

DOI: 10.26693/jmbs05.01.125

УДК 616.12–005.4]–03–08

Королюк О. Я.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ТРИГЛІЦЕРИДІВ КРОВІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра внутрішньої медицини № 2, Україна

olga_korolyuk@ukr.net

Гіпертригліцеридемію виявляють у 74% пацієнтів з метаболічним синдромом. Не зважаючи на появу нових доказів про її незалежний вплив на ризик серцево–судинних ускладнень та смертність, вона розглядається як фактор резидуального ризику після холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для з'ясування особливостей клінічних проявів, метаболічних порушень та довгострокових серцево–судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з метаболічним синдромом обстежено 107 пацієнтів. За рівнем тригліцеридів крові $<1,7$ та $\geq 1,7$ ммоль/л учасників поділено на групу 1 ($n=58$, 28 чоловіків, 21 жінка) та групу 2 ($n=58$, по 29 чоловіків та жінок). У хворих групи 1 частіше виникала фібриляція передсердь (24,5% vs. 10,3%, $p=0,07$) та дилатація камер серця з появою регургітації на атріовентрикулярних клапанах (59,2% vs. 32,7%, $p=0,007$). У пацієнтів з гіпертригліцеридемією виявлено вищі рівні Log (тригліцериди / холестерин ліпопротеїнів високої щільності) і продукту акумуляції ліпідів ($p<0,0001$), інсуліну і С–пептиду натще ($p<0,003$), глікемії в усіх точках орального глюкозотолерантного тесту ($p<0,02$) та індексу HOMA ($p<0,002$), але нижчі індекси Matsuda і deFronzo ($p<0,005$), а також вищу частоту стеатозу печінки (81% vs. 55%, $p=0,01$) та патології жовчного міхура (55,2% vs. 34,7%, $p=0,051$). У 55,2% жінок групи 2 проведено гістероваріектомію (vs. 34,7% у групі 1, $p=0,018$). За 40 місяців зафіксовано 27 нових випадків діабету (23,8% у групі 1 та 41,5% у групі 2, кумулятивні частки виживання 72,8% і 35,4% відповідно, $p=0,039$). Не зважаючи на тривалий прийом аторвастатину у дозах 20–40 мг, за 50 місяців спостереження документовано 53 госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності чи порушення ритму, з них 3 фатальні (у 30,6% пацієнтів групи 1 та 65,5% групи 2, кумулятивні частки виживання 69,0% та 30,7% відповідно, $p=0,0002$), причому у групі 2 навіть у осіб із вмістом ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л.

Ключові слова: тригліцериди крові, ішемічна хвороба серця, діабет, серцево–судинні ускладнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ ім. Данила Галицького «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держ. реєстрації 0107U001050.

Вступ. У нормі сироватковий рівень тригліцеридів (ТГ) натще складає $\leq 1,69$ ммоль/л. Рівні в межах 1,7–2,25 / 2,26–11,29 / 11,3–22,57 / $\geq 22,58$ ммоль/л вважаються відповідно м'якою / помірною / тяжкою та дуже тяжкою гіпертригліцеридемією (ГТЕ). Ризик серцево–судинних захворювань (РССЗ) при помірній ГТЕ більш виражений, ніж при тяжкій [1]. Разом зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ГТЕ часто входить у кластер метаболічного синдрому (МС), хоча і не є його обов'язковим компонентом. З–поміж усіх критеріїв МС, частота ГТЕ складає 74%, посідаючи друге місце після артеріальної гіпертензії (АГ). Серед осіб з МС це порушення найчастіше виявляють у пацієнтів із атеросклеротичними хворобами, тоді як при тяжкій серцевій недостатності (СН) поширеність ГТЕ значно нижча [2].

