. J., Wilkoff B. L. 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. Vol. 62 (16). P. e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

17. Павлыш Е. Ф., Хирманов В. Н., Павлыш А. В. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы. *Мед. совет*. 2019. № 6. С. 14–19.

18. Heidenreich P. A., Albert N. M., Allen L. A., Bluemke D. A., Butler J., Fonarow G. C., Ikonomidis J. S., Khavjou O., Konstam M. A., Maddox T. M., Nichol G., Pham M., Piña I. L., Trogdon J. G. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail*. 2013. Vol. 6 (3). P. 606–619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.

19. Riet van E. E., Hoes A. W., Wagenaar K. P., Limburg A., Landman M. A., Rutten F. H. 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. Vol. 18 (3). P. 242–252. doi: 10.1002/ejhf.483.

20. Ambrosy A. P., Fonarow G. C., Butler J., Chioncel O., Greene S. J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C. S. P., Sato N., Shah A. N., Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 63 (12). P. 1123–1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.

21. 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. Vol. 203. P. 279–281. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.172.

22. January C. T., Wann L. S., Calkins H., Chen L. Y., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. Jr, Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Furie K. L., Heidenreich P. A., Murray K. T., Shea J. B., Tracy C. M., Yancy C. W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm.* 2019. Vol. 140, Suppl. 2. P. e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.

23. Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Денисова А. Г., Морозова О. И. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2015. Т. 61, № 2. С. 21–27. doi: 10.14341/probl201561221-27.

24. 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. Vol. 37 (6). P. 1677–1682. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01195-0.

25. Shah K. S., Xu H., Matsouaka R. A., Bhatt D. L., Heidenreich P. A., Hernandez A. F., Devore A. D., Yancy C. W., Fonarow G. C. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 70 (20). P. 2476–2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.

26. Leening M. J., Siregar S., Vaartjes I., Bots M. L., Versteegh M. I., van Geuns R. J., Koolen J. J., Deckers J. W. Heart disease in the Netherlands: a quantitative update. *Neth Heart J.* 2014. Vol. 22 (1). P. 3–10. doi: 10.1007/s12471-013-0504-x.

27. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A. D., Denaxas S., White I. R., Caulfield M. J., Deanfield J. E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 1899–1911.

doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.

28. Lindman B. R., Dávila-Román V. G., Mann D. L., McNulty S., Semigran M. J., Lewis G. D., de las Fuentes L., Joseph S. M., Vader J., Hernandez A. F., Redfield M. M. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: A RELAX trial ancillary study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. P. 541–549. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.030.

29. Lip S., Jeemon P., McCallum L., Dominiczak A. F., McInnes G. T., Padmanabhan S. Contrasting mortality risks among subgroups of treated hypertensive patients developing new-onset diabetes. *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37. P. 968–974. doi: 10.1093/eurheartj/ehv557.

30. González A., Ravassa S., López B., Moreno M. U., Beaumont J., San José G., Querejeta R., Bayés-Genís A., Díez J. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension.* 2018. Vol. 72 (3). P. 549–558. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125.

31. Mentz R. J., Kelly J. P., von Lueder T. G., Voors A. A., Lam C. S., Cowie M. R., Kjeldsen K., Jankowska E. A., Atar D., Butler J., Fiuzat M., Zannad F., Pitt B., O'Connor C. M. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J. Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64 (21). P. 2281–2293. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.

32. Dalgaard F., Ruwald M. H., Lindhardt T. B., Gislason G. H., Torp-Pedersen C., Pallisgaard J. L. Patients with atrial fibrillation and permanent pacemaker: Temporal changes in patient characteristics and pharmacotherapy. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, Suppl. 3. P. e0195175. doi: 10.1371/journal.pone.0195175.

33. Ziaeeian B., Fonarow G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat. Rev Cardiol.* 2016. Vol. 13 (6). P. 368–378. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.

34. Steele J. M., Urbina E. M., Mazur W. M., Khoury P. R., Nagueh S. F., Tretter J. T., Alsaied T. Left atrial strain and diastolic function abnormalities in obese and type 2 diabetic adolescents and young adults. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020. Vol. 19 (1). P. 163. doi: 10.1186/s12933-020-01139-9.

35. Chen Q., Gan Y., Li Z. Y. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients: A novel 2D strain analysis based on cardiac magnetic resonance imaging. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2016. Vol. 19 (12). P. 1330–1338. doi: 10.1080/10255842.2016.1139093.

36. Konstam M. A. Ventricular remodelling: an equal-opportunity prognosticator. *Eur. J. Heart. Fail.* 2020. Vol. 22, Suppl. 12. P. 2269–2271. doi: 10.1002/ejhf.1991.
37. Li X. M., Jiang L., Guo Y. K., Ren Y., Han P. L., Peng L. Q., Shi R., Yan W. F., Yang Z. G. The additive effects of type 2 diabetes mellitus on left ventricular deformation and myocardial perfusion in essential hypertension: A 3.0 T cardiac magnetic resonance study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020. Vol. 19 (1). P. 161. doi: 10.1186/s12933-020-01138-w.
38. Liu X., Yang Z. G., Gao Y., Xie L. J., Jiang L., Hu B. Y., Diao K. Y., Shi K., Xu H. Y., Shen M. T., Ren Y., Guo Y. K. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: A contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17 (1). P. 139. doi: 10.1186/s12933-018-0782-0.
39. Storz C., Hetterich H., Lorbeer R., Heber S. D., Schafnitzel A., Patscheider H., Auweter S., Zitzelsberger T., Rathmann W., Nikolaou K., Reiser M., Schlett C. L., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Peters A., Schulz-Menger J., Bamberg F. Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018. Vol. 19 (6). P. 701–708. doi: 10.1093/ehjci/jex190.
40. Climie R. E., Sloten van T. T., Bruno R. M., Taddei S., Empana J. P., Stehouwer C. D. A., Sharman J. E., Boutouyrie P., Laurent S. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 2019. Vol. 73 (6). P. 1138–1149. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
41. Sørensen M. H., Bojer A. S., Broadbent D. A., Plein S., Madsen P. L., Gæde P. Cardiac perfusion, structure, and function in type 2 diabetes mellitus with and without diabetic complications. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2020. Vol. 21 (8). P. 887–895. doi: 10.1093/ehjci/jez266.
42. Rospleszcz S., Schafnitzel A., Koenig W., Lorbeer R., Auweter S., Huth C., Rathmann W., Heier M., Linkohr B., Meisinger C., Hetterich H., Bamberg F., Peters A. Association of glycemic status and segmental left

ventricular wall thickness in subjects without prior cardiovascular disease: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018. Vol. 18 (1). P. 162. doi: 10.1186/s12872-018-0900-7.

43. Ozasa N., Furukawa Y., Morimoto T., Tadamura E., Kita T., Kimura T. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes. *Hypertension Res.* 2008. Vol. 31 (3). P. 425–432. doi: 10.1291/hypres.31.425.

44. Chamberlain J. J., Herman W. H., Leal S., Rhinehart A. S., Shubrook J. H., Skolnik N., Kalyani R. R. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166 (8). P. 572–578. doi: 10.7326/M16-2937.

45. Fontes J. D., Lyass A., Massaro J. M., Rienstra M., Dallmeier D., Schnabel R. B., Wang T. J., Vasan R. S., Lubitz S. A., Magnani J. W., Levy D., Ellinor P. T., Fox C. S., Benjamin E. J. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109 (1). P. 87–90. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.008.

46. Park Y., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D. J. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circ. J.* 2016. Vol. 80 (4). P. 791–801. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0208.

47. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., Zeeuw de D., Fulcher G., Erond N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D. R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377 (7). P. 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

48. Chang C. H., Chang Y. C., Lin J. W., Chen S. T., Chuang L. M., Lai M. S. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J. of Clin. Endocrinology and Metabolism.* 2015. Vol. 100, Iss. 3. P. 1121–1129. doi: 10.1210/jc.2014-2443.

49. Bhatt D. L., Steg P. G., Miller M., Brinton E. A., Jacobson T. A., Ketchum S. B., Doyle R. T. Jr, Juliano R. A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J. C., Ballantyne C. M. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380 (1). P. 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.

50. Wiviott S. D., Raz I., Bonaca M. P., Mosenzon O., Kato E. T., Cahn A., Silverman M. G., Zelniker T. A., Kuder J. F., Murphy S. A., Bhatt D. L., Leiter L. A., McGuire D. K., Wilding J. P. H., Ruff C. T., Gause-Nilsson I. A. M., Fredriksson M., Johansson P. A., Langkilde A. M., Sabatine M. S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380 (4). P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

51. Rivas Rios J. R., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D. J. Diabetes and antiplatelet therapy: from bench to bedside. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018. Vol. 8 (5). P. 594–609. doi: 10.21037/cdt.2018.05.09.

52. Gheorghiade M., Böhm M., Greene S. J., Fonarow G. C., Lewis E. F., Zannad F., Solomon S. D., Baschiera F., Botha J., Hua T. A., Gimpelewicz C. R., Jaumont X., Lesogor A., Maggioni A. P. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA.* 2013. Vol. 309 (11). P. 1125–1135. doi: 10.1001/jama.2013.1954.

53. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P., Tougaard R. S., Nielsen R., Hänselmann A., Nilsson B, Møller J. E, Hjort J., Rasmussen J., Boesgaard T. W., Schou M., Videbaek L., Gustafsson I., Flyvbjerg A., Wiggers H., Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) — a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (1). P. 69–77. doi: 10.1002/ejhf.657.

