

## Выявление латентных нарушений углеводного обмена во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Норузбаева А. М., Курманбекова Б. Т., Османкулова Г. Э.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызстан

**Цель.** Выявить латентные нарушения углеводного обмена (НУО) во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии

**Материал и методы.** Исследованы 174 больных с ХСН функционального класса II-IV (NYHA) ишемической этиологии, находящихся на одинаковой стандартной терапии ХСН ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики), без НУО и приема гипогликемических средств в анамнезе, проведены оральные тесты толерантности к глюкозе и общеклиническое обследование. Содержание мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона и инсулина определены методом иммуноферментного анализа. Инсулинорезистентность (ИР) оценена при помощи индекса HOMA-IR.

**Результаты.** Среди 174 госпитализированных больных с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) ишемической этиологии при помощи орального теста толерантности к глюкозе у 52,3% выявлены НУО: из них нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — 33,9%, нарушенная гликемия натощак — 1,7% и сахарный диабет (СД) 2 типа впервые выявленный — 16,7%, у 47,7% пациентов НУО не обнаружены. У всех больных с ХСН наряду с повышением уровней мозгового натрийуретического пропептида и альдостерона, оказался повышенным и уровень инсулина. ИР возрастала по мере увеличе-

ния выраженности НУО (в группе без НУО — 10,78 (8,9-12,2), НТГ — 14,6 (11,2-18,2), СД 2 типа впервые выявленный — 18,6 (15,19-26,7), так же как и концентрация альдостерона оказалась выше в группе с СД 2 типа, в сравнении с группой НТГ ( $p_{2-3}<0,01$ ).

**Заключение.** Наличие и прогрессирование ИР у больных с ХСН ишемической этиологии во взаимосвязи с нейрогормональным статусом подчеркивает важность своевременного выявления латентных НУО с последующей их коррекцией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, предиабет, сахарный диабет 2 типа, коронарная болезнь сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Благодарности.** Дуйшеналиевой М. Т. и Тургунову М. М. — сбор материала, Сатиевой Н. С. — проведение ИФА с определением инсулина, альдостерона и Nt-proBNP.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):26–31  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-26-31>

Поступила 28/03-2018

Получена рецензия 17/04-2018

Принята к публикации 15/08-2018



### Identification of latent disorders of carbohydrate metabolism in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure of ischemic etiology

Noruzbaeva A. M., Kurmanbekova B. T., Osmankulova G. E.

National Center for Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov. Bishkek, Kyrgyzstan

**Aim.** To reveal latent disorders of carbohydrate metabolism (CHM) in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology.

**Material and methods.** We analyzed 174 patients with NYHA class II-IV CHF of ischemic etiology who received the same standard CHF therapy ( $\beta$ -adrenergic blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics), did not have disorders of CHM and never took hypoglycemic agent. We conducted oral glucose tolerance test (OGTT) and general clinical examination. The levels of brain natriuretic peptide, aldosterone and insulin was determined by enzyme immunoassay. Insulin resistance (IR) is assessed using the HOMA-IR index.

**Results.** Among 174 hospitalized patients with NYHA class II-IV CHF of ischemic etiology disorders of CHM was detected in 52,3% of patients:

33,9% of those had impaired glucose tolerance (IGT), 1,7% — impaired fasting glucose (IFG), 16,7% — newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM), in 47,7% of the patients disorders of CHM was not found. In all patients with CHF, along with elevated levels of brain natriuretic peptide and aldosterone, insulin levels were also increased. IR elevated with the increase in the severity of disorders of CHM (in the group without disorders of CHM — 10,78 (8,9-12,2), IGT — 14,6 (11,2-18,2), newly diagnosed type 2 DM — 18,6 (15,19-26,7). Also the concentration of aldosterone was higher in the group with DM, compared with the IGT group ( $p_{2-3}<0,01$ ).

**Conclusion.** The presence and progression of IR in patients with CHF of ischemic etiology in conjunction with neurohormonal status emphasizes the importance of timely detection of latent CHM disorders with its future management.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +996 772 090053

e-mail: [bermet101191@gmail.com](mailto:bermet101191@gmail.com), [noruzbaeva@mail.ru](mailto:noruzbaeva@mail.ru)

[Норузбаева А. М. — д. м. н., профессор, зав. отделением хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6511-8534, Курманбекова Б. Т.\* — н. с. отделения хронической, ORCID: 0000-0002-8685-8387, Османкулова Г. Э. — н. с. отделения, ORCID: 000-0002-7486-8289].

