

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380

Н.М. Кушнар'ова,
О.В. Зінич,
А.А. Шупрович

Маркери серцевої недостатності, пов'язані з умовами пролонгованого стресу, та можливості їх корекції сучасними цукрознижувальними препаратами

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Відомо, що при гострих та хронічних стресах часто вражається серцево-судинна система із формуванням у майбутньому серцевої недостатності. Особливого значення набуває моніторинг можливого розвитку серцево-судинних розладів у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), які представляють групу ризику цих ускладнень, які пов'язані з різноманітними неврологічними та серцево-судинними захворюваннями, зокрема серцевою недостатністю (СН). ЦД2 асоціюється з гіршим клінічним статусом і підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинної смертності в пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду (ФВ), порівняно з пацієнтами із СН без ЦД2. Зі свого боку, зниження ФВ є незалежним предиктором летальних і нелетальних клінічних результатів у пацієнтів із ЦД2. Найважливішими причинами СН при ЦД2 є ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія та прямий шкідливий вплив ЦД2 на міокард. Поєднання цих порушень з особливостями змін ФВ лівого шлуночка визначає (ФВЛШ) один із трьох можливих фенотипів СН у пацієнтів, у диференційній діагностиці яких, поряд із клінічними та кардіографічними ознаками, важливу роль відіграють лабораторні маркери СН. Визначення цих біомаркерів в останні роки відкрило нову еру в галузі діагностики та моніторингу серцевої патології, який набуває все більшого поширення в рамках новітнього наукового напрямку – метаболоміки (або метаболічного фенотипування). Оцінка кількісного вмісту цих біомаркерів дозволяє скласти індивідуальну картину механізмів обмінних порушень та визначити шляхи їх корекції. Дані клінічних досліджень виділяють 3 основні біомаркери, які можна розглядати окремо або в комбінації: N-кінцевий пропептид натрійуретичного пептиду (N-проНУП), супресор туморогенезу-2 (СТ2) та білок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (БЗІФР-7). **Метою** цього огляду є аналіз значення відомих серцево-судинних біомаркерів у діагностиці СН у пацієнтів із ЦД2 та

змін рівнів цих біомаркерів у процесі терапії пацієнтів, а також визначення впливу на ризик ускладнень, зокрема при застосуванні сучасних протидіабетичних засобів: інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-1) та агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, лабораторні біомаркери, протидіабетичні засоби.

Населення України в сучасних умовах перебуває в стані постійного стресу, пов'язаного спочатку із наслідками пандемії коронавірусної інфекції, а в теперішній час із війною. Зрозуміло, що війна має особливо значний вплив на психічний стан тих, хто перебуває в зоні бойових дій, де немає програми поведінки іншої, ніж загострення інстинкту самозбереження. Проте під таким же стресом знаходяться родичі військовослужбовців, медичні працівники, тимчасово переміщені особи й всі, хто залишаються в Україні, через постійні повітряні та інформаційні атаки. Відомо, що при гострих та хронічних стресах досить часто вражається серцево-судинна система із формуванням у майбутньому серцевої недостатності. Особливого значення набуває моніторинг можливого розвитку серцево-судинних розладів, які у хворих на ЦД2 представляють групу ризику цих ускладнень у зв'язку з множинними неврологічними та серцево-судинними захворюваннями. Зростання поширеності серцевої недостатності (СН) в сучасному світі призводить до підвищеного ризику смерті, збільшення рівня госпіталізації, зниження якості життя та підвищення витрат через комплексні терапевтичні стратегії [1].

Цукровий діабет 2-го типу і серцева недостатність

Співіснування ЦД2 та СН є частим явищем: клінічно маніфестована СН відзначається в 10–30% усіх осіб із ЦД2, особливо часто у віці 70 років і старше, тоді як у 30–40% усіх випадків гострої чи хронічної СН переважає ЦД2. Пацієнти зі встановленим ЦД2 мають на 33% більший ризик госпіталізації з приводу СН, ніж особи без ЦД2 [2-4]. З усіх цих причин нещодавно рекомендаціями 2021 ESC/HFA визнано, що ЦД2 є основним фактором ризику виникнення СН, виходячи з припущення, що пацієнти з ЦД2 перебувають на першій стадії СН (стадія А). Крім того, проспективні когортні дослідження показують, що СН може передувати розвитку ЦД2 [5]. Отже, крім структурних і функціональ-

них змін, які характеризують діабетичну кардіоміопатію, існує комплексна та взаємопов'язана патофізіологія ЦД2 та СН: ЦД2 підвищує ризик СН, а остання може збільшити ризик розвитку ЦД2 через декілька механізмів, які схиляють пацієнта з СН до інсулінорезистентності [4, 6].