54. Seferovic J. P., Claggett B., Seidelmann S. B., Seely E. W., Packer M., Zile M. R., Rouleau J. L., Swedberg K., Lefkowitz M., Shi V. C., Desai A. S., McMurray J. J. V., Solomon S. D. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5 (5). P. 333–340. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

55. Holman R. R., Coleman R. L., Chan J. C. N., Chiasson J. L., Feng H., Ge J., Gerstein H. C., Gray R., Huo Y., Lang Z., McMurray J. J., Rydén L., Schröder S., Sun Y., Theodorakis M. J., Tendera M., Tucker L., Tuomilehto J., Wei Y., Yang W., Wang D., Hu D., Pan C. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired

glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5, Iss. 11. P. 877–886. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.

56. Lee S. J., Jeong S. J., Lee Y. C., Lee Y. H., Lee J. E., Kim C. H., Min K. W., Cha B. Y. Effects of high-dose α -lipoic acid on heart rate variability of type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy in Korea. *Diabetes Metab. J.* 2017. Vol. 41 (4). P. 275–283. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.275.

57. McMurray J. J. V., Ponikowski P., Bolli G. B., Lukashevich V., Kozlovski P., Kothny W., Lewsey J. D., Krum H. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2018. Vol. 6 (1). C. 8–17. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.004.

58. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O. E., Woerle H. J., Broedl U. C., Inzucchi S. E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (22). P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

59. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Hantel S., Salsali A., Johansen O. E., Woerle H. J., Broedl U. C., Inzucchi S. E. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, Iss. 19. P. 1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.

60. Hippisley-Cox Ju., Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all-cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ.* 2016. Vol. 354. P. 3477. doi: 10.1136/bmj.i3477.

61. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J. F., Nauck M. A., Nissen S. E., Pocock S., Poulter N. R., Ravn L. S., Steinberg W. M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R. M., Buse J. B. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. P. Marso et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375 (4). P. 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

62. Pfeffer M. A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H. C., Køber L. V., Lawson F. C., Ping L., Wei X., Lewis E. F., Maggioni A. P., McMurray J. J., Probstfield J. L., Riddle M. C., Solomon S. D., Tardif J. C. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *Engl. J.*

Med. 2015. Vol. 373 (23). P. 2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.

63. Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W., Buse J. B., Engel S. S., Garg J., Josse R., Kaufman K. D., Koglin J., Korn S., Lachin J. M., McGuire D. K., Pencina M. J., Standl E., Stein P. P., Suryawanshi S., Werf van de F., Peterson E. D., Holman R. R. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (3). P. 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

64. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E., Cushman M., Das S. R., Deo R., Ferranti de S. D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C. R., Jiménez M. C., Jordan L. C., Judd S. E., Lackland D., Lichtman J. H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C. T., Mackey R. H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Palaniappan L., Pandey D. K., Thiagarajan R. R., Reeves M. J., Ritchey M., Rodriguez C. J., Roth G. A., Rosamond W. D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C. W., Turner M. B., Virani S. S., Voeks J. H., Willey J. Z., Wilkins J. T., Wu J. H., Alger H. M., Wong S. S., Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017. Vol. 135 (10). P. e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.

65. Elder D. H., Singh J. S., Levin D., Donnelly L. A., Choy A. M., George J., Struthers A. D., Doney A. S., Lang C. C. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2016. Vol. 18 (1). P. 94–102. doi: 10.1002/ehf.455.

66. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet.* 2016. Vol. 387 (10027). P. 1513–1530. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.

67. Aljohar A., Alhabib K. F., Kashour T., Hersi A., Al Habeeb W., Ullah A., Elasfar A., Almasood A., Ghabashi A., Mimish L., Alghamdi S., Abuosa A., Malik A., Hussein G. A., Al-Murayeh M., AlFaleh H. The prognostic impact of hyperglycemia on clinical outcomes of acute heart failure: Insights from the heart function assessment registry trial in Saudi Arabia. *J. of the Saudi Heart Association.* 2018. Vol. 30, Iss. 4. P. 319–327. doi: 10.1016/j.jsha.2018.06.001.

68. Méndez-Bailón M., Muñoz-Rivas N., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V., Miguel-Yanes de J. M., Villalba N. L., Miguel Díez de J., Lopez-de-

Andrés A. Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *Internal medicine*. 2017. Vol. 42. P. 67–73. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.008.

69. Zannad F., Cannon C. P., Cushman W. C., Bakris G. L., Menon V., Perez A. T., Fleck P. R., Mehta C. R., Kupfer S., Wilson C., Lam H., White W. B. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, doubleblind trial. *Lancet*. 2015. Vol. 385 (9982). P. 2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.

70. Gu J., Fan Y. Q., Zhang J. F., Wang C. Q. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol. J. Cardiol*. 2017. Vol. 18 (6). P. 410–416. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.

71. Dauriz M., Targher G., Laroche C., Temporelli P. L., Ferrari R., Anker S., Coats A., Filippatos G., Crespo-Leiro M., Mebazaa A., Piepoli M. F., Maggioni A. P., Tavazzi L. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40 (5). P. 671–678. doi: 10.2337/dc16-2016.

72. Jin J., Wang W., Zhu L., Gu T., Niu Q., Li P., Bi Y., Zhu D. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is an Independent Risk Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Biomed. Res. Int*. 2017. doi: 10.1155/2017/3270617.

73. McGuire D. K., Marx N. Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia : Elsevier, 2015. 383 p.

74. Dobbin S., Fisher M., McKay G. Management of atrial fibrillation in diabetes. *Pract. Diabetes*. 2018. Vol. 35. P. 27–31. doi: 10.1002/pdi.2155.

75. Sciacqua A., Miceli S., Greco L., Arturi F., Naccarato P., Mazzaferro D., Tassone E. J., Turano L., Martino F., Sesti G., Perticone F. One-hour postload plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34 (10). P. 2291–2296. doi: 10.2337/dc11-0879.

76. Yokota S., Tanaka H., Mochizuki Y., Soga F., Yamashita K., Tanaka Y., Shono A., Suzuki M., Sumimoto K., Mukai J., Suto M., Takada H., Matsumoto K., Hirota Y., Ogawa W., Hirata K. I. Association of glycemic variability with left

ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Vol. 18 (1). P. 166. doi: 10.1186/s12933-019-0971-5.

77. Wang Y., Negishi T., Negishi K., Marwick T. H. 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.

78. Sandesara P. B., O'Neal W. T., Kelli H. M., Samman-Tahhan A., Hammad M., Quyyumi A. A., Sperling L. S. The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41 (1). P. 150–155. doi: 10.2337/dc17-0755.

79. Галстян Г. Р., Гиляров М. Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии. *Сахарный диабет.* 2016. № 19 (3). С. 229–236.

80. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Фрутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Драпкина О. М., Депляков Д. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Мареев Ю. В., Моисеев В. С., Недошивин А. О., Перепеч Н. Б., Ситникова М. Ю., Скибитский В. В., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шляхто Е. М. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): клин. рек. *Сердечная недостаточность.* 2017. № 18 (1). С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.

81. Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия.* 2016. № 4 (22). С. 330–348.

82. Мамедов М. Н., Богдаренко И. З., Мареев Ю. В., Канорский С. Г., Халимов Ю. Ш., Агафонов П. В. Новое положение по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов. *Международ. журн. сердца и сосудистых заболеваний.* 2018. Т. 6, № 20. С. 43–50.

83. Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 7. С. 85–94. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10156.

84. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Косивцова М. А., Лопушкова Ю. Е., Винникова А. А., Лемперт Б. А., Заовдчикова Е. Н. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Волгоград. науч.-мед. журн.* 2015. № 1. С. 35–39.

85. Попов К. А., Токмакова А. Ю., Бондаренко И. З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20 (3). С. 185–193.

86. Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Стручкова Ю. В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2013. № 9. С. 47–51.

87. Фомин И. В., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н., Артемьева Е. Г., Маленкова В. Ю., Порошина Е. А., Смирнова Е. А., Тарловская Е. И., Щербинина Е. В., Якушин С. С. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА–ХСН, госпитальный этап). *Журн. Сердечная недостаточность.* 2012. Т. 3, № 1. С. 3–8.

88. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиол. журн.* 2016. № 8. С. 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

89. Юрьева М. Ю., Дворяшина И. В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. *Кардиология.* 2017. Т. 57, № 45. С. 38–46. doi: 10.18087/cardio.2403.

90. 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. Vol. 100 (2). P. 281–287. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.024.

91. Luo M., Guan X., Luczak E. D., Lang D., Kutschke W., Gao Z., Yang J., Glynn P., Sossalla S., Swaminathan P. D., Weiss R. M., Yang B., Rokita A. G., Maier L. S., Efimov I. R., Hund T. J., Anderson M. E. Diabetes increases mortality

after myocardial infarction by oxidizing CaMKII. *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123 (3). P. 1262–1274. doi: 10.1172/JCI65268.

92. Bank I. E. M., Gijssberts C. M., Teng T. K., Benson L., Sim D., Yeo P. S. D., Ong H. Y., Jaufeerally F., Leong G. K. T., Ling L. H., Richards A. M., Kleijn de D. P. V., Dahlström U., Lund L. H., Lam C. S. P. Prevalence and clinical significance of diabetes in Asian versus white patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2017. Vol. 5 (1). P. 14–24. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.015.

93. Monnerat G., Alarcón M. L., Vasconcellos L. R., Hochman-Mendez C., Brasil G., Bassani R. A., Casis O., Malan D., Travassos L. H., Sepúlveda M., Burgos J. I., Vila-Petroff M., Dutra F. F., Bozza M. T., Paiva C. N., Carvalho A. B., Bonomo A., Fleischmann B. K., Carvalho de A. C. C., Medei E. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 13344. doi: 10.1038/ncomms13344.

