

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(04\)/MM069-6166](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(04)/MM069-6166)
УДК 616.12-009.72

Маньковський Г. Б., канд. мед. наук, лікар-кардіолог, медичний директор, <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

Марушко Є. Ю., канд. мед. наук, зав. відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Джунь Я. Ю., мол. наук. співробітник, лікар-кардіолог, <https://orcid.org/0000-0003-0343-5002>

Стичинський О. С., д-р мед. наук, завідувач відділу координації наукових досліджень, впровадження та захисту прав інтелектуальної власності, підготовки та підвищення кваліфікації кадрів, <https://orcid.org/0000-0001-5829-6746>

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Механізми розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу залежно від ниркової функції

Резюме

Актуальність. Дослідження частоти причин ішемії міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2Т) залежно від ниркової функції є актуальним через зростаючу поширеність цих захворювань та їхній вплив на прогноз і лікування.

Мета – вивчення частоти причин ішемії міокарда у хворих на ІХС, ЦД2Т залежно від ниркової функції.

Матеріали та методи. У дослідження включено 103 пацієнти з ІХС та ЦД2Т, які проходили обстеження в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» за 2023 рік. Учасники були поділені на 2 групи: клінічна група – 52 хворих із ІХС, ЦД2Т та хронічною хворобою нирок 3А стадії і вище; група порівняння – 51 пацієнт з ІХС та ЦД2Т. Ішемію міокарда підтверджено у 47 (45,6 %) випадках стрес-ехокардіографією та у 56 (54,4 %) – ЕКГ-тестом із фізичним навантаженням. Для діагностики коронарної мікрovasкулярної дисфункції виконували ехокардіографію з дипіридамолом для визначення індексу резистентності коронарного кровообігу (іРКК). Розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначали за формулою СКД-EPI.

Результати. Демографічні показники були подібні: 32 (61,5 %)/20 (38,5 %) чоловіків/жінок у клінічній групі та 30 (58,8 %) / 21 (41,2 %) у контрольній ($p > 0,05$); середній вік – $56,3 \pm 0,3$ та $57,1 \pm 0,4$ року ($p > 0,05$). У пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² спостерігалася нижча частота одностудинного ураження та вища частота трисудинного. У пацієнтів без значних уражень коронарних артерій іРКК був менше 2. У клінічній групі причиною ІХС частіше виявлявся стенозуючий атеросклероз (86,5 %) порівняно з контролем (64,7 %), у той час як мікрovasкулярна стенокардія мала протилежну частоту (13,5 % проти 35,3 %).

Висновки. У пацієнтів з ІХС, ЦД2Т та зниженою рШКФ (менше 60 мл/хв/1,73 м²) спостерігався агресивніший стенозуючий атеросклероз. Питома вага мікрovasкулярної дисфункції була вищою у хворих з рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Комплексний підхід при лікуванні пацієнтів з коморбідними захворюваннями є важливою темою для подальших досліджень з метою покращення прогнозу.

Ключові слова: стенокардія, ішемія міокарда, функція нирок, хронічна хвороба нирок, мікрovasкулярна стенокардія, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, інвазивна коронарографія, стрес-тест, коморбідна патологія, похилий вік, старечий вік.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) впродовж останнього сторіччя впевнено займає провідне місце в структурі причин смертності та непрацездатності населення світу й української популяції зокрема [1].

Відомо, що основними причинами стенокардії напруження є стенозуючий атеросклероз коронарних артерій та меншою мірою – коронарна мікрovasкулярна дисфункція (як причина мікрovasкулярної стенокардії) [2,3]. При цьому атеросклеротичне ураження вільцевих судин виникає поступово, а власне процес атерогенезу від початкових до стенотичних змін перебігає роками під впливом провокуючих факторів

та коморбідностей. Серед останніх – цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т) є одним із найбільш агресивних щодо атерогенезу супутніх захворювань, за яким слідує хронічна хвороба нирок (ХХН) [3,4,5]. Питома вага причин ішемії міокарда у хворих на ІХС та ЦД2Т та хворих на ІХС, ЦД2Т і ХХН (кардіоренально-метаболический синдром) згідно з доступними даними літератури вивчена, на нашу думку, недостатньо.