ЦД2 пов'язаний із гіршим клінічним статусом і підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинної смертності в пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ, порівняно з пацієнтами із СН без ЦД2. І навпаки, зниження ФВ є незалежним предиктором летальних і нелетальних клінічних результатів у пацієнтів із ЦД2 [3, 7]. Найважливішими причинами СН при ЦД2 є ІХС, артеріальна гіпертензія та прямий шкідливий вплив ЦД2 типу на міокард. ЦД2 часто не розпізнається в пацієнтів із СН, що підкреслює важливість активного виявлення обох захворювань у клінічній практиці [2].

Попри успіх багатьох широко використовуваних нових цукрознижувальних препаратів при ЦД2, висока поширеність СН при цьому зберігається. Описано порушення регуляції багатьох клітинних механізмів у кардіоміоцитах. До них належать окислювальний стрес, запалення, стрес ендоплазматичного ретикулуму, абераційна передача сигналів інсуліну, накопичення глікованих кінцевих продуктів, зміни автофагії, клітинної та мітохондріальної біоенергетики, ліпотоксичність і змінена трансдукція сигналів (наприклад, кінази рецептора протеїну G, сигналів реніну, ангіотензину, альдостерону, передача сигналів β -2 адренорецепторів). Ці патофізіологічні шляхи можуть підлягати фармакологічній корекції для зниження ризику СН у контексті ЦД2. Успішне націлювання на ці шляхи може змінити прогноз і ризик розвитку СН понад те, що зараз досягається за допомогою наявних цукрознижувальних засобів і препаратів для лікування серцевої недостатності [8].

Фенотипи серцевої недостатності

Традиційно СН поділяють на окремі фенотипи на підставі вимірювання ФВЛШ. Це

Огляди

пов'язано з початковими дослідженнями лікування серцевої недостатності, які продемонстрували істотне поліпшення результатів у пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$. Відповідно до рекомендацій ESC/HFA (2021 р.) оновлена класифікація СН: зі збереженою ФВЛШ $\geq 50\%$ (СНзбФВ), зі зниженою ФВЛШ $\leq 40\%$ (СНзФВ), із помірно зниженою ФВЛШ – від 41% до 49% (СНпзФВ).

СН зі збереженою ФВЛШ (СНзбФВ), за сучасними оцінками, є найбільш частою, домівною формою СН [9, 10]. Через зростаючу поширеність СНзбФВ було визначено як неінфекційну епідемію, хоча під одним визначенням можна знайти гетерогенні клінічні фенотипи з різними характеристиками та механізмами. Відомо, що метаболічний синдром або його окремі компоненти, такі як фібриляція передсердь, хронічна обструктивна хвороба легень і синдром апное уві сні, захворювання нирок та анемія є постійними супутниками цього фенотипу СН [11].

Визначення фенотипів СНзбФВ поки що не отримало повного консенсусу серед дослідників, частково через різне розуміння молекулярних механізмів, відповідальних за численні аспекти захворювання. Описано шість основних фенотипів HFpEF, які характеризуються чіткими клінічними ознаками [11]:

- фенотип, що характеризується процесами старіння (фенотип старіння);
- фенотип, що характеризується надлишковою наявністю жирової тканини (ожиріння або кардіометаболічний фенотип);
- фенотип, пов'язаний з артеріальною гіпертензією;
- фенотип, пов'язаний із легеневою артеріальною гіпертензією;
- фенотип, пов'язаний із захворюванням коронарних артерій (ІХС);
- фенотип, пов'язаний із міопатією лівого передсердя.

Біомаркери серцевої недостатності

У диференційній діагностиці фенотипів СН, поряд із клінічними та кардіографічними ознаками, не останню роль відіграють лабораторні маркери СН, застосування яких в останні роки відкрило нову еру в галузі діагностики та моніторингу у серцевої патології, що набуває все більшого поширення в рамках новітнього наукового напрямку – метаболоміки (інакше метаболічне фенотипування). Застосування сучасних ме-

тодів досліджень дозволило визначити багато розчинних метаболітів (біомаркерів), які змінюються при захворюваннях серцево-судинної системи; оцінка кількісного вмісту цих біомаркерів дозволяє скласти індивідуальну картину механізмів обмінних порушень та шляхів їх корекції. У поєднанні з неінвазивними інструментами візуалізації серцево-судинної системи, метаболоміка може допомогти розумінню причин та патологічних наслідків дисфункції серцево-судинної системи, зокрема й серцевої недостатності [12].