94. Sun Y., Wang Q., Fang Y., Wu C., Lu G., Chen Z. Activation of the Nkx2.5–Calr–p53 signaling pathway by hyperglycemia induces cardiac remodeling and dysfunction in adult zebrafish. *Disease Models & Mechanisms.* 2017. Vol. 10 (10). P. 1217–1227. doi: 10.1242/dmm.026781.

95. Аблина К. Н., Какорин С. В., Мкртумян А. М. Хроническая сердечная недостаточность при диабетической автономной кардионейропатии. *Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Пирогова.* 2015. № 3 (10). С. 71–73.

96. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Смирнова О. М., Старостика Е. Е., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Р., Бешлиева Д. Д., Бондаренко О. Н., Волеводз Н. Н., Григорян О. Р., Есаян Р. М., Ибрагимова Л. И., Калашников В. Ю., Липатов Д. В., Шестакова Е. А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20 (1S). С. 1–112. doi: 10.14341/DM20171S8.

97. Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Ботова С. Н., Разумовский А. В., Баранова А. А., Дворникова М. И., Юркова К. Н., Беленков Ю. Н. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2017. Т. 57 (9). С. 14–19. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10027

98. Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Ефремовцева М. А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12 (2). С. 138–146.
99. Skali H., Shah A., Gupta D. K., Cheng S., Claggett B., Liu J., Bello N., Aguilar D., Vardeny O., Matsushita K., Selvin E., Solomon S. 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. Vol. 8 (3). P. 448–454. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001990.
100. Demant M. N., Gislason G. H., 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. Vol. 57 (8). P. 1595–1600. doi: 10.1007/s00125-014-3259-z.
101. Zareini B., Rørth R., Holt A., Mogensen U. M., Selmer C., Gislason G., Schou M., Køber L., Torp-Pedersen C., Lamberts M., Kristensen S. L. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019. Vol. 18 (1). P. 79. doi: 10.1186/s12933-019-0883-4.
102. Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J. Cardiol*. 1974. Vol. 34. P. 29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
103. Dei Cas A., Fonarow G. C., Gheorghiade M., Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2015. Vol. 40 (1). P. 7–43. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
104. Lund L. H., Donal E., Oger E., Hage C., Persson H., Haugen-Löfman I., Ennezat P. V., Sportouch-Dukhan C., Drouet E., Daubert J. C., Linde C. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J. Heart Fail*. 2014. Vol. 16 (9). P. 992–1001. doi: 10.1002/ejhf.137.
105. Boonman-de Winter L. J., Rutten F. H., Cramer M. J., Landman M. J., Liem A. H., Rutten G. E., Hoes A. W. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55 (8). P. 2154–2162. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0.

106. Bertoni A. G., Hundley W. G., Massing M. W., Bonds D. E., Burke G. L., Goff D. C.Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27 (3). P. 699–703. doi: 10.2337/diacare.27.3.699.
107. Wang Y., Negishi T., Negishi K., Marwick T. H. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015. Vol. 108 (1). P. 55–66. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.011.
108. Lawson C. A., Jones P. W., Teece L., Dunbar S. B., Seferovic P. M., Khunti K., Mamas M., Kadam U. T. 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. Vol. 6 (1). P. 18–26. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.020.
109. Kushnir Yu. S., Kuryata O. V., Dobrohorska H. O. Cardiovascular diseases and comorbidity in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction depending on age. *Сімейна медицина*. 2017. Vol. 5 (73). P. 66–69.
110. Sokoreli I., Pauws S. C., Steyerberg E. W., Vries de G. J., Riistama J. M., Tesanovic A., Kazmi S., Pellicori P., Cleland J. G., Clark A. L. 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. Vol. 20 (4). P. 689–696. doi: 10.1002/ejhf.1112.
111. Cunha F. M., Pereira J., Ribeiro A., Amorim M., Silva S., Araújo J. P., Leite-Moreira A., Bettencourt P., Lourenço P. Age affects the prognostic impact of diabetes in chronic heart failure. *Acta Diabetol*. 2018. Vol. 55 (3). P. 271–278. doi: 10.1007/s00592-017-1092-9.
112. Belle van T. L., Coppieters K. T., Herrath von M. G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol. Rev*. 2011. Vol. 91 (1). P. 79–118. doi: 10.1152/physrev.00003.2010.
113. Kahn S. E., Cooper M. E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014. Vol. 383. P. 1068–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
114. IDF Diabetes atlas. 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>

(date of the view 12.03.2021).

115. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Українська База Медико-Статистичної Інформації. URL: http://medstat.gov.ua/file/HFAUA_2017.rar (дата останнього перегляду 02.01.2021).

116. Forbes J. M., Cooper M. E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. P. 137–188. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.

117. Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A., Wilton S. B., Gillis A. M. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 135. doi: 10.3389/fphys.2019.00135.

118. Dudley S. C. Jr., Hoch N. E., McCann L. A., Honeycutt C., Diamandopoulos L., Fukai T., Harrison D. G., Dikalov S. I., Langberg J. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation.* 2005. Vol. 112 (9). P. 1266–1273. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538108.

119. Homan E. A., Reyes M. V., Hickey K. T., Morrow J. P. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 9. P. 1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847

120. Roberts-Thomson K. C., Lau D. H., Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011. Vol. 8. P. 311–321. doi: 10.1038/nrcardio.2011.15.

121. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. P. 2335–2345. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.

122. Nattel S., Guasch E., Savelieva I., Cosio F. G., Valverde I., Halperin J. L., Conroy J. M., Al-Khatib S. M., Hess P. L., Kirchhof P., De Bono J., Lip G. Y., Banerjee A., Ruskin J., Blencoe D., Camm A. J. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (22). P. 1448–1456. doi: 10.1093/eurheartj/ehu028.

123. Grisanti L. A. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1669. doi: 10.3389/fphys.2018.01669.

124. Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1998. Vol. 106. P. 389–396. doi: 10.1016/0002-8703(83)90208-9.
125. Aune D., Feng T., Schlesinger S., Janszky I., Norat T., Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Diabetes Complicat.* 2018. Vol. 32. P. 501–511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
126. Echouffo-Tcheugui J. B., Shrader P., Thomas L., Gersh B. J., Kowey P. R., Mahaffey K. W., Singer D. E., Hylek E. M., Go A. S., Peterson E. D., Piccini J. P., Fonarow G. C. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, Suppl. 11. P. 1325–1335. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.755.
127. Dahlqvist S., Rosengren A., Gudbjörnsdottir S., Pivodic A., Wedel H., Kosiborod M., Svensson A. M., Lind M. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5 (10). P. 799–807. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30262-0.
128. Pallisgaard J. L., Schjerner A. M., Lindhardt T. B., Procida K., Hansen M. L., Torp-Pedersen C., Gislason G. H. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23. P. 621–627. doi: 10.1177/2047487315599892.
129. Psaty B. M., Manolio T. A., Kuller L. H., Kronmal R. A., Cushman M., Fried L. P., White R., Furberg C. D., Rautaharju P. M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997. Vol. 96 (7). P. 2455–2461. doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2455.
130. Wilhelmsen L., Rosengren A., Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J. Intern. Med.* 2001. Vol. 250. P. 382–389. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00902.x.
131. Huxley R. R., Filion K. B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 56–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
132. O’Neal W. T., Judd S. E., Limdi N. A., McIntyre W. F., Kleindorfer D. O., Cushman M., Howard V. J., Howard G., Soliman E. Z.

Differential Impact of Risk Factors in Blacks and Whites in the Development of Atrial Fibrillation: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke, (REGARDS) Study. *J. Racial Ethn. Health Disparit.* 2017. Vol. 4 (4). P. 718–724. doi: 10.1007/s40615-016-0275-3.

133. Rodriguez F., Stefanick M. L., Greenland P., Soliman E. Z., Manson J. E., Parikh N., Martin L. W., Larson J. C., Hlatky M., Nassir R., Cené C. W., Rodriguez B. L., Albert C., Perez M. V. Racial and ethnic differences in atrial fibrillation risk factors and predictors in women: Findings from the Women's Health Initiative. *Am. Heart J.* 2016. Vol. 176. P. 70–77. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.004.

134. Movahed M. R., Hashemzadeh M., Jamal M. M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 105. P. 315–318. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.050.

135. Baek Y. S., Yang P. S., Kim T. H., Uhm J. S., Park J., Pak H. N., Lee M. H., Joung B. Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6 (6). P. e004705. doi: 10.1161/JAHA.116.004705.

136. Grundvold I., Bodegard J., Nilsson P. M., Svennblad B., Johansson G., Östgren C. J., Sundström J. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. P. 5. doi: 10.1186/s12933-014-0170-3.

137. Chekakie M. O., Welles C. C., Metoyer R., Ibrahim A., Shapira A. R., Cytron J., Santucci P., Wilber D. J., Akar J. G. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56 (10). P. 784–788. doi: 10.1016/j.jacc.2010. 03.071.

138. Cardoso C. R., Salles G. F., Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a longterm follow-up prospective study. *J. Diabetes Complicat.* 2003. Vol. 17. P. 169–178. doi: 10.1016/S1056-8727(02)00206-4.

139. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P. D., Zieve F. J., Marks J., Davis S. N., Hayward R., Warren S. R., Goldman S., McCarren M., Vitek M. E., Henderson W. G., Huang G. D. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009.

Vol. 360. P. 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.

140. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C. E., Pan C., Poulter N, Rodgers A., Williams B., Bompoint S., Galan de B. E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (24). P. 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.