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes, coronary artery disease.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Acknowledgements.** Thanks to M. T. Duyshenalieva, M. M. Turgunov for collection of material, N. S. Satieva for carrying out enzyme immunoassay with determination of insulin, aldosterone and Nt-proBNP.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(2):26–31  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-26-31>

Norzubaeva A. M. ORCID: 0000-0001-6511-8534, Kurmanbekova B. T. ORCID: 0000-0002-8685-8387, Osmankulova G. E. ORCID: 000-0002-7486-8289.

**Received:** 28/03-2018 **Revision Received:** 17/04-2018 **Accepted:** 15/08-2018

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, НУО — нарушение углеводного обмена, ОТ — окружность талии, ОТТГ — оральный тест толерантности к глюкозе, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, FINDRISC — Finnish Diabetes Risk Score, HbA<sub>1c</sub> — гликолизированный гемоглобин, Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) являются одними из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных состояний. Доказано наличие двусторонней причинно-следственной связи между ХСН и СД-2. И в этой взаимосвязи ключевая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР), которая инициирует и способствует прогрессированию ХСН, даже независимо от наличия СД-2 [1]. ИР способствует развитию атеросклероза, увеличивая риск возникновения коронарной болезни сердца и обуславливая ее тяжесть [2]. Наряду с гипергликемией ИР является одной из основных патогенетических механизмов развития различной степени нарушения углеводного обмена (НУО) и оказывает ряд неблагоприятных эффектов на миокард, вызывая нарушения его метаболизма за счет дисбаланса между захватом и использованием глюкозы, а также характером окисления свободных жирных кислот [3]. Более того, на фоне накопления конечных продуктов гликирования происходит нарушение синтеза оксида азота, эндотелиальная дисфункция и воспаление с последующим микрососудистым ремоделингом и формированием фиброза.

ХСН, в свою очередь, также предрасполагает к развитию ИР, а в дальнейшем, за счет недостаточности функции β-клеток поджелудочной железы, ведет к прогрессированию НУО от предиабета до СД-2 [1]. Крайне важную роль при ХСН играет патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на фоне которой быстрее развивается ИР, даже независимо от наличия НУО [4]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* выявлено, что альдостерон усугубляет чувствительность к инсулину периферических тканей путем активации окислительного стресса, снижения аффинности инсулиновых рецепторов, подавления активности транспортеров глюкозы [5]. Активация минералокортикоидных рецепторов также способствует ИР за счет активации синтеза цитокинов и лептина, изменению экспрессии адипокинов и содействию дифференциации адипоцитов, что в итоге влияет непосредственно на метаболизм глюкозы [6].

Присоединение СД-2 у больных с ХСН достоверно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, увеличением показателей смертности, частоты госпитализаций, а также более длительным пребыванием в стационаре.

Таким образом, целью настоящего исследования является определение латентных НУО во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с ХСН ишемической этиологии.

## Материал и методы

**Исследуемая популяция:** были обследованы 174 пациента с ХСН ишемической этиологии, находившихся на стационарном лечении в отделении ХСН Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. М. Миррахимова. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСН: β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, которая не различалась в сравнимых группах. Критерии включения в исследование: больные с ХСН II-IV функционального класса (ФК) (NYHA) ишемической этиологии без нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенной гликемии натощак (НГН), СД-2 и СД 1 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, в возрасте 40-75 лет. Критерии исключения: наличие НГН, НТГ, СД-2 и СД 1 типа в анамнезе, возраст >75 лет, наличие на момент начала исследования острого коронарного синдрома, острой декомпенсации сердечной недостаточности (СН), дисфункции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз). У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Объективные данные:** всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, опрос по шкале FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score). Под курением подразумевается наличие курения в анамнезе. Наряду с измерением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, проведено определение антропометрических параметров с измерением роста, веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Расчет ИМТ проводили в период достижения компенсации СН по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м<sup>2</sup>). За избыточную массу тела принимали значения ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, за ожирение ≥30 кг/м<sup>2</sup>; за абдоминальное ожирение — значения ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин. Оценка ФК СН проводилась по результатам 6-минутного теста с ходьбой.