Мета – вивчення частоти різних причин ішемії міокарда у хворих на ІХС, ЦД2Т залежно від ниркової функції.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 103 пацієнти з поєднанням ІХС та ЦД2Т, які проходили обстеження в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01.01.2023 по 31.12.2023 р. Учасники були поділені на 2 групи: клінічна група – 52 хворих із ІХС, ЦД2Т та ХХН 3А стадії та вище; група порівняння – 51 пацієнт з ІХС та ЦД2Т. Демографічні показники поміж груп статистично не відрізнялися між собою: кількість чоловіків/жінок становила 32 (61,5 %) / 20 (38,5 %) у клінічній групі та 30 (58,8 %) / 21 (41,2 %) у групі порівняння відповідно ($p > 0,05$, chi-square test); середній вік у зазначених групах сягав $56,3 \pm 0,3$ та $57,1 \pm 0,4$ року відповідно ($p > 0,05$, t-test).

Характеристика серцево-судинної патології. Усі хворі мали клінічно стенокардію напруження. Для об'єктивізації ішемії міокарда проводили стрес-ехокардіографію або тест із фізичним навантаженням. Стрес-ехокардіографію виконували під час внутрішньовенного введення добутаміну в наростаючих дозах (10–20–30–40 мкг/кг/хв) із часовим кроком 3 хвилини,

а критеріями індукції ішемії вважали появу зон гіпокінезів лівого шлуночка або зниження його глобальної скоротливості на тлі інфузії препарату. Тест із фізичним навантаженням (стрес-тест) проводили за протоколом Bruce. Критерієм ішемії міокарда під час стрес-тесту вважали поєднання типових ішемічних скарг (біль/дискомфорт у ділянці серця або неадекватна навантаженню задишка) та змін електрокардіограми у вигляді косонизхідної або горизонтальної депресії сегмента ST понад 1 мм або поява інверсії зубця Т у мінімум 2 сусідніх відведеннях. Ішемія міокарда була об'єктивно підтверджена у всіх хворих: стрес-ехокардіографією в 47 (45,6 %) випадках та ЕКГ-тестом із фізичним навантаженням у 56 (54,4 %) пацієнтів. Характеристика хворих представлена в таблиці 1.

Як видно із даних таблиці 1, хворі поміж груп достовірно не відрізнялися за частотою різних функціональних класів стенокардії напруження, лабораторними ознаками серцевої недостатності, частотою наявності гіпертонічної хвороби та її наслідків – гіпертрофії лівого шлуночка та його діастолічної дисфункції.

Інвазивну коронарографію провели всім пацієнтам з ІХС та ЦД2Т, при виявленні стенозуючого вінцевого ураження (≥ 50 % звуження за внутрішнім діаметром), зважаючи на доведену об'єктивно ішемію міокарда, виконували черезшкірне коронарне втручання з імплантацією коронарних стентів з медикаментозним покриттям. За відсутності значущих уражень коронарних артерій здійснювали діагностику коронарної мікрovasкулярної дисфункції, як альтернативної причини ішемії міокарда (мікрovasкулярна стенокардія). Ознакою коронарної мікрovasкулярної дисфункції

Таблиця 1

Клініко-інструментальна та лабораторна характеристика кардіального статусу пацієнтів

Характеристика	Хворі на ІХС та ЦД2Т (n = 103)	
	Клінічна група рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 52)	Група порівняння рШКФ \geq 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 51)
Стенокардія напруження I ФК	12 (23,1 %)	8 (15,7 %)
Стенокардія напруження II ФК	35 (67,3 %)	39 (76,5 %)
Стенокардія напруження III ФК	5 (9,6 %)	4 (7,8 %)
Гіпертонічна хвороба	52 (100 %)	49 (96,1 %)
Середній показник фракції викиду лівого шлуночка, %	$61,2 \pm 3,8$	$59,7 \pm 3,2$
Гіпертрофія лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка ≥ 115 г/м ² у чоловіків та ≥ 95 г/м ² у жінок)	37 (71,1 %)	33 (64,7 %)
Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (E/A < 1, E/e' > 14)	31 (59,6 %)	34 (66,7 %)
Індекс об'єму лівого передсердя ≥ 34 мл/м ²	19 (36,5 %)	15 (29,4 %)
Середні рівні NT-proBNP, пг/мл	$189,6 \pm 20,1$	$201,2 \pm 24,9$

Примітка. ФК – функціональний клас, NT-proBNP – термінальний кінець попередника натрійуретичного пептиду, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, n – кількість пацієнтів.