На основі численних досліджень, здійснених у різних країнах, Американською та Європейською спілками кардіологів, для попередження, оцінки та ведення СН у випадках розвитку гіпертонічної хвороби, ускладненої ХСН, Всеукраїнською асоціацією кардіологів, рекомендовано біомаркери для встановлення первинного діагнозу ХСН [10, 13-15]. Саме у хворих зі збереженою ФВЛШ із коморбідною патологією (гіпертонічна хвороба II і ЦД2) особливу вагу мають маркери первинного діагнозу ХСН для раннього визначення ризику маніфестації СН, як-от діастолічної дисфункції лівого шлуночка [16].

Біомаркери серцевої недостатності, що циркулюють і відображають різні механізми ураження серцевих структур, можуть ідентифікувати групи підвищеного ризику серед осіб із цукровим діабетом, які потребують посилення терапії та призначення цукрознижувальних засобів із кардіопротективним ефектом, щоб запобігти розвитку СН, або вже з наявною СН зі збереженою чи зниженою ФВ.

Дані клінічних досліджень виділяють 3 основні маркери, які можна розглядати окремо або в комбінації: N-проНУП, СТ2 та БЗІФР-7 [17] (рис.).

Існують три ендогенні натрійуретичні пептиди (НУП), що секретуються як препрогормони: передсердний (П-НУП), В-типу (В-НУП) і С-типу (С-НУП). Відповідно існує три рецептори НУП: рецептор А, рецептор В і рецептор кліренсу С [18, 19].

СН призводить до погіршення пружно-еластичних властивостей серцевого м'яза, внаслідок чого він не в змозі ефективно опиратися внутрішньому тиску крові та забезпечувати її ефективний викид. Це спричиняє зростання кінцевої діастолічного тиску в камерах серця. Розтягнення цих структур спричиняє збільшення синтезу

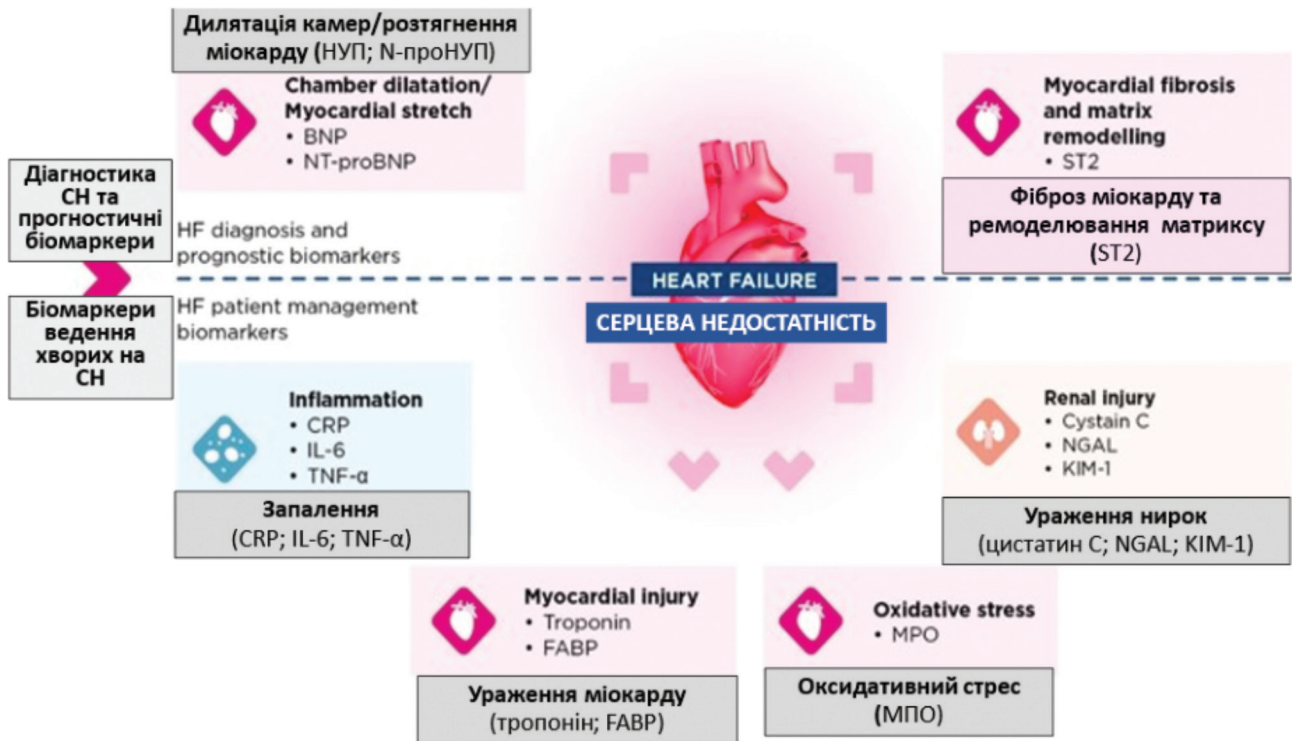


Рис. Потенційні біомаркери в діагностиці та менеджменті серцевої недостатності (СН) [17].