Роль ТГ як незалежного фактора РССЗ чітко не встановлена. Багато досліджень свідчать, що ГТЕ підвищує ризик, хоча і не так сильно, як загальний холестерин (ХС) та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [3, 4]. Незалежна роль ГТЕ часто нівелюється при одночасному ураженні впливу ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ [5, 6]. За даними досліджень Hoorn та Nurses' Health, підвищений РССЗ існує лише при поєднанні ГТЕ з високим рівнем ХС ЛПВЩ [7, 8]. Два інші великі дослідження не виявили зв'язку ГТЕ з ризиком

першого гострого коронарного ускладнення [9] та великих коронарних подій [10].

Опубліковані цього року настанови ECS щодо ведення діабету, предіабету та ССЗ акцентують на пріоритетності зниження ХС ЛПНЩ статинами (клас доказів I, рівень A); у якості альтернативи рекомендовано додавання езетимибу (I, B) або призначення інгібіторів PCSK9 (I, A). Лише після досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, пацієнтам з ГТЕ і низьким вмістом ХС ЛПВЩ рекомендовано зменшення маси тіла, обмеження алкоголю та призначення фібраторів (IIa, B) [11].

З іншого боку, з'являється все більше доказів про незалежний вплив ГТЕ на РССЗ. Проведене в кінці 80-х років Паризьке проспективне дослідження, яке включало 943 пацієнти з діабетом і предіабетом, продемонструвало, що тільки рівень ТГ крові корелював з коронарною смертністю [12]. Два пізніші метааналізи встановили, що рівень ТГ крові незалежно пов'язаний з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ) та смерті [3, 13]. Встановлено зв'язок ГТЕ з підвищеним ризиком утворення атеросклеротичних бляшок навіть серед пацієнтів, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ під впливом статинів [14].

Отже, ГТЕ є частим проявом, хоч і не обов'язковим компонентом МС. Не зважаючи на появу нових доказів, на сьогодні цю дисліпідемію розглядають лише як фактор резидуального РССЗ, а потреба і методи зниження ТГ крові досі чітко не визначені.

Мета роботи: з'ясувати особливості клінічних проявів, метаболічних порушень та довгострокових серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС з МС у залежності від рівня ТГ крові.

Матеріал та методи дослідження. Після підписання інформованої згоди у дослідження включено 107 пацієнтів (57 чоловіків та 50 жінок) з верифікованим діагнозом ІХС (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006) та МС, який встановлювали за наявності ≥ 3 критеріїв Міжнародної федерації з вивчення діабету, 2005. Усім учасникам проведено антропометрію з вимірюванням зросту, маси тіла, індексу маси тіла ($IMT = \text{зріст у м} / [\text{маса тіла у кг}]^2$), окружностей талії і стегон та обчисленням їх співвідношення (ОТ/ОС); визначення високочутливого С-реактивного протеїну імуноферментним методом (набір ХЕМА, Росія), фібриногену гравіметричним методом (набір Біофарма, Україна), креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD, активності γ -глутамілтрансферази (ГГТ) і трансаміназ (стандартні набори CORMAY, Польща) у сироватці крові, глікованого гемоглобіну (A1c) у цільній венозній крові методом йонообмінної хроматографії та рівні ХС, ТГ,

ХС ЛПВЩ у сироватці крові (стандартні набори HUMAN, Німеччина, біохімічний аналізатор Stat fax 1904 Plus), оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) з визначенням глюкози в плазмі крові глюкозооксидазним методом, інсуліну та С-пептиду у сироватці крові методом твердофазової ензимної імуносорбції (набори DRG Instrumentals GmbH, Німеччина; аналізатор TECAN sunrise remote F 039300) у чотирьох точках – натще, та на 30-й, 60-й і 120-й хвилини після перорального вживання 75 г глюкози, розчиненої у воді, з подальшим розрахунком індексів чутливості до інсуліну за формулами:

- $HOMA-IR = I_0 \times G_0 / 22,5$, де I_0 – інсулін натще у мкОд/мл, G_0 – глюкоза натще у ммоль/л [15].
- Індекс Matsuda = $10000 / \sqrt{(I_0 \times G_0)} \times (I_c \times G_c)$, де I_0 – інсулін натще, I_c – середні значення інсуліну впродовж ОГТТ у мкОд/мл; G_0 – глюкоза натще, G_c – середні значення глюкози впродовж ОГТТ у мг/дл [16].
- Розподільний індекс DeFronzo = $nPPK / G_{0-120} \times \text{індекс Matsuda}$, де $nPPK / G_{0-120}$ – відношення наростаючих площ інсуліну і глюкози впродовж ОГТТ [17].