141. McMurray J. J., Holman R. R., Haffner S. M., Bethel M. A., Holzhauer B., Hua T. A., Belenkov Y., Boolell M., Buse J. B., Buckley B. M., Chacra A. R., Chiang F. T., Charbonnel B., Chow C. C., Davies M. J., Deedwania P., Diem P., Einhorn D., Fonseca V., Fulcher G. R., Gaciong Z., Gaztambide S., Giles T., Horton E., Ilkova H., Jenssen T., Kahn S. E., Krum H., Laakso M., Leiter L. A., Levitt N. S., Mareev V., Martinez F., Masson C., Mazzone T., Meaney E., Nesto R., Pan C., Prager R., Raptis S. A., Rutten G. E., Sandstroem H., Schaper F., Scheen A., Schmitz O., Sinay I., Soska V., Stender S., Tamás G., Tognoni G., Tuomilehto J., Villamil A. S., Vozár J., Califf R. M. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362 (16). P. 1477–1490. doi: 10.1056/NEJMoa1001121.

142. Abe I., Teshima Y., Kondo H., Kaku H., Kira S., Ikebe Y., Saito S., Fukui A., Shinohara T., Yufu K., Nakagawa M., Hijiya N., Moriyama M., Shimada T., Miyamoto S., Takahashi N. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018. Vol. 15 (11). P. 1717–1727. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.025.

143. Song J., Yang R., Yang J., Zhou L. Mitochondrial Dysfunction-Associated Arrhythmogenic Substrates in Diabetes Mellitus. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1670. doi: 10.3389/fphys.2018.01670.

144. Tadica M., Cesare C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2015. Vol. 108. P. 269–276. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.009.

145. Dublin S., Glazer N. L., Smith N. L., Psaty B. M., Lumley T., Wiggins K. L., Page R. L., Heckbert S. R. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J. Gen. Intern. Med.* 2010. Vol. 25 (8). P. 853–858.

doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.

146. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P., Goff D. C. Jr., Bigger J. T., Buse J. B., Cushman W. C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R. H. Jr., Probstfield J. L., Simons-Morton D. G., Friedewald W. T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (24). P. 2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.

147. Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C., Tsachris D., Morgan T., Basile J., Bigger T., Cushman W., Goff D., Soliman E. Z., Thomas A., Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 114 (8). P. 1217–1222. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045.

148. Saito S., Teshima Y., Fukui A., Kondo H., Nishio S., Nakagawa M., Saikawa T., Takahashi N. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc. Res.* 2014. Vol. 104 (1). P. 5–14. doi: 10.1093/cvr/cvu176.

149. Celebi S., Celebi O. O., Aydogdu S., Diker E. A peculiar medical cardioversion of atrial fibrillation with glucose infusion—a rare cause of atrial fibrillation: hypoglycemia. *Am. J. Emerg. Med.* 2011. Vol. 29. P. 134.e1–134.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2010.02.012.

150. Ko S. H., Park Y. M., Yun J. S., Cha S. A., Choi E. K., Han K., Han E., Lee Y. H., Ahn Y. B. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study. *J. Diabetes Complications.* 2018. Vol. 32 (2), Suppl. 2. P. 157–163. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009.

151. Chow E., Bernjak A., Walkinshaw E., Lubina-Solomon A., Freeman J., Macdonald I. A., Sheridan P. J., Heller S. R. Cardiac autonomic regulation and repolarization during acute experimental hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2017. Vol. 66 (5). P. 1322–1333. doi: 10.2337/db16-1310.

152. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H. C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanas F., Probstfield J., Fodor G., Holman R. R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.

153. Stahn A., Pistrosch F., Ganz X., Teige M., Koehler C., Bornstein S.,

Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemias and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 516–520. doi: 10.2337/dc13-0600.

154. Hsieh Y. C., Liao Y. C., Li C. H., Lin J. C., Weng C. J., Lin C. C., Lo C. P., Huang K. C., Huang J. L., Lin C. H., Wang J. S., Wu T. J., Sheu W. H. Hypoglycaemic episodes increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac arrest in patients with type 2 diabetes — A nationwide cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. Vol. 36 (2) P. e3226. doi: 10.1002/dmrr.3226.

155. Fitzpatrick C., Chatterjee S., Seidu S., Bodicoat D. H., Ng G. A., Davies M. J., Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20, Suppl. 9. P. 2169–2178. doi: 10.1111/dom.13348.

156. Agarwal S. K., Norby F. L., Whitsel E. A., Soliman E. Z., Chen L. Y., Loehr L. R., Fuster V., Heiss G. Coresh J., Alonso A. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: results from 20 years follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. P. 291–299. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.059.

157. Oberhauser V., Schwertfeger E., Rutz T., Beyersdorf F., Rump L. C. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1638–1643. doi: 10.1161/01.CIR.103.12.1638.

158. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26 (5). P. 1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.

159. Singh J. P., Larson M. G., O'Donnell C. J., Wilson P. F., Tsuji H., Lloyd-Jones D. M., Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86 (3). P. 309–312. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00920-6.

160. Cheng Y. J., Lauer M. S., Earnest C. P., Church T. S., Kampert J. B., Gibbons L. W., Blair S. N. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26 (7). P. 2052–2057. doi: 10.2337/diacare.26.7.2052.

161. Wheeler S. G., Ahroni J. H., Boyko E. J. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002. Vol. 58. P. 131–138. doi: 10.1016/S0168-8227(02)00128-6.
162. Panzer C., Lauer M. S., Brieke A., Blackstone E., Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes.* 2002. Vol. 51 (3). P. 803–807. doi: 10.2337/diabetes.51.3.803.
163. Negishi K., Seicean S., Negishi T., Yingchoncharoen T., Aljaroudi W., Marwick T. H. Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111 (5). P. 748–753. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.028.
164. Valensi P., Sachs R. N., Harfouche B., Lormeau B., Paries J., Cosson E., Paycha F., Leutenegger M., Attali J. R. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24 (2). P. 339–343. doi: 10.2337/diacare.24.2.339.
165. Bissinger A., Grycewicz T., Grabowicz W., Lubinski A. The effect of diabetic autonomic neuropathy on P-wave duration, dispersion and atrial fibrillation. *Arch. Med. Sci.* 2011. Vol. 7 (5). P. 806–812. doi: 10.5114/aoms.2011.25555.
166. Otake H., Suzuki H., Honda T., Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int. Heart J.* 2009. Vol. 50 (5). P. 627–641. doi: 10.1536/ihj.50.627.
167. Švíglerová J., Mudra J., Tonar Z., Slavíková J., Kuncová J. Alteration of the cardiac sympathetic innervation is modulated by duration of diabetes in female rats. *Exp. Diabetes Res.* 2011. Vol. 2011. ID 835932. doi: 10.1155/2011/835932.
168. Tadic M., Cuspidi C. The influence of type 2 diabetes on left atrial remodeling. *Clin. Cardiol.* 2015. Vol. 38. P. 48–55. doi: 10.1002/clc.22334.
169. Kawaguchi M., Techigawara M., Ishihata T., Asakura T., Saito F., Maehara K., Maruyama Y. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels.* 1997. Vol. 12 (6). P. 267–274. doi: 10.1007/BF02766802.

170. Shimizu M., Umeda K., Sugihara N., Yoshio H., Ino H., Takeda R., Okada Y., Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *J. Clin. Pathol.* 1993. Vol. 46 (1). P. 32–36. doi: 10.1136/jcp.46.1.32.
171. Aromolaran A. S., Boutjdir M. Cardiac ion channel regulation in obesity and the metabolic syndrome: relevance to long qt syndrome and atrial fibrillation. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 431. doi: 10.3389/fphys.2017.00431.
172. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A., Sagara K., Takamura M., Takata S., Kaneko S., Aizawa T., Fu L. T. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006. Vol. 17 (8). P. 890–894. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00528.x.
173. Levelt E., Pavlides M., Banerjee R., Mahmood M., Kelly C., Sellwood J., Ariga R., Thomas S., Francis J., Rodgers C., Clarke W., Sabharwal N., Antoniadis C., Schneider J., Robson M., Clarke K., Karamitsos T., Rider O., Neubauer S. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68 (1). P. 53–63. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.597.
174. Ramasamy R., Yan S. F., Schmidt A. M. Receptor for AGE, (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011. Vol. 1243. P. 88–102. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x.
175. Chen J., Li Q., Dong R., Gao H., Peng H., Wu Y. The effect of the Ras homolog gene family, (Rho), member A/Rho associated coiled-coil forming protein kinase pathway in atrial fibrosis of type 2 diabetes in rats. *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8 (3). P. 836–840. doi: 10.3892/etm.2014.1843.
176. Lacombe V. A., Viatchenko-Karpinski S., Terentyev D., Sridhar A., Emani S., Bonagura J. D., Feldman D. S., Györke S., Carnes C. A. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 293 (5). P. 1787–1797. doi: 10.1152/ajpregu.00059.2007.
177. Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P. L., Rautaharju P., Kronmal R. A., Tracy R. P., Wagoner van D. R., Psaty B. M., Lauer M. S., Chung M. K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003. Vol. 108 (24). P. 3006–3010. doi: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
178. Cauci S., Di Santolo M., Ryckman K. K., Williams S. M., Banfi G. Variable number of tandemrepeat polymorphisms of the interleukin-1 receptor

antagonist gene IL-1RN: a novel association with the athlete status. *BMC Med. Genet.* 2010. Vol. 11. P. 29. doi: 10.1186/1471-2350-11-29.

179. Gungor B., Ekmekci A., Arman A., Ozcan K. S., Ucer E., Alper A. T., Calik N., Yilmaz H., Tezel T., Coker A., Bolca O. Assessment of interleukin-1 gene cluster polymorphisms in lone atrial fibrillation: new insight into the role of inflammation in atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2013. Vol. 36 (10). P. 1220–1227. doi: 10.1111/pace.12182.

180. Calle M. C., Fernandez M. L. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. P. 183–191. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.006.

181. Wellen K. E., Hotamisligil G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1111–1119. doi: 10.1172/JCI25102.

182. Bell D. S. H., Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21, Suppl. 2. P. 210–217. doi: 10.1111/dom.13512.