Примітка. НУП – натрійуретичний пептид; N-проНУП – N-кінцевий пропептид натрійуретичного пептиду; СРП – С-реактивний протеїн; ІЛ – інтерлейкін; ФНП – фактор некрозу пухлин; БЗЖК – білок, що зв'язує жирні кислоти; МПО – мієлопероксидаза; МУН-1 – маркер ураження нирок-1; ST2 – супресор туморогенезу (розчинний маркер фіброзу)

Fig. Potential biomarkers in the diagnosis and management of heart failure (HF) [17]

Note. BNP – brain natriuretic peptide; CRP – C-reactive protein; IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor; FABP – fatty acid binding protein; MPO – myeloperoxidase; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – Kidney Injury Molecule1; ST2 – suppression of tumourigenicity 2 (soluble marker of fibrosis).

попередників НУП у міокарді передсердь і шлуночків, причому В-НУП та N-проНУП синтезуються виключно в тканинах серця. Через зв'язування із численними рецепторами, НУП посилюють натрійурез, діурез і вазодилатацію, покращують розслаблення міокарда та зменшують фіброз [20].

Отже, концентрація НУП є віддзеркаленням ранньої чутливої та специфічної регуляторної відповіді організму, кількісним маркером наявності та важкості гемодинамічного стресу і СН [21]. Їхня концентрація відповідає ступеню зростання кінцево-діастолічного тиску, внутрішньо-серцевих тисків наповнення порожнин серця, які є доміантними тригерами розвитку СН.

Мозковий В-НУП і його N-кінцевий фрагмент (N-проНУП) є одними з найбільш широко вивчених біомаркерів, які вважаються золотим стандартом у діагностиці СН. Клінічно ці два

маркери вважаються взаємозамінними, однак слід враховувати деякі відмінності, пов'язані зі швидкістю виведення з плазми. Порівняно з В-НУП, N-проНУП має довший період напіввиведення (60-120 хв) та більш тривалу стабільність у зразках цільної крові при кімнатній температурі, оскільки рівень N-проНУП зберігається в пробі стабільним протягом трьох діб, тоді як В-НУП – 4 години.

Європейські рекомендації визначають, що граничні значення для В-НУП становлять ≤ 35 пг/мл в амбулаторних пацієнтів, відповідно ≥ 100 пг/мл у разі серцевої декомпенсації. Так само для N-проНУП граничні значення становлять ≤ 125 пг/мл в амбулаторних пацієнтів, відповідно ≥ 300 пг/мл у разі серцевої декомпенсації [22].

Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) має важливе значення для регуляції росту та

Огляди

клітинної диференціації в різних тканинах, виступаючи основним медіатором у системі гормонів росту. Було доведено, що ІФР-1 стимулює ангиогенез і має протизапальну та антиапоптозну дію. Крім того, він справляє непрямий вплив на серцево-судинну систему, підвищуючи чутливість до інсуліну [23]. У дослідженні PRIME було припущено існування зв'язку між низьким рівнем ІФР-1, що циркулює, і високою поширеністю ІХС у людей [24].

БЗІФР-7 належить до групи білків, споріднених до ІФР-1, причому має в 500 разів більшу афінність до ІФР-1, ніж інші БЗІФР-(1-6). Основна функція БЗІФР-7 полягає в регуляції доступності ІФР в тканинах, а також у модулюванні зв'язування ІФР-1 з його рецепторами [25]. Завдяки високій спорідненості до інсуліну, БЗІФР-7 спричиняє зниження рівня вільного інсуліну в сироватці крові, він конкурує за зв'язування інсуліну з рецепторами інсуліну, блокуючи зв'язування і зменшуючи фізіологічну відповідь на інсулін. Як наслідок, це може сприяти розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, що значно підвищує ризик розвитку цукрового діабету та ІХС [26-28].