Концентрацію ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда, ХС неЛПВЩ – як різницю між ХС і ХС ЛПВЩ. Визначали відношення ТГ/ХС ЛПВЩ та його логарифм, нульове значення якого відповідає діаметру часточок ЛПНЩ 25,5 нм і відмежовує нормальний тип А (від'ємні значення) від атерогенного типу В (додатні значення) [18]. У якості маркера ектопічного відкладання ліпідів розраховували продукт акумуляції ліпідів (ПАЛ) за формулами: $ПАЛ = (ОТ - 58) \times ТГ$ для жінок, $ПАЛ = (ОТ - 65) \times xТГ$ для чоловіків, де ОТ – окружність талії [19].

Інструментальні методи включали стандартну електрокардіографію, трансторакальну доплерокардіографію (апарат Kontron Sigma 44) з визначенням геометричного типу ремоделювання міокарда лівого шлуночка та УСГ органів черевної порожнини (апарат TOSHIBA «Nemio» XG). Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка вважали значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) $>50 \text{ г/м}^{2,7}$ для чоловіків та $>47 \text{ г/м}^{2,7}$ для жінок відповідно до рекомендацій ECS/ESH, 2018. Стеатоз печінки (СП) діагностували за наявності таких ознак: дифузна гіперехогенність печінки, погана візуалізація стінок ворітних вен, дорсальне затухання ехосигналу.

Проспективна частина дослідження тривала 50 місяців. У якості комбінованої кінцевої точки обрано документовані випадки госпіталізації з приводу будь-якого з таких ускладнень, у тому числі фатальних: гострий коронарний синдром (ГКС), декомпенсація СН, пароксизмальне порушення ритму.

На підставі отриманих даних аналізували виживання пацієнтів обох груп методом Каплана–Мейера, оцінюючи кумулятивну частку виживання (КЧВ) із застосуванням F–критерію Кокса для порівняння груп.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA). Оскільки розподіл показників не відповідав розподілу Гауса, використовували непараметричні методи. Відносні величини представлено у відсотках, групи порівнювали за точним тестом Фішера. Кількісні величини представлено як медіану [25–й; 75–й квартилі], порівняння проводили за критерієм Манн–Уїтні. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом Кендалла (τ). Критичний рівень значимості приймали рівним 0,05.

Висновок комісії з питань етики при ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол №3 від 23.03.2009): надані для експертизи матеріали дослідження науково обґрунтовані та включають заходи забезпечення безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально–етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково–медичних досліджень із поправками (2000 та 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження. Серед учасників було 33 пацієнти із стабільними формами ІХС (стабільна стенокардія II–IV функціональних класів або післяінфарктний кардіосклероз), 38 з нестабільною стенокардією, 14 з ІМ без елевації сегмента ST та 22 з ІМ з елевацією сегмента ST, яких поділено на дві групи за рівнем ТГ. До групи 1 увійшло 49 пацієнтів (28 чоловіків та 21 жінка) з рівнем ТГ <1,7 ммоль/л; до групи 2 – 58 пацієнтів (по 29 чоловіків та жінок) з ГТЕ (23 пацієнти з помірною, решта з м'якою ГТЕ).