**Таблица 1**  
Общая клинико-лабораторная характеристика  
всех обследованных пациентов с ХСН  
ишемической этиологии

Показатели	Все пациенты (n=174)
Возраст (лет)*	62,0 (57,0-67,0)
Пол (муж., n (%) / жен., n (%))	107 (61,5)/67 (38,5)
Раса (азиаты n (%) / европейцы n (%))	155 (89,1%)/19 (10,9%)
ОИМ в анамнезе, n (%)	52 (29,9)
Ожирение, n (%)	82 (47,1)
Вес (кг)**	81,67±14,9
ОТ (см)*	102,5 (94,0-109,0)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )*	29,45 (26,4-33,0)
САД (мм рт.ст.)*	130,0 (120,0-160,0)
ДАД (мм рт.ст.)*	80,0 (70,0-100,0)
ЧСС (уд./мин)*	80,0 (70,0-92,0)
FINDRISC (баллы)*	15,0 (12,0-19,0)
Наследственность по СД, n (%)	38 (21,8)
Курение, n (%)	44 (25,3)
АГ, n (%)	132 (75,9)
Глюкоза натощак (ммоль/л)*	4,7 (4,26-5,17)
Глюкоза постпрандиальная (ммоль/л)*	7,9 (5,7-9,9)
Гликогемоглобин (%)*	6,0 (5,5-6,6)
ОХС (ммоль/л)*	4,24 (3,26-4,9)
ТГ (ммоль/л)*	1,3 (0,88-1,7)
ХС ЛНП (ммоль/л)*	2,39 (1,8-2,99)
ХС ЛВП (ммоль/л)*	1,03 (0,9-1,2)
Креатинин (мкмоль/л)*	93,5 (84,0-107,0)
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )*	70,0 (59,0-82,0)
ФВ (%)*	45,0 (33,0-55,0)
СН ФК II (НУНА), n (%)	45 (25,9)
СН ФК III (НУНА), n (%)	98 (56,3)
СН ФК IV (НУНА), n (%)	31 (17,8)
Длительность СН (лет)*	4,0 (2,0-6,0)
Инсулин (мЕ/л)*	61,8 (54,6-74,1)
НОМА-IR*	14,06 (10,9-18,2)
Альдостерон (пг/мл)*	248,06 (184,9-309,7)
Nt-proBNP (пг/мл)*	1220,4 (437,7-2938,5)

Примечание: \* — данные представлены как Me (25%-75%), \*\* — данные представлены как M±SD, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений, АГ — артериальная гипертензия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease-Epidemiology, ФВ — фракция выброса, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

**Лабораторные исследования** включали определение глюкозы венозной крови натощак, постпрандиальной 2-часовой гликемии, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), липидного спектра, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease — Epidemiology). Для определения мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) использовались реактивы Вектор-Бест А-9102, Россия (референсные значения 20-200 пг/мл); альдостерона — BiochemMack, 749-8600, Россия (референсные значения 10-160 пг/мл); инсулина — Вектор-Бест Х-4002, Россия (референсные значения 1,0-25 мЕ/л). Иммуноферментный анализ проводили на аппарате Stat Fax 4200, ELISA, Awareness Technology. ИР рассчитана по формуле НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) • инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Крите-

риями ИР стали показатели НОМА-IR — >2,5. Всем пациентам проведен стандартный оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) [7]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, за нарушение углеводного обмена (НУО) принимали НТГ, НГН и впервые выявленный СД-2 [7].

**Инструментальные исследования** включали 12-канальную электрокардиографию (General Electric Medical System MAC 1200 ST, USA), трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей фракции выброса по Simpson (Philips iE33 xMatrix, Netherlands).