БЗІФР-7 експресується в багатьох нормальних тканинах, зокрема в судинній системі, де він бере участь у регулюванні ангиогенезу. Цей білок пов'язаний із багатьма фізіологічними процесами, включаючи клітинну проліферацію, адгезію, старіння, апоптоз і ангиогенез. Доведено, що БЗІФР-7 бере участь у розвитку багатьох захворювань, включаючи цукровий діабет, ожиріння, гостре ураження нирок і рак, а також може відігравати важливу роль у розвитку атеросклерозу коронарних та периферичних артерій [23, 29].

За даними досліджень, пацієнти з метаболічним синдромом мали в п'ять разів більший ризик розвитку ЦД і вдвічі більший ризик ІХС порівняно з особами без метаболічного синдрому [30]. У дослідженні китайської популяції пацієнти з метаболічним синдромом мали значно вищі рівні сироваткового БЗІФР-7, ніж контрольні здорові суб'єкти [27]. Беручи до уваги роль БЗІФР-7 у метаболізмі інсуліну, він може бути новою потенційною мішенню для лікування інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [23].

Білок БЗІФР-7 було ідентифіковано як незалежний прогностичний біомаркер СН зі зниженою ФВ. Він демонстрував значний зв'язок

із наявністю та тяжкістю ехокардіографічних параметрів аномальної діастолічної функції зі зниженою ФВ. У пацієнтів з амбулаторною СН зі зниженою ФВ концентрації БЗІФР-7 не були пов'язані з розміром лівого шлуночка або систолічною функцією. Навпаки, ті, хто мав підвищені базові концентрації БЗІФР-7, частіше мали аномалії параметрів, що описують діастолічну функцію, таких як індекс об'єму лівого передсердя, трансмітральний коефіцієнт Е/А, коефіцієнт Е/Е' та систолічний тиск правого шлуночка [31].

Крім раніше зафіксованого факту, що високі рівні БЗІФР-7 пов'язані з серцевою гіпертрофією в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, продемонстровано, що вісь БЗІФР-7/ІФР-1 корелює також із діастолічною функцією і може служити біомаркером СН у пацієнтів зі збереженою ФВ; отже, збільшення рівня БЗІФР-7 або співвідношення БЗІФР-7/ІФР-1 може вказувати на погіршення діастолічної функції, несприятливе ремоделювання серця та метаболічні порушення [26, 28, 31]. В іншому дослідженні виявлено значні кореляції між початковим рівнем БЗІФР-7 і вихідними параметрами діастолічної дисфункції: Е/А, Е/Е', індексом маси лівого шлуночка (LV), Е', індексом об'єму лівого передсердя й оціненим показником систолічного тиску правого шлуночка [31].

Було виявлено, що підвищена концентрація БЗІФР-7 суттєво та незалежно пов'язана з віддаленою смертністю від ССЗ у пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій різної локації [32]. Однак рівні БЗІФР-7 істотно не відрізнялися між хворими на інфаркт міокарда та стабільною ІХС; не виявлено значущих зв'язків між концентраціями БЗІФР-7 і ступенем коронарних уражень [25]. Також клінічними дослідженнями встановлено, що підвищена концентрація БЗІФР-7 у хворих з ІХС, на відміну від контрольної групи, асоціювалась не тільки з встановленими факторами ризику серцевої недостатності, такими як коронарний та периферичний атеросклероз, порушення функції нирок і метаболізму глюкози, але також із маркерами пошкодження або перевантаження міокарда: високочутливим тропоніном та N-проНУП [23, 25].

Фактор, що стимулює ріст (СТ2) є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Вважають, що СТ2 бере участь у гострій відповіді міокарда на стрес і травму. Лігандом СТ2 є інтерлей-

кін-33, і ця взаємодія відіграє роль у запобіганні гіпертрофії серця та фіброзу після перевантаження тиском, його часто називають рецептором, подібним до ІЛ-1. Існує дві ізоформи СТ2 – розчинна форма (рСТ2) і трансмембранний рецептор (СТ2Л). СТ2Л діє як рецептор для інтерлейкіна-33, тому взаємодія цих двох речовин забезпечує кардіопротекторні ефекти з послабленням серцевого фіброзу, гіпертрофії та апоптозу. Однак рСТ2 активно зв'язується з інтерлейкіном-33 і, отже, конкурує з взаємодією СТ2Л/інтерлейкін-33, що, своєю чергою, зменшує вищезгадані кардіопротекторні ефекти. рСТ2 досліджували при серцевій недостатності в різних ситуаціях, і було встановлено, що він тісно пов'язаний із фіброзом міокарда та ремоделюванням міокарда. У 2017 році його було включено до рекомендацій щодо стратифікації додаткового ризику пацієнтів із гострою та хронічною СН.