Групи суттєво не відрізнялись за віком, кількістю пацієнтів з ГКС, перенесеним ІМ чи інсультом, діагностованим атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок або тяжкою застійною СН. Напади ангінозного болю у стані спокою дещо частіше виникали у пацієнтів з ГТЕ, тоді як надуживання алкоголю та (екс-)куріння переважали у групі 1. Медіани показників антропометрії та артеріального тиску також суттєво не відрізнялись, оскільки усі пацієнти мали надмір маси тіла та АГ з кризовим перебігом більш, ніж у половини осіб у кожній групі. Що стосується проявів асоційованого з гіпертензією пошкодження органів, то близько 60% пацієнтів обох груп мали протеїнурію, а частота виявлення зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² та гіпертрофії лівого шлуночка незначно переважала у групі 2 (табл. 1).

Таблиця 1 – Початкові характеристики учасників дослідження

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	p ₁₋₂
Вік, роки	66,0 [58,0; 71,0]	61,5 [53,0; 70,0]	0,237
ГКС,%	67,3	70,7	0,674
Стенокардія спокою,%	51,0	67,2	0,114
Перенесений ІМ,%	44,9	37,9	0,555
Перенесений інсульт,%	30,6	32,7	0,839
ААНК,%	32,7	27,6	0,673
Тяжка застійна СН,%	32,7	27,6	0,673
Куріння,%	36,7	27,6	0,401
Надуживання алкоголю,%	10,2	6,9	0,729
ІМТ, кг/м ²	30,0 [27,0; 34,4]	30,7 [28,1; 33,3]	0,523
ОТ, см	108 [96; 117]	107,5 [96; 117]	0,531
ОС, см	109,0 [102;118]	109 [103;115]	0,933
Відношення ОТ/ОС	30,0 [27,0; 34,4]	30,7 [28,1; 33,3]	0,475
САТ, мм рт.ст.	140 [130; 160]	140 [125; 155]	0,453
ДАТ, мм рт.ст.	85 [80; 100]	85 [80; 90]	0,753
Кризовий перебіг АГ,%	53,1	62,1	0,432
Протеїнурія,%	57,1	60,3	0,844
рШКФ, мл/хв/1,73м ²	85,9 [73,1; 96,4]	77,2 [66,4; 94,9]	0,274
ХХН 3–4,%	59,2	51,2	0,282
ГЛШ,%	69,3	79,3	0,170
ЧСС, уд./хв	79 [70; 94]	78 [67; 91]	0,503
Фібриляція передсердь,%	24,5	10,3	0,069
Атріомегалія,%	61,2	44,8	0,120
РАВК,%	59,2	32,7	0,007
Фібриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,1]	3,7 [3,0; 4,0]	0,539
СРП, мг/л	27,0 [20,5; 30,3]	26,8 [23,0; 32,0]	0,629

Примітки: ААНК – атеросклероз артерій нижніх кінцівок, АГ – артеріальна гіпертензія, АТ – артеріальний тиск (С – систолічний, Д – діастолічний), ГКС – гострий коронарний синдром, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ІМ – інфаркт міокарда, ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії, ОС – окружність стегон, СРП – реактивний протеїн, РАВК – регургітація на атріовентрикулярних клапанах, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЧСС – частота серцевих скорочень.

У пацієнтів групи 1 у 1,8 разів частіше виявляли регургітацію на АВ клапанах ($p=0,007$), у 1,4 рази частіше атріомегалію ($p=0,12$) та у 2,4 рази частіше фібриляцію передсердь ($p=0,069$). Кореляційні зв'язки ФП підсумовано у **табл. 2**.

Таблиця 2 – Значущі кореляційні зв'язки фібриляції передсердь

Показники	t	p
Вік	0,175	0,007
Частота серцевих скорочень	0,257	<0,0001
Тяжка застійна серцева недостатність	0,241	0,0002
Фізична активність	-0,204	0,002
Атеросклероз артерій нижніх кінцівок	0,195	0,003
Протеїнурія	0,140	0,036
Загальний холестерин	-0,170	0,009
Тригліцериди	-0,129	0,049
ХС неЛПВЩ	-0,138	0,035
Індекс маси міокарда лівого шлуночка	0,203	0,002
Індекс розміру лівого шлуночка	0,185	0,005
Фракція викиду лівого шлуночка	-0,234	0,0003
Регургітація на АВ клапанах	0,265	<0,0001
Розмір лівого передсердя	0,308	<0,0001
Розмір правого шлуночка	0,247	0,0002