**Статистический анализ.** Microsoft STATISTICA 8,0. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее±стандартное отклонение в виде M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены как медиана — Me 25 и 75 процентиль. При сравнении количественных показателей с непараметрическим распределением в нескольких группах использовали метод Краскела-Уоллиса. Если различия были достоверны, то далее проводили сравнение двух групп парным тестом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Если данные были распределены нормально, то использовался дисперсионный анализ с последующим Post Hoc анализом. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью теста по критерию  $\chi^2$ . Оценка взаимосвязи количественных признаков осуществлялась с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки прогностической значимости на ИР применялся многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Критерием статистической значимости считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст обследованных 174 пациентов составил 62,0 (57,0-67,0) года, среди них мужчин — 61,5%, женщин — 38,5%. Ожирение имела почти половина больных — 47,1%, средний показатель ИМТ также оказался выше нормальных значений 29,45 кг/м<sup>2</sup> (26,4-33,0); артериальная гипертензия зафиксирована у 75,9% пациентов; средние показатели фракции выброса левого желудочка составили 45,0% (33,0-55,0), а длительность СН — 4,0 года (2,0-6,0).

Всем пациентам проведен ОТТГ, по результатам которого у 59 (33,9%) пациентов выявлена НТГ, у 3 (1,7%) — НГН, у 29 (16,7%) — впервые диагностирован СД-2, у 83 (47,7%) не было выявлено НУО. Таким образом, у 52,3% пациентов выявлены латентные НУО в той или иной степени выраженности от предиабета (НТГ, НГН) до впервые выявленного СД-2. Наряду с повышением уровней альдостерона и Nt-proBNP, отмечалось и повышение инсулина. ИР выявлена у всех больных с ХСН (таблица 1).

Для сравнения клинико-лабораторных характеристик больных с и без НУО все пациенты (n=174) были подразделены на 3 группы (таблица 2): 1 группа — без НУО (47,7%, n=83), 2 группа — НТГ

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХСН ишемической этиологии с различной степенью НУО

Показатели	1 гр. — без НУО (n=83)	2 гр. — НТГ (n=59)	3 гр. — СД-2 (n=29)	p
Возраст (лет)	62,0 (56,0-66,0)	65,0 (59,0-68,0)	59,0 (54,0-65,0)	p <sub>2-3</sub> <0,04
Пол (муж., (%)/жен., n (%))	57 (68,7)/26 (31,3)	32 (54,3)/27 (45,7)	16 (55,2)/13 (44,8)	н.д.
Раса (азиаты (n (%))/европейцы (n (%)))	79 (91,8)/7 (8,2)	51 (86,4)/8 (13,6)	25 (86,2)/4 (13,8)	н.д.
FINDRISC, общее количество баллов	13,0 (10,0-15,0)	16,0 (13,0-19,0)	20,0 (18,0-22,0)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,001
Ожирение, n (%)	34 (40,9)	26 (44,1)	21 (72,4)	p <sub>1-3</sub> <0,003 p <sub>2-3</sub> <0,01
ОТ, см	100,14±13,8	101,1±10,0	107,4±11,05	p <sub>1-3</sub> <0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (24,9-32,7)	29,0 (26,4-32,5)	33,0 (29,7-35,5)	p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,004
САД (мм рт.ст.)	130,0 (120,0-160,0)	130,0 (120,0-160,0)	140,0 (120,0-160,0)	н.д.
ДАД (мм рт.ст.)	80,0 (70,0-100,0)	80,0 (70,0-92,0)	90,0 (80,0-100,0)	н.д.
ЧСС (уд./мин)	80,0 (72,0-88,0)	78,0 (70,0-96,0)	82,0 (72,0-94,0)	н.д.
Наследственность по СД, n (%)	8 (9,3)	16 (27,1)	14 (48,3)	p <sub>1-2</sub> <0,006 p <sub>1-3</sub> <0,000
Курение, n (%)	28 (33,7)	10 (16,9)	5 (17,3)	н.д.
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 (5,1-5,9)	6,4 (6,0-6,8)	6,8 (6,4-7,4)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,000
АГ, n (%)	57 (68,7)	47 (79,7)	25 (86,2)	н.д.
Креатинин (мкмоль/л)	91,0 (83,0-108,6)	92,0 (85,0-106,5)	100,0 (84,0-104,0)	н.д.
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	71,0 (61,0-82,0)	66,0 (55,0-84,0)	71,0 (58,0-79,0)	н.д.
ОХС (ммоль/л)	4,2 (3,4-5,1)	4,34 (3,17-4,8)	4,05 (3,26-5,17)	н.д.
ТГ (ммоль/л)	1,23 (0,8-1,58)	1,36 (0,9-1,8)	1,5 (0,99-2,18)	p <sub>1-3</sub> <0,002
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,39 (1,88-2,9)	2,49 (1,6-3,04)	2,2 (1,9-3,05)	н.д.
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	p <sub>1-3</sub> <0,04 p <sub>2-3</sub> <0,03
Инсулин (мЕ/л)	55,6 (50,4-63,47)	64,8 (56,1-82,7)	62,2 (56,9-82,4)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,001
НОМА-IR	10,8 (9,04-12,2)	14,6 (11,2-18,2)	18,6 (15,19-26,7)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,004
Альдостерон (пг/мл)	266,6 (218,45-302,9)	211,8 (166,17-292,7)	281,78 (235,36-318,7)	p <sub>2-3</sub> <0,01
Nt-proBNP (пг/мл)	1158,1 (437,7-2436,7)	1572,9 (328,28-4132,36)	1102,25 (482,7-2969,5)	н.д.
ФВ (%)	45,0 (32,0-51,0)	44,0 (33,0-57,0)	47,0 (32,0-57,0)	н.д.
СНФК II (НУНА), n (%)	17 (19,7)	17 (28,8)	11 (37,9)	н.д.
СН ФК III (НУНА), n (%)	54 (65,1)	32 (54,3)	10 (34,5)	p <sub>1-3</sub> <0,004
СН ФК IV (НУНА), n (%)	12 (14,15)	10 (16,9)	8 (27,6)	н.д.
Длительность ХСН (лет)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-7,0)	3,0 (2,0-5,0)	н.д.