Шляхи фармакотерапії пацієнтів із ЦД2 при СН з застосуванням інгібіторів НЗКТГ-2 та агоністів рецепторів ГПП-1

Для лікування ЦД2 сьогодні використовуються такі нові терапевтичні засоби, як іНЗКТГ-2 та арГПП-1. У результаті масштабних рандомізованих клінічних досліджень доведено кардіопротекторні ефекти цих ліків, включаючи зниження серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок та зменшення госпіталізації з приводу серцевої недостатності.

На основі результатів вищезазначених досліджень Європейська та Американська діабетичні асоціації випустили нові рекомендації, які беззаперечно схвалюють використання препаратів груп іНЗКТГ-2 та арГПП-1 у поєднанні з метформіном для пацієнтів із ЦД2, які мають додаткові серцево-судинні супутні захворювання або фактори ризику, з метою запобігання серцево-судинним подіям.

Результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували кращий ефект іНЗКТГ-2 щодо зниження частоти серцевої недостатності та прогресування хронічної хвороби нирок, тоді як арГПП-1 – зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. До того ж, нещодавні рекомендації Європейського товариства кардіологів, а також Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації щодо лікуван-

ня СН підкреслили важливість застосування іНЗКТГ-2 в пацієнтів із СН незалежно від наявності ЦД2 [33].

У великому когортному дослідженні в Скандинавських країнах за участі 87 525 пацієнтів, що приймали іНЗКТГ-2 та 63 921 пацієнт, що застосовували арГПП-1 порівнювали кардіо-васкулярні та ренальні ефекти двох груп препаратів. Застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1 супроводжувалось аналогічним ризиком серцевої недостатності та меншим ризиком серйозних захворювань нирок, тоді як застосування арГПП-1 порівняно з іНЗКТГ-2 було пов'язане з дещо нижчим ризиком серйозних серцево-судинних подій [34].

У дослідженні, проведеному на Тайвані серед 26 032 пацієнтів, які почали приймання арГПП-1 або іНЗКТГ-2, зафіксовано порівнювану ефективність цих засобів щодо кількох серцево-судинних наслідків, зокрема однакові ризики інфаркту міокарда, інсульту, у тому числі ішемічного інсульту та геморагічного інсульту. Однак ефективність цих препаратів може відрізнятися в окремих підгрупах пацієнтів, а саме, лікування арГПП-1 асоціювалося з підвищеним ризиком тотального інсульту та ішемічного інсульту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, на відміну від пацієнтів без хронічної хвороби нирок. Відзначають, що терапія арГПП-1 у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями супроводжувалась зниженим ризиком геморагічного інсульту, порівняно з пацієнтами без серцево-судинних захворювань [35].

Комбіноване застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1, за рахунок різних механізмів зниження рівня глюкози, може створювати додаткові синергетичні ефекти [36, 37]. Це обґрунтували результати метааналізу, що включив 8 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких брали участь 1895 пацієнтів із ЦД2. Комбінована терапія арГПП-1/іНЗКТГ-2 сприяла суттєвішому зниженню рівнів глікемії (включаючи рівні HbA1c, глікемію натще та 2-годинну), ніж при монотерапії. Крім того, комбінована терапія також була пов'язана з кращим впливом на надмірну масу тіла, систолічний артеріальний тиск, рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Останнім часом доведена ефективність окремих представників арГПП-1 в уповільненні хронічної ниркової недостатності. Так, результати дослідження FLOW, в якому взяли участь більш

Огляди

як 3500 пацієнтів, довели, що щотижневе застосування 1,0 мг семаглутиду знижувало на 24% ризик ниркових подій (комбінований показник, що включав ниркову недостатність та зниження ШКФ мінімум на 50%), уповільнюючи зниження швидкості клубочкової фільтрації та сприяючи зменшенню серцево-судинної смертності на 29% [38]. Відзначають, що при отриманні достатньої кількості доказів, показання для призначення арГПП-1 також можуть бути переглянуті та розширені.

Отже, потенційний вплив сучасних цукрознижувальних засобів на маркери розвитку серцевої недостатності може допомогти деталізувати механізми формування серцево-судинної патології та значно покращити якість життя пацієнтів з огляду на зменшення інвалідизації від прогресування серцевої недостатності, смертності від кардіоваскулярних причин та покращення якості життя.