вважали зменшений резерв коронарного кровотоку, який визначався доплерографічно під час ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Для цього ехокардіографічно візуалізували передню міжшлуночкову артерію в модифікованій апікальній двокамерній проекції. Вимірювали максимальну діастолічну лінійну швидкість кровотоку по судині перед початком інфузії дипіридамолу та на тлі введення препарату. Визначали індекс резерву коронарного кровотоку (ІРКК) як V_{max1}/V_{max0} , де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на тлі введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу. Значення ІРКК вважалося нормальним при значенні ≥ 2 (відсутність коронарної мікроциркуляторної дисфункції) та зниженим при < 2 (коронарна мікроциркуляторна дисфункція).

Характеристика ЦД2Т та ХХН. У таблиці 2 наведено характеристики коморбідностей у пацієнтів з ІХС. Групи хворих статистично не відрізнялися за клініко-інструментальними та лабораторними характеристиками супутніх захворювань між собою. Достовірна різниця у середніх показниках рШКФ обумовлена штучним розподіленням на групи за цим показником. Подальша модифікація лікування ЦД2Т та ХХН полягала у тому, щоб усі хворі приймали інгібітор натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу) з можливим додаванням метформіну 1000–2000 мг/добу залежно від ниркової функції та обов'язковою наявністю в складі антигіпертензивної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (периндоприл або раміприл) або сартана (валсартан).

Результати та їх обговорення. Результати інвазивної коронарографії показали, що у 45 (86,5 %) пацієнтів клінічної групи та 33 (64,7 %) групи порівняння причиною ІХС був стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. Ангіографічні характеристики пацієнтів обох груп наведені в таблиці 3.

Як видно із даних таблиці 3, характеристика стенозуючого вінцевого ураження у хворих з ІХС та ЦД2Т відрізняється залежно від наявності значущого порушення ниркової функції. Так, у пацієнтів із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² спостерігається достовірно менша частота односудинного ураження в структурі ангіографічної характеристики стану коронарних артерій за рахунок збільшення питомої ваги трисудинного ураження порівняно із учасниками, що мали рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Загалом це свідчить про більш агресивний за перебігом коронарний атеросклероз у пацієнтів з ІХС, ЦД2Т та ХХН 3А стадії та вище (хворі кардіоренально-метаболического профілю).

Пацієнтам обох груп, у яких не було значущих уражень коронарних артерій – 7 (13,5 %) учасників з клінічної групи та 18 (35,3 %) з групи порівняння, було проведено визначення ІРКК під час внутрішньовенного введення дипіридамолу. У всіх хворих цей показник був менше 2 та в середньому становив $1,43 \pm 0,16$ і $1,51 \pm 0,11$ відповідно. Це трактувалося як наявність коронарної мікроциркуляторної дисфункції як причини ішемії міокарда (мікроциркуляторна стенокардія).

Після черезшкірного коронарного втручання пацієнтам призначали подвійну антиагрегантну терапію клопідогрелем та аспірином на 12 місяців із подальшим переходом на монотерапію одним із зазначених препаратів. Також хворі отримували статинотерапію розувастатином позитивно. Учасникам із мікроциркуляторною стенокардією терапію модифікували таким чином, щоб у структурі лікування артеріальної гіпертензії були наявні бета-блокатори (бісопролол) та блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), додатково призначали нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на добу.

Структура причин ІХС у хворих на ЦД2Т залежно від ниркової функції наведена на рисунку 1.

Як видно із даних рисунка 1, у клінічній групі хворих причиною ІХС достовірно частіше був стенозуючий атеросклероз коронарних судин відносно групи

Таблиця 2

Основні характеристики перебігу цукрового діабету 2-го типу та стану ниркової функції у пацієнтів обох груп

Характеристика	Хворі на ІХС та ЦД2Т (n = 103)	
	Клінічна група рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 52)	Група порівняння рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 51)
Декомпенсований цукровий діабет 2-го типу HbA1c ≥ 7 %	28 (53,8 %)	26 (51,0 %)
Компенсований цукровий діабет 2-го типу HbA1c < 7 %	24 (46,2 %)	25 (49,0 %)
Середня тривалість цукрового діабету, роки	$3,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,4$
Середні значення рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$46,1 \pm 3,5$	$69,8 \pm 3,1^*$

Примітка. *p < 0,05 (t-test). HbA1c – глікований гемоглобін.