Примечание: данные представлены как Ме (25%-75%), p — достоверность различий, н.д. — недостоверно, ЧСС — частота сердечных сокращений, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease-Epidemiology, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ФВ — фракция выброса.

(33,9%, n=59), 3 группа — СД-2 типа впервые диагностированный (16,7%, n=29). Из статистического анализа исключена группа больных с НГН из-за малого количества человек — 3 (1,7%).

При сравнительном анализе трех групп пациенты с СД-2 достоверно отличались по наличию ожирения по сравнению с группой НТГ и без НУО (p<0,01 и p<0,003, соответственно). Не было выявлено статистически достоверной разницы по таким значимым факторам риска, как курение и артериальная гипертензия в группах с и без НУО. Наличие отягощенной наследственности по СД-2 с высокой достоверностью увеличивает риск развития как СД-2, так и НТГ, по сравнению с контрольной груп-

пой (p<0,000, p<0,006, соответственно). Средние показатели ОТ у больных СД-2 впервые выявленным оказались достоверно выше (107,4±11,05 см) в сравнении с группой без НУО (100,14±13,8 см) (p<0,03). Средние показатели ИМТ, в свою очередь, оказались достоверно выше в группе СД-2, в сравнении с группой НТГ, а в группе НТГ выше, чем в группе с нормогликемией. Что касается показателей липидного спектра, то повышение уровня триглицеридов ассоциировалось с наличием НУО, и было достоверно выше у больных СД-2 впервые установленным по сравнению с группой без НУО (p<0,002). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, в свою очередь, наоборот сни-



Таблица 3

Корреляционный анализ НОМА-IR с клинико-лабораторными параметрами

Показатель	r	p
НОМА-IR и возраст	0,057	0,540
НОМА-IR и ОТ	0,060	0,522
НОМА-IR и ИМТ	0,186	0,045*
НОМА-IR и FINDRISK	0,386	0,000*
НОМА-IR и САД	0,247	0,007*
НОМА-IR и ДАД	0,173	0,063*
НОМА-IR и ЧСС	-0,036	0,701
НОМА-IR и HbA <sub>1c</sub>	0,388	0,000*
НОМА-IR и ОХ	0,035	0,707
НОМА-IR и ТГ	0,105	0,272
НОМА-IR и ЛНП	0,030	0,748
НОМА-IR и ЛВП	0,054	0,570
НОМА-IR и креатинин	-0,069	0,459
НОМА-IR и СКФ (CKD-EPI)	-0,056	0,547
НОМА-IR и альдостерон	0,008	0,926
НОМА-IR и Nt-proBNP	-0,051	0,586
НОМА-IR и ФВ	0,148	0,112
НОМА-IR и длительность СН	-0,134	0,150

Примечание: r — корреляция по Спирмену, \* —  $p < 0,05$ , НОМА-IR — Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (модель оценки гомеостаза для инсулинрезистентности), ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛНП — липопротеин низкой плотности, ЛВП — липопротеин высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса.