Список використаної літератури

- Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20(5):853-72. doi: 10.1002/ehf.1170.
- Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Nov 6;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.
- Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023 May;28(3):585-96. doi: 10.1007/s10741-022-10238-6.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar; 1:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linsens GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-18. doi: 10.1111/dom.14074.
- Kenny H, Abel E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019 Jan 4;124(1):121-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 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 J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 May 12;141(19):e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.
- Stoicescu L, Crişan D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 8;25(2):794. doi: 10.3390/ijms25020794.
- Koh AS, Kovalik JP. Metabolomics and cardiovascular imaging: a combined approach for cardiovascular ageing. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):1738-50. doi: 10.1002/ehf2.13274.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017 May 30;135(22):e1054-91. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2019; 25(8): 584-619. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.007.
- Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. *Український кардіологічний журнал.* 2019;26(2):11-22 (Voronkov LG, Berezin OE, Zharinova VYu, Zhebel VM, Koval OA, Rudyk YuS, et al. Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2019;26(2):11-22). Ukrainian.
- Антонюк ЯО, Гуменюк АФ, Пашкова ЮП, Сакович ОО, Жебель ВМ. Діагностична цінність визначення натріуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в чоловіків. *Запорізький медичний журнал.* 2020;22(5):627-36 (Antoniuk YO, Humeniuk AF, Pashkova YP, Sakovych OO, Zhebel VM. The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(5):627-36). Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2020.5.214729.
- Theresa AM, Marco M, Marianna A, Roy SG, Andreas B, Michael B, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contributio. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in routine heart failure clinical care. *Card Fail Rev.* 2019 Feb;5(1):50-6. doi: 10.15420/cfr.2018.27.2.
- Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, et al. Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: from molecular evidences to clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2019 May 28;20(11):2629. doi: 10.3390/ijms20112629.
- Maisel AS, Duran M, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Fail Clin.* 2018 Jan;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
- Krzysiński P, Piechota W, Piotrowicz K, Gielera G, Woźniak-Kosek A. Association of estimated insulin resistance with N-terminal B-type natriuretic peptide concentration in men with metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2019 Dec 18;2019:8571795. doi: 10.1155/2019/8571795.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Lisowska A, Szyszkowska A, Knapp M, Łapińska M, Kondraciuk M, Kamińska I et al. IGF1P7 Concentration may reflect subclinical myocardial damage and kidney function in patients with stable

- ischemic heart disease. *Biomolecules*. 2022 Feb 8;12(2):274. doi: 10.3390/biom12020274.
24. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:6-16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002.
 25. Lisowska A, Świąćki P, Knapp M, Gil M, Musiał WJ, Kamiński K et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP 7) as a new biomarker in coronary heart disease. *Adv Med Sci*. 2019 Mar;64(1):195-201. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.017.
 26. Szyszowska A, Barańska S, Sawicki R, Tarasiuk E, Dubatówka M, Kondraciuk M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) – new diagnostic and prognostic marker in symptomatic peripheral arterial disease? – pilot study. *Biomolecules*. 2022 May 17;12(5):712. doi: 10.3390/biom12050712.
 27. Liu Y, Wu M, Ling J, Cai L, Zhang D, Gu HF et al. Serum IGFBP7 levels associate with insulin resistance and the risk of metabolic syndrome in a Chinese population. *Sci Rep*. 2015 May 18;5:10227. doi: 10.1038/srep10227.
 28. Barroso MC, Kramer F, Greene S, Scheyer D, Kohler T, Karoff M, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016;16:199. doi: 10.1186/s12872-016-0376-2.
 29. Schanz M, Shi J, Wasser C, Alscher MD, Kimmel M. Urinary [TIMP-2]×[IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin Cardiol*. 2017 Jul;40(7):485-91. doi: 10.1002/clc.22683.
 30. Vesa CM, Popa L, Popa AR, Rus M, Zaha AA, Bungau S, et al. Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Diagnostics (Basel)*. 2020 May 16;10(5):314. doi: 10.3390/diagnostics10050314.
 31. Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, Chen HH, Stevens SR, Anstrom KJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: results from the RELAX trial. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov;4(11):860-9. doi: 10.1016/j.jchf.2016.08.002.
 32. Urbonaviciene G, Frystyk J, Urbonavicius S, Lindholt JS. IGF-I and IGFBP2 in peripheral artery disease: results of a prospective study. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Apr;48(2):99-105. doi: 10.3109/14017431.2014.891760.
 33. Rolek B, Haber M, Gajewska M, Rogula S, Pietrasik A, Gąsecka A. SGLT2 inhibitors vs. GLP-1 agonists to treat the heart, the kidneys and the brain. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jul 30;10(8):322. doi: 10.3390/jcdd10080322.
 34. Ueda P, Wintzell V, Dahlqvist E, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S. et. The comparative cardiovascular and renal effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A Scandinavian cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Mar;24(3):473-85. doi: 10.1111/dom.14598.
 35. Dong YH, Chang CH, Lin JW, Yang WS, Wu LC, Toh S. Comparative cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1623-37. doi: 10.1111/dom.14741.
 36. Jia W, Weng J, Zhu D, Ji L, Lu J, Zhou Z, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Sep;35(6):e3158. doi: 10.1002/dmrr.3158.
 37. Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2017 Sep;129(7):686-97. doi: 10.1080/00325481.2017.1342509.
 38. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.