183. Lengyel C., Virág L., Bíró T., Jost N., Magyar J., Biliczki P., Kocsis E., Skoumal R., Nánási P. P., Tóth M., Kecskeméti V., Papp J. G., Varró A. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 73 (3). P. 512–520. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.11.010.

184. Noyes A. M., Dua K., Devadoss R., Chhabra L. Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease. *World J. Diabetes.* 2014. Vol. 5 (6). P. 868–876. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.868.

185. Rosito G. A., Massaro J. M., Hoffmann U., Ruberg F. L., Mahabadi A. A., Vasan R. S., O'Donnell C. J., Fox C. S. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a communitybased sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008. Vol. 117 (5). P. 605–613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.

186. Wong C. X., Abed H. S., Molaee P., Nelson A. J., Brooks A. G., Sharma G., Leong D. P., Lau D. H., Middeldorp M. E., Roberts-Thomson K. C., Wittert G. A., Abhayaratna W. P., Worthley S. G., Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57 (17). P. 1745–1751. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.045.

187. Friedman D. J., Wang N., Meigs J. B., Hoffmann U., Massaro J. M., Fox C. S., Magnani J. W. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the

Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3 (2). P. e000477. doi: 10.1161/JAHA.113.000477.

188. Haemers P., Hamdi H., Guedj K., Suffee N., Farahmand P., Popovic N., Claus P., LePrince P., Nicoletti A., Jalife J., Wolke C., Lendeckel U., Jaïs P., Willems R., Hatem S. N. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (1). P. 53–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehv625.

189. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G., Shipp N. J., Manavis J., Wood J. P., Finnie J. W., Samuel C. S., Royce S. G., Twomey D. J., Thanigaimani S., Kalman J. M., Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66 (1). P. 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.

190. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F., Amour J., Leprince P., Dutour A., Clément K., Hatem S. N. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36 (13). P. 795–805. doi: 10.1093/eurheartj/ehv099.

191. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J. D., Diehl J. T., Arafat H., Sarov-Blat L., O'Brien S., Keiper E. A., Johnson A. G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003. Vol. 108 (20). P. 2460–2466. doi: 10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5.

192. Chan Y. H., Chang G. J., Lai Y. J., Chen W. J., Chang S. H., Hung L. M., Kuo C. T., Yeh Y. H. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Vol. 18. P. 125. doi: 10.1186/s12933-019-0928-8.

193. Ramirez A. H., Schildcrout J. S., Blakemore D. L., Masys D. R., Pulley J. M., Basford M. A., Roden D. M., Denny J. C. Modulators of normal electrocardiographic intervals identified in a large electronic medical record. *Heart Rhythm.* 2011. Vol. 8 (2). P. 271–277. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.034.

194. Veglio M., Bruno G., Borra M., Macchia G., Barger G., D'Errico N., Pagano G. F., Cavallo-Perin P. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart

disease: a population-based cohort. *J. Intern. Med.* 2002. Vol. 251 (4). P. 317–324. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00955.x.

195. Huang H., Amin V., Gurin M., Wan E., Thorp E., Homma S., Morrow J. P. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. Vol. 59. P. 151–158. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.007.

196. Lancefield T. F., Patel S. K., Freeman M., Velkoska E., Wai B., Srivastava P. M., Horrigan M., Farouque O., Burrell L. M. The Receptor for Advanced Glycation End Products, (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (9). ID e0161715. doi: 10.1371/journal.pone.0161715.

197. Howarth F. C., Jacobson M., Shafiullah M., Adeghate E. Long-term effects of type 2 diabetes mellitus on heart rhythm in the Goto-Kakizaki rat. *Exp. Physiol.* 2008. Vol. 93 (3). P. 362–369. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040055.

198. Hoose van L., Sawers Y., Loganathan R., Vacek J. L., Stehno-Bittel L., Novikova L., Al-Jarrah M., Smirnova I. V. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the Zucker Diabetic Fatty, (ZDF) rat. *Cardiovasc. Diabetol.* 2010. Vol. 9. P. 56. doi: 10.1186/1475-2840-9-56.

199. Xu Z., Patel K. P., Lou M. F., Rozanski G. J. Up-regulation of K (+) channels in diabetic rat ventricular myocytes by insulin and glutathione. *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 53 (1). P. 80–88. doi: 10.1016/S0008-6363(01)00446-1.

200. Shimoni Y., Firek L., Severson D., Giles W. Short-term diabetes alters K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Circ. Res.* 1994. Vol. 74 (4). P. 620–628. doi: 10.1161/01.RES.74.4.620.

201. O'Rourke B., Ramza B. M., Marban E. Oscillations of membrane current and excitability driven by metabolic oscillations in heart cells. *Science*. 1994. Vol. 265 (5174). P. 962–966. doi: 10.1126/science.8052856.

202. Weiss J. N., Lamp S. T. Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K⁺ channels in isolated guinea pig cardiac myocytes. *Science*. 1987. Vol. 238 (4823). P. 67–69. doi: 10.1126/science.2443972.

203. Meo M., Meste O., Signore S., Sorrentino A., Cannata A., Zhou Y., Matsuda A., Luciani M., Kannappan R., Goichberg P., Leri A., Anversa P., Rota M. Reduction in K_v current enhances the temporal dispersion of the action potential in

diabetic myocytes: insights from a novel repolarization algorithm. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5 (2). ID e003078. doi: 10.1161/JAHA.115.003078.

204. Christensen T. F., Baekgaard M., Dideriksen J. L., Steimle K. L., Mogensen M. L., Kildegaard J., Struijk J. J., Hejlesen O. K. A physiological model of the effect of hypoglycemia on plasma potassium. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. Vol. 3 (4). P. 887–894. doi: 10.1177/193229680900300436.

205. Liu C., Fu H., Li J., Yang W., Cheng L., Liu T., Li G. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012. Vol. 12 (7). P. 543–550. doi: 10.5152/akd.2012.188.

206. Olsen K. B., Axelsen L. N., Braunstein T. H., Sørensen C. M., Andersen C. B., Ploug T., Holstein-Rathlou N. H., Nielsen M. S. Myocardial impulse propagation is impaired in right ventricular tissue of Zucker diabetic fatty, (ZDF) rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. Vol. 12. P. 19. doi: 10.1186/1475-2840-12-19.

207. Barth A. S., Tomaselli G. F. Cardiac metabolism and arrhythmias. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009. Vol. 2 (3). P. 327–335. doi: 10.1161/CIRCEP.108.817320.

208. Hu Z., Kant R., Anand M., King E. C., Krogh-Madsen T., Christini D. J., Abbott G. W. Kcne2 deletion creates a multisystem syndrome predisposing to sudden cardiac death. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014. Vol. 7 (1). P. 33–42. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000315.

209. Santos dos D. O., Blefari V., Prado F. P., Silva C. A., Fazan R. Jr., Salgado H. C., Ramos S. G., Prado C. M. Reduced expression of adherens and gap junction proteins can have a fundamental role in the development of heart failure following cardiac hypertrophy in rats. *Exp. Mol. Pathol.* 2016. Vol. 100 (1). P. 167–176. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.12.009.

210. Ten Tusscher K. H., Panfilov A. V. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *Europace.* 2007. Vol. 9, Suppl. 6. P. 38–45. doi: 10.1093/europace/eum206.

211. Boengler K., Schulz R., Heusch G. Connexin 43 signalling and cardioprotection. *Heart.* 2006. Vol. 92 (12). P. 1724–1727. doi: 10.1136/hrt.2005.066878.

212. Mitašíková M., Lin H., Soukup T., Imanaga I., Tribulová N. Diabetes

and thyroid hormones affect connexin-43 and PKC-epsilon expression in rat heart atria. *Physiol. Res.* 2009. Vol. 58. P. 211–217. doi: 10.33549/physiolres.931425.

213. Hage C., Michaëlsson E., Linde C., Donal E., Daubert J. C., Gan L. M., Lund L. H. Inflammatory biomarkers predict heart failure severity and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a holistic proteomic approach. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017. Vol. 10 (1). ID e001633. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001633.

214. Veeranki S., Givvimani S., Kundu S., Metreveli N., Pushpakumar S., Tyagi S. C. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. Vol. 92. P. 163–173. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.023.

215. Hanif W., Alex L., Su Y., Shinde A. V., Russo I., Li N., Frangogiannis N. G. Left atrial remodeling, hypertrophy, and fibrosis in mouse models of heart failure. *Cardiovasc. Pathol.* 2017. Vol. 30. P. 27–37. doi: 10.1016/j.carpath.2017.06.003.

216. Howarth F. C., Nowotny N., Zilahi E., El Haj M. A., Lei M. Altered expression of gap junction connexin proteins may partly underlie heart rhythm disturbances in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Mol. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 305, Suppl. 1–2. P. 145–151. doi: 10.1007/s11010-007-9537-z.

217. Watanabe M., Yokoshiki H., Mitsuyama H., Mizukami K., Ono T., Tsutsui H. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303 (1). P. 86–95. doi: 10.1152/ajpheart.00010.2012.

218. Ferdous Z., Qureshi M. A., Jayaprakash P., Parekh K., John A., Oz M., Raza H., Dobrzynski H., Adrian T. E., Howarth F. C. Different profile of mRNA Expression in sinoatrial node from streptozotocin-induced diabetic rat. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (4). ID e0153934. doi: 10.1371/journal.pone.0153934.

219. Howarth F. C., Parekh K., Jayaprakash P., Inbaraj E. S., Oz M., Dobrzynski H., Adrian T. E. Altered profile of mRNA expression in atrioventricular node of streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16 (4). P. 3720–3730. doi: 10.3892/mmr.2017.7038.