жался по мере нарастания тяжести НУО ( $p < 0,04$ ,  $p < 0,03$ , соответственно). По уровню холестерина липопротеидов низкой плотности исследуемые группы достоверно не отличались.

При сравнении групп с и без НУО уровень инсулина был достоверно выше у больных с НТГ ( $p < 0,000$ ) и СД-2 ( $p < 0,001$ ), в сравнении с группой без НУО. По индексу НОМА-IR также имелись статистически значимые различия при сравнении трех исследуемых групп. ИР возрастала по мере увеличения тяжести НУО, и была самой высокой у больных СД-2 впервые диагностированным, по сравнению с группой больных с НТГ и без НУО ( $p < 0,000$ ,  $p < 0,004$ , соответственно).

Концентрация альдостерона была повышена у всех больных ХСН вне зависимости от наличия НУО, однако оказалась достоверно выше у больных СД-2 впервые выявленным в сравнении с группой с НТГ ( $p < 0,01$ ). Концентрация NT-proBNP оказалась высокой у всех больных с ХСН, независимо от тяжести НУО, и не различалась между исследуемыми группами.

Для изучения взаимосвязи ИР со всеми исследуемыми параметрами проведен корреляционный анализ (таблица 3). Обнаружена статистически достоверная взаимосвязь ИР и следующих параметров: ИМТ ( $r = 0,200$ ,  $p < 0,03$ ), общего количества баллов по FINDRISK ( $r = 0,393$ ,  $p = 0,000$ ), САД ( $r = 0,271$ ,  $p = 0,003$ ), ДАД ( $r = 0,193$ ,  $p = 0,036$ ) и HbA<sub>1c</sub> ( $r = 0,365$ ,  $p = 0,000$ ), соответственно.

Таблица 4

Взаимосвязь ИР и клинико-лабораторных показателей

Показатель	$\beta$	p
	$R^2 = 0,119$	
	$F = 3,112$	
	$p < 0,002$	
ИМТ	-	-
FINDRISK	0,195	0,04
САД	-	-
ДАД	0,102	0,277
HbA <sub>1c</sub>	0,199	0,038

Примечание:  $\beta$  — коэффициент множественной регрессии,  $R^2$  — коэффициент детерминации, F — критерий Фишера, p — достоверность коэффициента множественной регрессии.

Для определения независимых предикторов, влияющих на показатели ИР, был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым включением показателей в модель. Была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной использовался индекс НОМА-IR, а в качестве независимых переменных в модель вошли ИМТ, общее количество баллов по FINDRISK, уровни САД, ДАД, HbA<sub>1c</sub>. При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциирующимися с ИР в исследуемой популяции, являются: HbA<sub>1c</sub> ( $\beta = 0,144$ ;  $p = 0,000$ ), FINDRISK ( $\beta = 0,064$ ;  $p = 0,05$ ) и ДАД ( $\beta = 0,102$ ;  $p = 0,277$ ) (таблица 4).

## Обсуждение

Полученные результаты подтверждают концепцию о том, что ХСН — состояние повышенной ИР, сопряжено с высоким риском развития различной степени НУО от предиабета до клинически манифестного СД-2. Результаты исследования приблизительно совпадают с данными [8], согласно которым среди 227 амбулаторных больных с ХСН без НТГ и СД-2 в анамнезе при проведении ОТТГ показали нормальную толерантность к глюкозе у 60% пациентов, у 23% — НТГ и у 18% впервые идентифицировали СД-2 [8]. В ходе исследования PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) распространенность латентных НУО среди 8399 больных с ХСН ФК II-IV (NYHA) также оказалась значительной, составив 38% от предиабета — 25% до СД-2 впервые выявленного — 13% [9]. Имеются данные о том, что ИР ассоциирована как с риском возникновения ХСН, так и с тяжестью заболевания и худшим прогнозом, даже без сопутствующего СД-2 [1]. Независимо от возраста, показателей ОТ, уровня альдостерона, Nt-proBNP, фракции выброса левого желудочка, а также длительности СН, исследованные пациенты с ХСН ишемической этиологии имели высокие показатели ИР. Учитывая, что ИР и гипер-

инсулинемия являются главными патогенетическими механизмами развития НУО, то, как и ожидалось, показатели ИР нарастали по мере тяжести.