Таблиця 3

Ангіографічні характеристики коронарних уражень у хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу залежно від стану ниркової функції

Характеристика	Хворі на ІХС та ЦД2Т (n = 103)	
	Клінічна група рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 52)	Група порівняння рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м ² (n = 51)
Гемодинамічно значуще ураження басейну ПМШГ ЛКА	38 (73,1 %)	28 (54,9 %)
Гемодинамічно значуще ураження басейну ОГ ЛКА	25 (48,1 %)	11 (21,6 %)
Гемодинамічно значуще ураження басейну ПКА	25 (47,1 %)	14 (27,5 %)
Односудинне ураження	6 (11,5 %)	15 (29,4 %)*
Двосудинне ураження	25 (48,1 %)	16 (31,4 %)
Трисудинне ураження	14 (26,9 %)	2 (3,9 %)*
Нестенозуюче ураження коронарних артерій (стенози менше 50 % по внутрішньому діаметру)	7 (13,5 %)	16 (31,4 %)
Інтактні коронарні артерії	0	2 (3,9 %)

Примітка. *p < 0,05 (t-test). ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії, ПКА – права коронарна артерія.

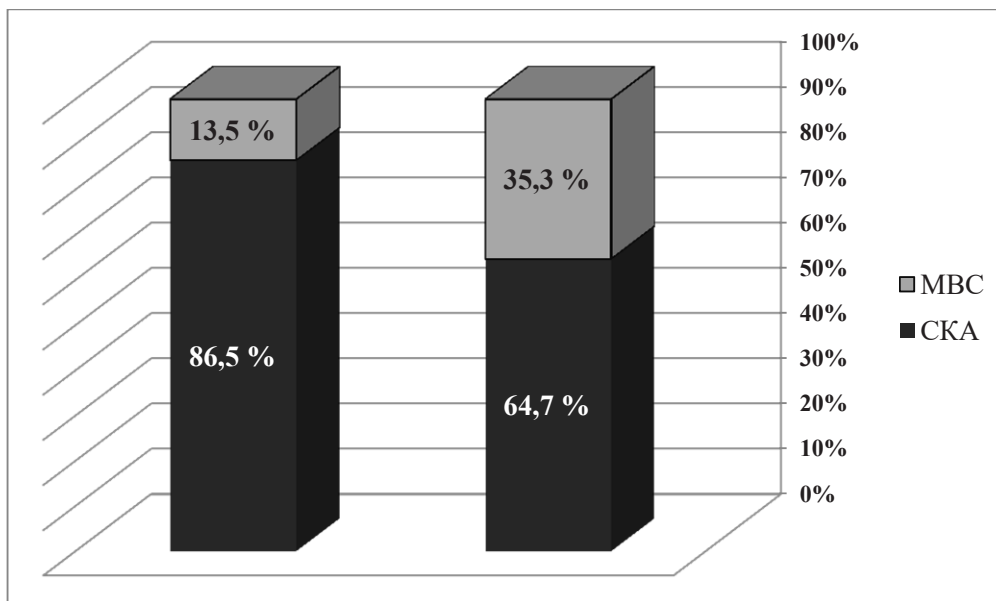


Рисунок 1. Питома вага причин ІХС у пацієнтів з ЦД2Т залежно від ниркової функції

Примітка. Виявлена статистично достовірна різниця p < 0,05 (chi-square test). СКА – стенозуючий коронарний атеросклероз, МВС – мікрovasкулярна стенокардія.

порівняння – 86,5 % проти 64,7 %, тоді як мікрovasкулярна стенокардія мала обернену частоту – 13,5 % проти 35,3 %. Різниця була статистично достовірною.

Виявлені дані, на нашу думку, вказують на вищу питому вагу саме атеросклеротичного вінцевого ураження в структурі ІХС. У публікаціях інших авторів у хворих із ХХН атеросклероз коронарних судин характеризувався більшою поширеністю уражень, більшою кількістю одночасно уражених магістральних судин та їх гілок порівняно із хворими без ХХН [6,7,8]. Це

вказувало на більш агресивний перебіг коронарного атеросклерозу за наявності ниркової недостатності.