220. Igarashi T., Finet J. E., Takeuchi A., Fujino Y., Strom M., Greener I. D., Rosenbaum D. S., Donahue J. K. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation*. 2012. Vol. 125 (2). P. 216–

225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053272.

221. Samman Tahhan A., Sandesara P. B., Hayek S. S., Alkhoder A., Chivukula K., Hammadah M., Mohamed-Kelli H., O'Neal W. T., Topel M., Ghasemzadeh N., Ko Y. A., Aida H., Gafeer M., Sperling L., Vaccarino V., Liang Y., Jones D. P., Quyyumi A. A. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 14 (12). P. 1849–1855. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.07.028.

222. Yang K. C., Dudley S. C. Jr. Oxidative stress and atrial fibrillation: finding a missing piece to the puzzle. *Circulation*. 2013. Vol. 128 (16). P. 1724–1726. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005837.

223. El Hadi H., Vettor R., Rossato M. Cardiomyocyte mitochondrial dysfunction in diabetes and its contribution in cardiac arrhythmogenesis. *Mitochondrion*. 2019. Vol. 46. P. 6–14. doi: 10.1016/j.mito.2019.03.005.

224. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res*. 2010. Vol. 107 (9). P. 1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.

225. Rochette L., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1840 (9). P. 2709–2729. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.017.

226. Reilly S. N., Jayaram R., Nahar K., Antoniadis C., Verheule S., Channon K. M., Alp N. J., Schotten U., Casadei B. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation*. 2011. Vol. 124 (10). P. 1107–1117. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029223.

227. Zhang J., Youn J. Y., Kim A. Y., Ramirez R. J., Gao L., Ngo D., Chen P., Scovotti J., Mahajan A., Cai H. NOX4-Dependent hydrogen peroxide overproduction in human atrial fibrillation and hl-1 atrial cells: relationship to hypertension. *Front. Physiol*. 2012. Vol. 3. P. 140. doi: 10.3389/fphys.2012.00140.

228. Cai H., Li Z., Goette A., Mera F., Honeycutt C., Feterik K., Wilcox J. N., Dudley S. C. Jr., Harrison D. G., Langberg J. J. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002. Vol. 106 (22). P. 2854–2858. doi: 10.1161/01.CIR.0000039327.11661.16.

229. Neuman R. B., Bloom H. L., Shukrullah I., Darrow L. A., Kleinbaum D.,

Jones D. P., Dudley S. C. Jr. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53 (9). P. 1652–1657. doi: 10.1373/clinchem.2006.083923.

230. Guzik T. J., Mussa S., Gastaldi D., Sadowski J., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K. M. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002. Vol. 105 (14). P. 1656–1662. doi: 10.1161/01.CIR.0000012748.58444.08.

231. Anderson E. J., Kypson A. P., Rodriguez E., Anderson C. A., Lehr E. J., Neuffer P. D. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54 (20). P. 1891–1898. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.031.

232. Fu H., Li G., Liu C., Li J., Wang X., Cheng L., Liu T. Probucol prevents atrial remodeling by inhibiting oxidative stress and TNF- α /NF κ B/TGF- β signal transduction pathway in alloxan-induced diabetic rabbits. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015. Vol. 26 (2). P. 211–222. doi: 10.1111/jce.12540.

233. Violi F., Pastori D., Pignatelli P., Loffredo L. Antioxidants for prevention of atrial fibrillation: a potentially useful future therapeutic approach? A review of the literature and meta-analysis. *Europace.* 2014. Vol. 16 (8). P. 1107–1116. doi: 10.1093/europace/euu040.

234. Belke D. D., Dillmann W. H. Altered cardiac calcium handling in diabetes. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004. Vol. 6 (6). P. 424–429. doi: 10.1007/s11906-004-0035-3.

235. Mesubi O. O., Anderson M. E. Atrial remodelling in atrial fibrillation: CaMKII as a nodal proarrhythmic signal. *Cardiovasc. Res.* 2016. Vol. 109 (4). P. 542–557. doi: 10.1093/cvr/cvw002.

236. Voigt N., Li N., Wang Q., Wang W., Trafford A. W., Abu-Taha I., Sun Q., Wieland T., Ravens U., Nattel S., Wehrens X. H., Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2012. Vol. 125 (17). P. 2059–2070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306.

237. Purohit A., Rokita A. G., Guan X., Chen B, Koval O. M., Voigt N., Neef S., Sowa T., Gao Z., Luczak E. D., Stefansdottir H., Behunin A. C., Li N., El-Accaoui R. N., Yang B., Swaminathan P. D., Weiss R. M., Wehrens X. H., Song L. S.,

Dobrev D., Maier L. S., Anderson M. E. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013. Vol. 128 (16). P. 1748–1757. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313.

238. Kutyla V., Naqvi S. Y., Brown M., McNitt S., Goldenberg I., Klein H., Moss A. J. Comparison of Long-Term Survival Benefits With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Versus Without Diabetes Mellitus (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT]). *Am J Cardiol*. 2018. Vol. 121 (12), Iss. 12. P. 1567–1574. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.02.040.

239. Zhong P., Quan D., Huang Y., Huang H. CaMKII Activation promotes cardiac electrical remodeling and increases the susceptibility to arrhythmia induction in high-fat diet-fed mice with hyperlipidemia conditions. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2017. Vol. 70 (4). P. 245–254. doi: 10.1097/FJC.0000000000000512.

240. Banerjee P. S., Ma J., Hart G. W. Diabetes-associated dysregulation of O-GlcNAcylation in rat cardiac mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. Vol. 112 (19). P. 6050–6055. doi: 10.1073/pnas.1424017112.

241. Erickson J. R., Pereira L., Wang L., Han G., Ferguson A., Dao K., Copeland R. J., Despa F., Hart G. W., Ripplinger C. M., Bers D. M. Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. *Nature*. 2013. Vol. 502 (7471). P. 372–376. doi: 10.1038/nature12537.

242. Lopez-Izquierdo A., Pereira R. O., Wende A. R., Punske B. B., Abel E. D., Tristani-Firouzi M. The absence of insulin signaling in the heart induces changes in potassium channel expression and ventricular repolarization. *Am. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* 2014. Vol. 306 (5). P. 747–754. doi: 10.1152/ajpheart.00849.2013.

243. Wang G. Y., Bi Y. G., Liu X. D., Zhao Y., Han J. F., Wei M., Zhang Q. Y. Autophagy was involved in the protective effect of metformin on hyperglycemia-induced cardiomyocyte apoptosis and Connexin43 downregulation in H9c2 cells. *Int. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 14 (7). P. 698–704. doi: 10.7150/ijms.19800.

244. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, Suppl. 1. P. S90–S102. doi: 10.2337/dc19-S009.

245. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J., Kernan W. N., Mathieu C.,

Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D. J., Buse J. B. Davies M. J. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018. Vol. 61 (12). doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.

246. Seferović P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36 (27). P. 1718–1727, 1727a–1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.

247. Chang S. H., Wu L. S., Chiou M. J., Liu J. R., Yu K. H., Kuo C. F., Wen M. S., Chen W. J., Yeh Y. H., See L. C. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies *Cardiovasc. Diabetol*. 2014. Vol. 13. ID 123. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.

248. Pallisgaard J. L., Brooks M. M., Chaitman B. R., Boothroyd D. B., Perez M., Hlatky M. A. Thiazolidinediones and risk of atrial fibrillation among patients with diabetes and coronary disease. *Am. J. Med*. 2018. Vol. 131 (7). P. 805–812. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.026.

249. Zhang Z., Zhang X., Korantzopoulos P., Letsas K. P., Tse G., Gong M., Meng L., Li G., Liu T. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. 2017. Vol. 17, Suppl. 1. ID 96. doi: 10.1186/s12872-017-0531-4.

250. Chang C. Y., Yeh Y. H., Chan Y. H., Liu J. R., Chang S. H., Lee H. F., Wu L. S., Yen K. C., Kuo C. T., See L. C. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16 (1). ID 159. doi: 10.1186/s12933-017-0640-5.

251. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H. Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 361 (12). P. 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

252. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., Wiviott S. D., Halperin J. L., Waldo A. L., Ezekowitz M. D., Weitz J. I., Špinar J., Ruzylo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L. T., Patel S. P., Patel I., Hanyok J. J.,

Mercuri M., Antman E. M. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369 (22). P. 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

253. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J. L., Hankey G. J., Piccini J. P., Becker R. C., Nessel C. C., Paolini J. F., Berkowitz S. D., Fox K. A., Califf R. M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365 (10). P. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

254. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O. A., Cleland J., Deharo J. C., Delgado V., Elliott P. M., Gorenek B., Israel C. W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P. E.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J. L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J. J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A. W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M. F., Ponikowski P., Sirnes P. A., Tamargo J. L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* Vol. 34, Iss. 29. P. 2281–2329. doi: 10.1093/eurheartj/eh150.

255. Martin D. T., McNitt S., Nesto R. W., Rutter M. K., Moss A. J. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Cardiac Events in Patients With Diabetes Enrolled in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation: Heart Failure.* 2011. Vol. 4, Iss. 3. P. 332–338. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959510.

256. Sardu C., Barbieri M., Santamaria M., Giordano V., Sacra C., Paolisso P., Spirito A., Marfella R., Paolisso G., Rizzo M. R. Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillators treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16 (1). ID 75. doi: 10.1186/s12933-017-0554-2.

257. D'Ascenzo F., Corleto A., Biondi-Zoccai G., Anselmino M., Ferraris F., Biase di L., Natale A., Hunter R. J., Schilling R. J., Miyazaki S., Tada H.,

Aonuma K., Yenn-Jiang L., Tao H., Ma C., Packer D., Hammill S., Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 167 (5). P. 1984–1989. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.008.