Список скорочень

арГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1
ІНЗКГТ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

ІХС – ішемічна хвороба серця
НУП – натрійуретичний пептид
СН – серцева недостатність
СТ2 – супресор туморогенезу 2
ФВ – фракція викиду
ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1
БЗІФР-7 – білок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту
Н-проНУП – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону

Markers of heart failure associated with conditions of prolonged stress and the possibility of their correction with modern hypoglycemic drugs

N.M. Kushnareva, O.V. Zynych, A.A. Shuprovich

State Institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Abstract. It is known that acute and chronic stress often affects the cardiovascular system with the formation of heart failure in the future. The monitoring of the possible development of cardiovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who represent a group at risk of these complications associated with various neurological and cardiovascular diseases, including heart failure (HF). T2DM is associated with worse clinical status and increased all-cause and cardiovascular mortality in HF patients with both reduced and preserved ejection fraction (EF) compared with HF patients without diabetes. For its part, a decrease in EF is an independent predictor of fatal and non-fatal clinical outcomes in T2DM patients. The most important causes of HF in T2DM are coronary heart disease, arterial hypertension, and direct harmful effects of T2DM on the myocardium. The combination of these disorders with the features of changes in the left ventricle EF determines one of the 3 possible phenotypes of HF in patients. The laboratory markers of HF play an important role in the differential diagnosis of the HF phenotypes, along with clinical and cardiographic signs. The determination of these biomarkers in recent years has opened a new era in the field of diagnosis and monitoring of cardiac pathology, which is becoming increasingly widespread within the framework of the newest scientific direction – metabolomics (or metabolic phenotyping). Estimating the quantitative content of these biomarkers makes it possible to create an individual picture of the mechanisms of metabolic disorders and to determine ways of their correction. Evidence from clinical trials identifies 3 main biomarkers that can be considered individually or in combination: NT-proBNP, ST2 peptide, and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP -7). The purpose of this review is to analyze the significance of the levels of known cardiovascular biomarkers in the treatment of HF in patients with T2DM and the changes in the levels of these biomarkers during the treatment of patients, as well as to determine the impact on the risk of complications, in particular,

Огляди

when using modern antidiabetic drugs: sodium-dependent glucose cotransporter inhibitor type 2 (SGLT2) and glucagon-like peptide-1 (ar-GLP-1) receptor agonists.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, left ventricular ejection fraction, heart failure, laboratory biomarkers, antidiabetic drugs.

Для цитування: Кушнарєва НМ, Зінич ОВ, Шупрович АА. Маркери серцевої недостатності, пов'язані з умовами пролонгованого стресу, та можливості їх корекції сучасними цукрознижувальними препаратами. *Ендокринологія*. 2024;29(4):380-388. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380.

Адреса для листування: Кушнарєва Наталія Миколаївна, natalijakush@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-7437-0309.

Особистий внесок: Кушнарєва Н.М. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту; Зінич О.В. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту, редагування тексту; Шупрович А.А. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: бюджетне, за підтримки МОЗ України, № 538, від 01.2022 р., в рамках НДР: «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу в постковідному періоді».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 24.09.2024 р.; перероблена 07.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Kushnareva NM, Zynych OV, Shuprovich AA. Markers of heart failure associated with conditions of prolonged stress and the possibility of their correction with modern hypoglycemic drugs. *Endokrynologia*. 2024;29(4):380-388. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380.

Correspondence address: Kushnareva Nataliya Mykolaivna, natalijakush@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kushnareva Nataliya Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Zynych Olesya Vadimivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Shuprovich Angela Anatholivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-7437-0309.

Personal contribution: Kushnareva N.M. – study and analysis of literary sources and text writing; Zynych O.V. – study and analysis of literary sources and text writing, text editing; Shuprovich A.A. – study and analysis of literary sources and text writing.

Funding: budgetary, with the support of the Ministry of Health of Ukraine, No. 538, dated 01.2022, within the framework of research work: «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretinomimetics and sodium-dependent glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes in the post-diabetic period».

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received September 24, 2024; revised November 07, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.