Саме тому в структурі причин ішемії міокарда у пацієнтів, яких первинно вибирають за ознакою наявності ІХС, частота стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій вища в разі поєднання кількох факторів ризику його розвитку. Відповідно, частота мікрovasкулярної стенокардії в структурі причин ІХС у таких хворих стає відносно меншою. Це опосередковано узгоджується із даними авторів, що вивчали по-

ширеність самої мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів із різними коморбідностями [2,9,10].

Висновки. У пацієнтів із ІХС, ЦД2Т та зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) спостерігався більш агресивний стенозуючий атеросклероз коронарних судин. Відповідно, питома вага мікрovasкулярної дисфункції у складі причин ішемії міокарда була підвищена у хворих із рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Комплексний підхід при веденні пацієнтів з коморбідними захворюваннями стає ще більш актуальною темою для подальших досліджень з метою покращення прогнозу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
2. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>
3. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
4. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
5. Jia Q, Shi S, Yuan G, Shi J, Shi S, Wei Y, et al. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(37):e22167. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022167>
6. Ren H, Zhao L, Zou Y, Wang Y, Zhang J, Wu Y, et al. Association between atherosclerotic cardiovascular diseases risk and renal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2021;43(1):477-487. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1893186>
7. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(3):335-348. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02037-7>
8. Palanca A, Castelblanco E, Perpiñán H, Betriu À, Soldevila B, Valdivielso JM, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 2018;276:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.018>
9. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J*. 2022;86(9):1319-1328. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0848>
10. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>

Mechanisms of Ischemic Heart Disease Development in Type 2 Diabetes Patients Based on Renal Function

Georgii B. Mankovskyi, Yevhen Yu. Marushko, Yana Yu. Dzhun, Oleksandr S. Stychynskyi

Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Ischemic heart disease (IHD) remains a leading cause of mortality and disability in Ukraine and globally, primarily due to stenosing atherosclerosis of the coronary arteries. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a significant factor accelerating atherogenesis, alongside with chronic kidney disease. Investigating the causes of myocardial ischemia in patients with IHD, T2DM, and cardio-renal-metabolic syndrome requires further exploration.

The aim. To investigate the prevalence of various causes of myocardial ischemia in patients with IHD and T2DM based on renal function.

Materials and methods. The study involved 103 patients with IHD and T2DM examined at the Ukrainian Children's Cardiac Center in 2023. Participants were divided into two groups: 52 with IHD, T2DM, and stage 3A or higher chronic kidney disease; and 51 with IHD and T2DM. All the patients had angina pectoris; myocardial ischemia was confirmed in 47 (45.6%) cases by stress echocardiography and in 56 (54.4%) via exercise electrocardiography testing. Echocardiography with intravenous dipyridamole was performed to diagnose coronary microvascular dysfunction and determine coronary flow reserve. Renal function was assessed using estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on the CKD-EPI score.

Results. Demographic indicators were comparable: 32 (61.5%) / 20 (38.5%) men/women in the clinical group and 30 (58.8%) / 21 (41.2%) in the control group ($p > 0.05$); the mean age was 56.3 ± 0.3 and 57.1 ± 0.4 years ($p > 0.05$). Patients with $eGFR < 60$ ml/min/1.73 m² had a lower frequency of single-vessel disease and a higher proportion of three-

vessel disease compared to those with $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73 m². In all patients without significant coronary artery disease, coronary flow reserve was less than 2. In the clinical group, significant atherosclerotic lesions were the cause of IHD more frequently (86.5%) compared to the control group (64.7%), while microvascular angina had a significantly higher frequency (13.5% vs. 35.3%).

Conclusion. In patients with IHD, T2DM and reduced glomerular filtration rate ($eGFR < 60$ ml/min/1.73 m²), more aggressive coronary artery disease was observed. Consequently, the proportion of microvascular dysfunction as a cause of myocardial ischemia was higher in patients with $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73 m². Therefore, a comprehensive approach in managing patients with comorbid conditions becomes an even more relevant topic for further research aimed at improving prognosis.

Keywords: *angina, myocardial ischemia, kidney function, invasive coronary angiography, stress-test, chronic kidney disease, microvascular angina, significant atherosclerotic lesions of the coronary arteries, comorbid pathology, old age.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 06.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 05.12.2024