258. Anselmino M., Matta M., D'ascenzo F., Pappone C, Santinelli V., Bunch T. J., Neumann T., Schilling R. J., Hunter R. J., Noelker G., Fiala M., Frontera A., Thomas G., Katritsis D., Jais P., Weerasooriya R., Kalman J. M., Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015. Vol. 17 (10). P 1518–1525. doi: 10.1093/europace/euv214.

259. Chao T. F., Suenari K. , Chang S. L., Lin Y. J., Lo L. W., Hu Y. F., Tuan T. C., Tai C. T., Tsao H. M., Li C. H., Ueng K. C., Wu T. J., Chen S. A. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 106 (11). P. 1615–1620. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.038.

260. Tang R. B., Dong J. Z., Liu X. P., Fang D. P., Long D. Y., Liu X. H., Yu R. H., Hu F. L., Lu C. S., Hao P., Kalifa J., Ma C. S. Safety and efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus—single center experience. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2006. Vol. 17 (1). P. 41–46. doi: 10.1007/s10840-006-9049-x.

261. Forleo G. B., Mantica M., De Luca L., Leo R., Santini L., Panigada S., De Sanctis V., Pappalardo A., Laurenzi F., Avella A., Casella M., Dello Russo A., Romeo F., Pelargonio G., Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009. Vol. 20 (1). P. 22–28. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x.

262. Chang S. L., Tuan T. C., Tai C. T., Lin Y. J., Lo L. W., Hu Y. F., Tsao H. M., Chang C. J., Tsai W. C., Chen S. A. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 103 (1). P. 67–72. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.042.

263. Cai L., Yin Y., Ling Z., Su L., Liu Z., Wu J., Du H., Lan X., Fan J., Chen W., Xu Y., Zhou P., Zhu J., Zrenner B. Predictors of late recurrence of atrial

fibrillation after catheter ablation. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 164 (1). P. 82–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.094.

264. Providência R., Adragão P., Asmundis de C., Chun J., Chierchia G., Defaye P., Anselme F., Creta A., Lambiase P. D., Schmidt B., Chen S., Cavaco D., Hunter R. J., Carmo J., Combes S., Honarbakhsh S., Combes N., Sousa M. J., Jebberi Z., Albenque J. P., Boveda S. Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A European Observational Multicenter Study. *J. Am Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, Suppl. 20. ID e012253. doi: 10.1161/JAHA.119.012253.

265. Ghaem H., Ghorbani M., Dorniani S. Z. Evaluation of Death among the Patients Undergoing Permanent Pacemaker Implantation: A Competing Risks Analysis. *Iran J. Public Health.* 2017. Vol. 46, Suppl. 6. P. 820–826.

266. Yamaguchi T., Miyamoto T., Iwai T., Yamaguchi J., Hijikata S., Miyazaki R., Miwa N., Sekigawa M., Hara N., Nagata Y., Nozato T., Yamauchi Y., Obayashi T., Isobe M. Masahiro Sekigawa Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia. *J. of Cardiology.* 2017. Vol. 70 (1). P. 18–22. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.09.009.

267. Sun H., Guan Y., Wang L., Zhao Y., Lv H., Bi X., Wang H., Zhang X., Liu L., Wei M., Song H., Su G. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15. ID 25. doi: 10.1186/s12872-015-0018-0.

268. Sardu C., Paolisso P., Sacra C., Santamaria M., Lucia de C., Ruocco A., Mauro C., Paolisso G., Rizzo M. R., Barbieri M., Marfella R. Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17 (1). ID 137. doi: 10.1186/s12933-018-0778-9.

269. Кожин М. И., Борзова Е. Ю., Вороненко Е. С., Борзова-Коссе С. И. Роль эндоваскулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2012. Вип. 2, Т. 3 (95). С. 21–24.

270. Бринза М., Вороненко О. Сучасні уявлення про порушення

серцевого ритму у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора. *Запорозж. мед. журн.* 2020. Вип. 5 (122). С. 709–713.

271. Загальні принципи організації діяльності комісій з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, в яких проводяться клінічні випробування лікарських засобів (рекомендації для експертів). Київ, 2017. 45 с.

272. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 09/2020). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (date of the view 05.09.2020).

273. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E. Jr., Colvin M. M., Drazner M. H., Filippatos G. S., Fonarow G. C., Givertz M. M., Hollenberg S. M., Lindenfeld J., Masoudi F. A., McBride P. E., Peterson P. N., Stevenson L. W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017. Vol. 136, Suppl. 6. P. e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

274. Bngnole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.-A., Cleland J., Deharo J.-C., Delgado V., Elliott P. M., Gorenek B., Israel C. W., Leclercq C., Linde C., Mont U., Padeletti L., Sutton R., Vardas P. E.. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013. *Росс. кардиол. журн.* 2014. № 4 (108). С. 5–63.

275. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., Meer van der P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37, Suppl. 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

276. Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи: стабильная ишемическая болезнь сердца 02.03.2016 № 152 (с изменениями 23.09.2016 № 994). URL: <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/>

2016/11/2016152YKPMDIHS.pdf (дата последнего просмотра 20.01.2020).

277. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, Suppl. 1. P. S13–S28. doi: 10.2337/dc19-S002.

278. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2020 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*. 2020. Vol. 38, Suppl. 1. P. 10–38. doi: 10.2337/cd20-as01.

279. Marx N. [New ESC guidelines 2019 «Diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases»: Paradigm shift in reduction of cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus]. *Herz*. 2019. Vol. 44, Suppl. 8. P. 684–687. doi: 10.1007/s00059-019-04860-8.

280. Age standardization of rates: a new WHO Standard Discussion Paper Series: No. 31 EIP/GPE/EBD / O. B. Ahmad et al. *World Health Organization*. 2001. URL: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (date of the view 15.07.2020).

281. Населення України за 2019 рік. Демографічний щорічник. Державна служба статистики України. К. 2020. 181 с. URL: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2020/zb_nas_2019.pdf (дата останнього перегляду 02.08.2020).

282. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D. E., Hansen T. B., Huikuri H. V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L. G., Östgren C. J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P. M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D. C. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart. J.* 2020. Vol. 41, Suppl. 2. P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.

283. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28, Suppl. 1. P. 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

284. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di

Salvo G., Donal E., Sade L. E., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G.; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. Vol. 18, Suppl. 12. P. 1301–1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244.

285. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., Simone de G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, Iss. 33. P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

286. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. 2012. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012_kn_ag.pdf (дата останнього перегляду 10.11.2019).

287. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. Київ, 2011. URL: https://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf (дата останнього перегляду 09.12.2019).

288. Voronenko O. S., Brynza M. S., Volkov D. E., Lopin D. O., Martynenko O. V., Yabluchansky M. I. Heart electrical axis α angle values distribution in patients, undergoing permanent pacemaker implantation. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. 2016. № 31. С. 32–36.

289. Вороненко О., Бринза М., Коломицева І. Сучасні можливості фармакотерапії у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю. *Експерим. і клін. медицина*. 2020. Вип. 3 (88). С. 16–25.

290. Вороненко О., Бринза М. Клінічна характеристика пацієнтів із

хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Міжнар. мед. журн.* 2021, Вип. 1 (105). С. 18–22.

291. Вороненко О., Бринза М., Махаринська О. Розподілення значень кута α електричної осі серця у пацієнтів з постійною електрокардіостимуляцією. *Kharkiv international annual scientific meeting*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених та лікарів, Харків, 30–31 трав. 2019 р. Харків, 2019. С. 52.

292. Вороненко О. Особливості медикаментозної фармакотерапії у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Медицина сьогодні і завтра.* 2020. № 3 (88). С. 18–24.

293. Вороненко О. С. Вплив постійної електрокардіостимуляції на гемодинамічні показники у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали XVII міжнар. наук. конф. студ., молодих вчених та фахівців, що присвяч. 215-річчю заснування мед. факультету Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна, 26–27 берез. 2020 р. Харків, 2020. С. 79–80.

294. Voronenko O., Brynza M., Kolomytseva I. Peculiarities of systolic and diastolic functions of the left ventricular taking into account medical support in patients with type 2 diabetes mellitus after implantation of a pacemaker. *International Scientific Interdisciplinary Conference*: матеріали міжнар. конф., 9 жовт. 2020 р., Харків. нац. мед. ун-т. Харків, 2020. С. 93–94.

295. Вороненко О. С. Особливості систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора. *Матеріали XXI нац. конгресу кардіологів України*, 2020, I-т кардіології імені М. Д. Стражеска. Київ, 2020. С. 79–80.

296. Pælestik K. B., Jespersen N. R., Jensen R. V., Johnsen J., Bøtker H. E., Kristiansen S. B. Effects of hypoglycemia on myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury and preconditioning in hearts from rats with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017. Vol. 16 (1). P. 148. doi: 10.1186/s12933-017-0628-1.

297. Nathanson D., Ullman B., Löfström U., Hedman A., Frick M., Sjöholm A., Nyström T. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with

congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55 (4). P. 926–935. doi: 10.1007/s00125-011-2440-x.

298. Margulies K. B., Hernandez A. F., Redfield M. M., Givertz M. M., Oliveira G. H., Cole R., Mann D. L., Whellan D. J., Kiernan M. S., Felker G. M., McNulty S. E., Anstrom K. J., Shah M. R., Braunwald E., Cappola T. P.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016. Vol. 316. P. 500–508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.

299. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F. A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20 (3). P. 369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.

300. Deedwania P. C., Giles T. D., Klibaner M., Ghali J. K., Herlitz J., Hildebrandt P., Kjekshus J., Spinar J., Vitovec J., Stanbrook H., Wikstrand J.; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am. Heart J*. 2005. Vol. 149. P. 159–167. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.056.