В условиях сочетания ХСН и НУО обратное развитие гипергликемии затруднено из-за гиперактивации нейрогормональных систем, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Стоит подчеркнуть, что существует немало исследований, свидетельствующих о том, что именно альдостерон, в отличие от ангиотензина II и ренина, в значительной степени влияет на чувствительность к инсулину [10]. В ходе настоящего исследования концентрация альдостерона была высокой у всех больных с ХСН. А при сравнении групп с НУО оказалась статистически значимо выше в группе больных СД-2 впервые выявленным, в сравнении с группой с НТГ, даже несмотря на то, что медикаментозная терапия в сравниваемых группах не различалась. Также в ходе крупного проспективного исследования повышение уровня альдостерона достоверно ассоциировалось с высоким риском развития ИР [11]. В настоящей работе при корреляционном анализе между ИР и уровнем альдостерона достоверная взаимосвязь отсутствовала. Однако по данным проспективного анализа японской и афроамериканской популяций [12], а также одного из субанализов Фремингемского исследования [13], взаимосвязь между гиперальдостеронизмом и ИР была установлена.

В настоящее время Nt-proBNP является важным маркером, определяющим наличие и тяжесть

ХСН, и связанных с ней неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В ходе настоящего исследования исследуемые группы по уровням Nt-proBNP достоверно не отличались, что ранее также было установлено [8]. Однако взаимосвязи между ИР и уровнями Nt-proBNP не выявлено, в то время как в исследовании [14] между показателями обратная корреляционная связь была. С учетом противоречивых данных литературы необходимы дополнительные исследования.

## Заключение

Распространенность латентных НУО у госпитализированных больных с ХСН ишемической этиологии оказалась высокой, и составила 52,3%. Чаще всего встречались такие НУО, как НТГ — 33,9% и СД-2 впервые диагностированный — 16,7%, реже НГН — 1,7%. Таким образом, своевременное выявление ИР и скрытых НУО у больных ХСН ишемической этиологии во взаимосвязи с показателями нейрогормонального статуса представляется актуальным и научно-обоснованным.

**Благодарности.** Дуйшеналиевой М.Т. и Турганову М.М. за сбор материала, Сатиевой Н.С. за проведение ИФА с определением инсулина, альдостерона и Nt-proBNP.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):364-70. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000022.
2. Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, et al. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. *N Am J Med Sci.* 2013;5(10):611-4. doi:10.4103/1947-2714.120799.
3. Lopaschuk G, Ussher J, Folmes C, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
4. Vardeny O, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and incident heart failure: the ARIC study. *JACC Heart Fail.* 2013;1:531-6. doi:10.1016/j.jchf.2013.07.006.
5. Selvaraj J, Sathish S, Mayilvahanan C, Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Mol Cell Biochem.* 2012 Sept;372(1-2):113-26. doi:10.1007/s11010-012-1452-2.
6. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012;59:1069-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
8. Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):319-26. doi:10.1093/eurjhf/hfq216.
9. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
10. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension.* 2006;48:239-45. doi:10.1161/01.HYP.0000231338.41548.fc.
11. Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR, et al. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension.* 2011;58:1043-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180521.
12. Huan Y, Deloach S, Keith SW, et al. Aldosterone and aldosterone: renin ratio associations with insulin resistance and blood pressure in African Americans. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:56-65. doi:10.1016/j.jash.2011.09.005.
13. Engelman E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation.* 2007;116(9):984-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537.
14. Inoue Y, Kawai M, Minai K, et al. The impact of inverse correlation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and insulin resistance in patients with heart failure. *Metabolism.* 2016;65(3):38-47. doi:10.1016/j.metabol.2015.09.019.