Серед метаболічних порушень слід відзначити значно вищі значення $\text{Log}(\text{TГ}/\text{ХС ЛПВЩ})$ та ПАЛ, глікемії в усіх точках ОГТТ, інсуліну і С-пептиду натще та індексу HOMA-IR, але нижчі показники індексу Matsuda та удвічі нижчі значення розподільного індексу deFronzo у пацієнтів з ГТЕ у порівнянні з групою 1. Інші показники ліпідограми та значення А1с суттєво не відрізнялись між групами (**табл. 3**).

Що стосується комбінації різних варіантів дисліпідемії, то в обох групах найчастіше виявляли підвищені показники ХС та ХС ЛПНЩ у поєднанні з низьким або нормальним вмістом ХС ЛПВЩ (42,9% vs. 41,4% та 24,5% vs. 25,9% відповідно, **рис. 1 А**). У групі 2 було менше пацієнтів з еуглікемією та значно більше пацієнтів з гіперглікемією як натще, так і після навантаження глюкозою (**рис. 1 Б**).

За 40 місяців спостереження зафіксовано 27 нових випадків діабету, 17 з яких виникли у групі 2 – у 10 осіб з м'якою та 7 пацієнтів з помірною ГТЕ (**рис. 2 А**). Виникнення діабету корелювало зі ступенем підвищення ТГ ($t = 0,288$, $p = 0,023$). Серед пацієнтів-конвертерів у 81,5% був підвищений початковий рівень ХС ЛПНЩ, а у 55,5% знижений рівень ХС ЛПВЩ. Проте, якщо у групі 1 виникнення діабету не зафіксовано у жодного пацієнта з вмі-

Таблиця 3 – Початкові показники ліпідного і вуглеводного обміну

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	p_{1-2}
ХС, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,1]	5,6 [4,8; 6,3]	0,225
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,37]	0,96 [0,88; 1,40]	0,697
ХС неЛПВЩ, ммоль/л	3,8 [3,2; 4,9]	4,3 [3,7; 5,1]	0,195
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,5 [2,5; 4,4]	3,4 [2,3; 4,1]	0,371
$\text{Log}(\text{TГ}/\text{ХС ЛПВЩ})$	-0,11 [-0,11; 0,16]	0,32 [0,21; 0,42]	<0,0001
ПАЛ, смхммоль/л	48,4 [40,3; 70,4]	97,3 [79,5; 112,5]	<0,0001
А1с, %	5,1 [4,5; 5,8]	5,4 [4,5; 6,2]	0,175
Глюкоза _{0'} , ммоль/л	6,1 [4,8; 6,4]	6,4 [6,0; 6,9]	0,006
Глюкоза _{30'} , ммоль/л	8,8 [6,8; 9,9]	9,7 [8,0; 10,8]	0,025
Глюкоза _{60'} , ммоль/л	9,6 [7,8; 11,5]	11,0 [9,8; 13,0]	0,007
Глюкоза _{120'} , ммоль/л	8,0 [6,4; 10,8]	9,7 [6,8; 12,3]	0,030
Інсулін _{0'} , мкОд/мл	12,8 [9,1; 18,7]	16,3 [13,7; 24,8]	0,002
Інсулін _{30'} , мкОд/мл	40,8 [27,5; 69,5]	49,9 [32,5; 70,3]	0,240
Інсулін _{60'} , мкОд/мл	67,6 [38,3; 90,3]	77,1 [41,6; 95,5]	0,189
Інсулін _{120'} , мкОд/мл	54,8 [32,5; 72,7]	65,7 [41,9; 85,0]	0,115
С-пепетид _{0'} , нг/мл	1,99 [1,00; 3,89]	3,30 [2,15; 5,70]	0,003
С-пепетид _{120'} , нг/мл	6,50 [2,88; 12,10]	8,10 [4,65; 12,90]	0,191
HOMA-IR	3,67 [2,38; 5,50]	5,78 [3,41; 7,54]	0,001
Індекс Matsuda	4,03 [2,80; 6,54]	3,04 [2,20; 3,96]	0,003
Індекс DeFronzo	62,5 [37,0; 112,3]	31,0 [18,0; 70,2]	0,005

Примітка: А1с – глікований гемоглобін, ПАЛ – продукт акумуляції ліпідів.

том ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, то у групі 2 таких осіб було п'ять ($p_{1-2} = 0,026$).

Що стосується серцево-судинних ускладнень, то за час спостереження комбінованої кінцевої точки досягли 15 пацієнтів (30,6%) групи 1 та 38 пацієнтів (65,5%) групи 2, у тому числі у 24 пацієнти з м'якою ГТЕ та 14 з помірною ГТЕ (**рис. 2 Б**). Ступінь ГТЕ був у прямому сильному кореляційному зв'язку з виникненням ускладнень ($t = 0,288$,

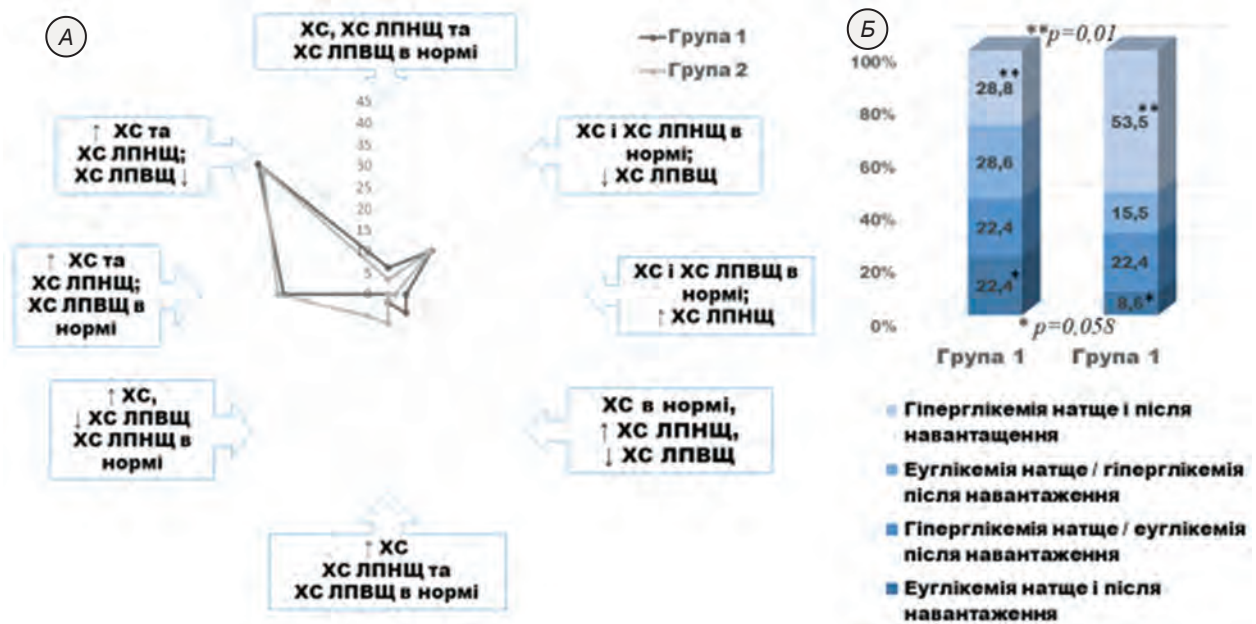


Рис. 1. Частота різних варіантів дисліпідемії (А) та дисглікемії (Б) в учасників дослідження