301. Rydén L., Armstrong P. W., Cleland J. G., Horowitz J. D., Massie B. M., Packer M., Poole-Wilson P. A. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000. Vol. 21. P. 1967–1978. doi: 10.1053/euhj.2000.2311.

302. Shekelle P. G., Rich M. W., Morton S. C., Atkinson C. S., Tu W., Maglione M., Rhodes S., Barrett M., Fonarow G. C., Greenberg B., Heidenreich P. A., Knabel T., Konstam M. A., Steimle A., Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, 270 and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J. Am Coll. Cardiol*. 2003. Vol. 41 (9). P. 1529–1538. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00262-6.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. Кожин М. И., Борзова Е. Ю., **Вороненко Е. С.**, Борзова-Коссе С. И. Роль эндоваскулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 2, т. 3 (95). С. 21–24. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

2. **Voronenko O. S.**, Brynza M. S., Volkov D. E., Lopin D. O., Martynenko O. V., Yabluchansky M. I. Heart electrical axis α angle values distribution in patients, undergoing permanent pacemaker implantation. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. 2016. № 31. С. 32–36. (Здобувачем проведено формування груп пацієнтів, клінічні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).

3. **Вороненко О.** Особливості медикаментозної фармакотерапії у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. № 3 (88). С. 18–24.

4. **Вороненко О.**, Бринза М., Коломицева І. Сучасні можливості фармакотерапії у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю. *Експерим. і клін. медицина*. 2020. Вип. 3 (88). С. 16–25. (Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

5. **Вороненко О.**, Бринза М. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Міжнар. мед. журн.* 2021. Вип. 1 (105). С. 18–22. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів на ЦД, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science

6. Бринза М., **Вороненко О.** Сучасні уявлення про порушення

серцевого ритму у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора. *Запорозж. мед. журн.* 2020. № 5 (122). С. 709–713. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

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

7. **Вороненко О.,** Бринза М., Махаринська О. Розподілення значень кута α електричної осі серця у пацієнтів з постійною електрокардіостимуляцією. *Kharkiv international annual scientific meeting*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених та лікарів, Харків, 30–31 трав. 2019 р. Харків, 2019. С. 52. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).

8. **Вороненко О. С.** Вплив постійної електрокардіостимуляції на гемодинамічні показники у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали XVII міжнар. наук. конф. студ., молодих вчених та фахівців, що присвяч. 215-річчю заснування мед. факультету Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна, 26–27 берез. 2020 р. Харків, 2020. С. 79–80.

8. **Voronenko O.,** Brynza M., Kolomytseva I. Peculiarities of systolic and diastolic functions of the left ventricular taking into account medical support in patients with type 2 diabetes mellitus after implantation of a pacemaker. *International Scientific Interdisciplinary Conference*: матеріали міжнар. конф., 9 жовт. 2020 р., Харків. нац. мед. ун-т. Харків, 2020. С. 93–94. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. **Вороненко О. С.** Особливості систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора. *Матеріали XXI нац. конгресу кардіологів України*, 2020, І-т кардіології імені М. Д. Стражеска. Київ, 2020. С. 79–80.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «Міська поліклініка №24» ХМР

« 5 » січня



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора».
- Ким запропоноване:** м. Харків, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, площа. Свободи 6, медичний факультет, кафедра внутрішньої медицини, Вороненко О.С.
- Джерело інформації:** Вороненко О.С. Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора / О.С. Вороненко, М.С. Бринза // Запорозький медичний журнал. – 2020. – №5 (122). – Р. 709–713.
- Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська поліклініка №24» ХМР.
Загальна кількість спостереження 53 особи
- Термін впровадження:** 11.2018 по 03.2019 рік
- Результати впровадження:** імплантація постійного електрокардіостимулятора сприяє нормалізації основних ЕхоКГ-показників стану серцевого м'язу у хворих на хронічну серцеву недостатність, як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього. Подані матеріали мають теоретичне і практичне значення для практикуючих лікарів, розширюють уявлення про клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності та медикаментозний супровід у пацієнтів з супутньою патологією у вигляді цукрового діабету 2-го типу.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач амбулаторією №1 ЦПМД

КНП «Харківська міська поліклініка №24» ХМР

(підпис)

Л.Калініченко

ДОДАТОК В

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Проректор з наукової роботи
Харківського національного медичного

університету
Д.мед.н., професор, М'ясоєдов В.В.
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
№01206866

12 грудня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, обладнання, форма організаційної роботи та ін.)

Застосування визначення відповідників та невідповідників на імплантацію постійного електрокардіостимулятора серед хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу в залежності від маси тіла.

2. Ким та коли пропонуване: м. Харків, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, площа. Свободи 6, медичний факультет, кафедра внутрішньої медицини, Вороненко О.С.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт о НДР, дисертація, монографія)

Вороненко О.С. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу після імплантації постійного електрокардіостимулятора залежно від маси тіла / О.С. Вороненко, М.С. Бринза // Медицина сьогодні і завтра. – 2020. – № 4(89) – С.25-31.

4. Де і коли впроваджено у педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету

Загальна кількість спостережень 203 пацієнта

5. Результати застосування метода за період з 02.2015 по 12.2019

6. Ефективність впровадження матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів і розширюють уявлення про взаємозв'язок між зростанням маси тіла та наявністю відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу.

7. Зауваження та пропозиції не маємо

Відповідальний за впровадження
завідувачка кафедрою пропедевтики
внутрішньої медицини №2
та медсестринства



Т.С. Оспанова

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. головного лікаря

Спеціалізованої медико-санітарної

частини №13 м. Харків

Н. В. Мордачова

2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора».
- 2. Ким запропоноване:** м. Харків, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, площа. Свободи 6, медичний факультет, кафедра внутрішньої медицини, Вороненко О.С.
- 3. Джерело інформації:** Вороненко О.С. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора./ О.С. Вороненко // Міжнародний медичний журнал – 2021. – Т. 27, № 1(105) – С.18-22.
- 4. Установа, в якій здійснено впровадження:** м. Харків, Спеціалізована медико-санітарна частина №13.
Загальна кількість спостереження 203 особи
- 5. Термін впровадження:** 11.2018 по 12.2019 рік
- 6. Результати впровадження:** (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, терміну амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, смертності, економічний ефект та інші показники). Встановлено, що за сучасною клінічною характеристикою імплантації електрокардіостимулятора потребує переважна кількість пацієнтів літнього віку, частіше чоловічої статі, значною є поширеність кардіоваскулярної (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія 2-ї стадії, постійна форма фібриляції передсердь) та соматичної патології, зокрема цукрового діабету 2-го типу.
Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач терапевтичного відділення

І. О. Вовченко

ДОДАТОК Д

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Головний лікар ДУ
«Інститут медичної радіології та
онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних
наук України» міста Харкова
Васильєв Л. Я.

" 17 " січня 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, обладнання, форма організаційної роботи та ін.)

Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу за наявності показань до імплантації постійного електрокардіостимулятора.

2. Ким та коли пропонується:

м. Харків, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, площа. Свободи 6, медичний факультет, кафедра внутрішньої медицини, Вороненко О.С.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт о НДР, дисертація, монографія)

Вороненко О.С. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора./ О.С. Вороненко // Міжнародний медичний журнал – 2021. – Т. 27, № 1(105) – С.18-22.

4. Де і коли впроваджено м. Харків, відділення кардіології КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

Загальна кількість спостережень 203 пацієнта

5. Результати застосування метода за період з 02.2016 по 12.2019

позитивна (кількість спостережень) 195

непевна 8

негативна немає

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, терміну амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, смертності, економічний ефект та інші показники).

Встановлено, що за сучасною клінічною характеристикою імплантації електрокардіостимулятора потребує переважна кількість пацієнтів літнього віку, частіше чоловічої статі, значною є поширеність кардіоваскулярної (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія 2-ї стадії, постійна форма фібриляції передсердь) та соматичної патології, зокрема цукрового діабету 2-го типу.

7. Зауваження та пропозиції не маємо

Відповідальний за впровадження
завідувач відділення
променевої терапії

В. П. Старенький

ДОДАТОК Е

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна
д.фіз.-мат.н., професор

 Віктор КАТРИЧ
" " 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, обладнання, форма організаційної роботи та ін.)

Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу за наявності показань до імплантації постійного електрокардіостимулятора.

2. Ким та коли пропонується:

м. Харків, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, площа. Свободи 6, медичний факультет, кафедра внутрішньої медицини, Вороненко О.С.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт о НДР, дисертація, монографія)

Вороненко О.С. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора./ О.С. Вороненко // Міжнародний медичний журнал – 2021. – Т. 27, № 1(105) – С.18-22.

4. Де і коли впроваджено на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації. У відповідних лекціях та практичних заняттях, насамперед в розділах, присвячених серцевій недостатності та цукровому діабету та у роботі науковців кафедри, студентів, інтернів.

Загальна кількість спостережень 203 пацієнта

5. Результати застосування метода за період з 02.2016 по 12.2019

позитивна (кількість спостережень) 195

непевна 8

негативна немає

6. Ефективність впровадження: використання результатів наукових досліджень Вороненко О.С. у науково-педагогічному та лікувально-діагностичному процесі сприятиме розширенню та поглибленню знань про можливості додаткових методів діагностики та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Представлені здобувачем дані можуть бути використані для підвищення ефективності лікування та діагностики хронічної серцевої недостатності.

7. Зауваження та пропозиції не маємо

Декан медичного факультету
д.мед.н., професор

І.В. Белозьоров

Зав. кафедрою пропедевтики
внутрішньої медицини і фізичної
реабілітації
к.мед.н., доцент

М.С. Бринза