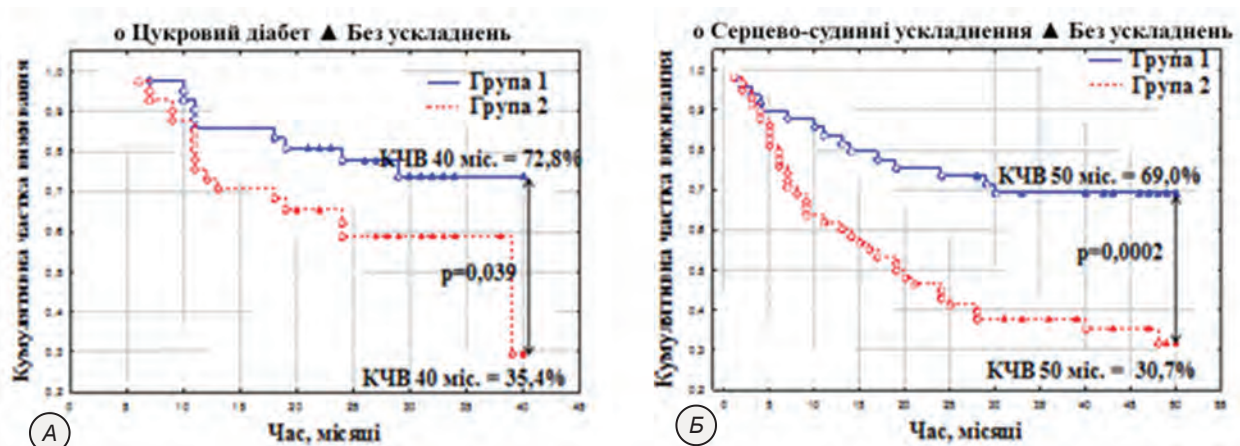


Рис. 2. Криві виживання учасників дослідження у залежності від виникнення діабету (А) та серцево-судинних ускладнень (Б)

$p < 0,0001$). Не зважаючи на те, що усі пацієнти тривало приймали аторвастатин у добових дозах 20–40 мг, у 75,5% пацієнтів з ускладненням рівень ХС ЛПНЩ був підвищеним. Однак, якщо у групі 1 ускладнення практично не виникали в осіб з рівнем ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л, то в групі 2 вони виникли у 12 пацієнтів ($p_{1-2} = 0,003$), що чудово демонструє феномен резидуального ризику при ГТЕ. Серед осіб з ускладненнями вміст ХС ЛПВЩ був зниженим у 35 пацієнтів (66,0%), 26 з яких належали до групи 2 ($p_{1-2} = 0,004$).

Аналізуючи коморбідність, треба відзначити, що 55,2% жінок з ГТЕ були у стані хірургічної менопаузи внаслідок гістероварієктомії, тоді як у групі 1 такий стан документовано у 19% жінок ($p = 0,018$). Ознаки стеатозу печінки виявлено у більшості учасників дослідження зі значною перевагою у групі 2.

Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між стеатозом і тяжкістю ГТЕ ($\tau = 0,242$, $p = 0,0002$). Ступінь підвищення печінкових ферментів у жодного пацієнта не відповідав критеріям стеатогепатиту, хоча медіана АлАТ була дещо вищою у групі 2. Крім того, у 55,2% пацієнтів групи 2 виявлено патологію жовчного міхура, до якої віднесено УСГ ознаки біліарного сладжу, холелітазу, хронічного холециститу або стан після холецистектомії, тоді як у групі 1 ці порушення були лише у третини пацієнтів (табл. 4). Патологія жовчного міхура була у прямому зв'язку зі ступенем ГТЕ ($\tau = 0,133$, $p = 0,041$).

Обговорення отриманих результатів. Частіше виявлення ФП у пацієнтів з нижчим рівнем ТГ крові відповідає результатам нещодавньої публікації, у якій вивчали асоціації між компонентами МС та ризиком ФП в учасників дослідження SPRINT.

Таблиця 4 – Коморбідні стани в учасників дослідження

Показник, одиниці	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=58)	P ₁₋₂
Гістероварієктомія, %	19,0	55,2	0,018
Стеатоз печінки, %	55,1	81,0	0,006
АлАТ, МО/л	0,49 [0,38; 0,61]	0,56 [0,40; 0,64]	0,201
АсАТ, МО/л	0,42 [0,35; 0,56]	0,42 [0,32; 0,56]	0,790
ГГТ, МО/л	38,1 [29,2; 56,7]	40,1 [25,6; 64,2]	0,642
Патологія жовчного міхура, %	34,7	55,2	0,051
Холецистектомія, %	8,2	10,3	0,753

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ГГТ – γ -глутамілтрансфераза.

З ризиком ФП істотно корелювали вік, раса, серцево-судинні захворювання в анамнезі, альбумінурія та нижчі рівні ТГ крові і пульсового тиску [20]. Виявлені нами кореляції (табл. 2) пояснюють чому ФП асоціюється з нижчими рівнями не лише ТГ, а й інших ліпідів крові. Поширеність ФП збільшується з віком внаслідок дилатації лівого передсердя, порушення синоатріальної провідності та дегенеративних змін у міокарді, а показники ліпідів крові в осіб віком 60 років переважно знижуються [21]. Дослідження, проведені як на нашій кафедрі, так і іншими авторами, продемонстрували, що гіполіпідемія асоціюється з ремоделюванням міокарда, дилатацією камер та тяжкою СН [22, 23]. Крім того, ХС стабілізує мембрани клітин міокарда, тому нижчий його вміст може змінювати щільність та викликати дисфункцію іонних каналів, що порушує збудливість мембрани, сприяючи аритмогенезу [24, 25]. Отже, нижчі рівні ТГ крові частіше асоціювалися з дилатацією камер серця, що супроводжувалась розтягуванням фіброзного кільця та виникненням відносної недостатності атріовентрикулярних клапанів та ФП.

Серед показників ліпідного обміну суттєву відмінність між групами виявлено лише у показниках Log(ТГ/ХС ЛПВЩ) і ПАЛ. Зміни першого показника вказують на переважання малих щільних часточок ЛПНЩ, що є одним з якісних ліпідних порушень, притаманних метаболічній дисліпідемії. Вищі показники ПАЛ свідчать, що пацієнти з ГТЕ схильні до ектопічного відкладання ліпідів за межами жирової тканини – у печінці, м'язах та β -клітинах підшлункової залози. Такі ектопічні депозити викликають інсулінорезистентність, зниження функції β -клітин, ліпотоксичність та сприяють формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки [26]. Це пояснює

частіше виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з ГТЕ. Виникненню стеатозу може сприяти і гіперінсулінемія [27], яка також спостерігалась у пацієнтів з ГТЕ. Свідченням того, що інсулін безпосередньо сприяє накопиченню жиру в гепатоцитах, є акумуляція ТГ у печінкових клітинах, які оточують метастатичні інсуліноми [28]. Результати досліджень на тваринах з тканино-специфічним нокаутом інсулінового рецептора вказують на те, що поєднання гіперглікемії, ожиріння, дисліпідемії та атеросклерозу виникає лише за умов печінкової інсулінорезистентності, тоді як порушення фізіологічної дії інсуліну у м'язах та жировій тканині не викликає таких проявів [29].

Окрім гіперінсулінемії натще та інсулінорезистентності, пацієнтам з ГТЕ притаманне порушення здатності β -клітин адекватно реагувати на вуглеводне навантаження, на що вказують удвічі нижчі середні показники розподільного індексу deFronzo та значно більша частка пацієнтів з гіперглікемією як натще, так і після навантаження у групі 2. Оскільки гіперглікемія після навантаження глюкозою є сурогатним маркером поспрандіальної гіперглікемії, можна зробити висновок, що для пацієнтів з ГТЕ притаманні тривалі епізоди гіперглікемії після споживання їжі. Не зважаючи на усі ці зміни, рівні А1с були незначно вищими у групі 2. У літературі є багато повідомлень про невідповідність значень А1с і показників глікемії та інсулінорезистентності [30, 31]. Неадекватна постспрандіальна секреція інсуліну та порушення чутливості до нього тканин пояснюють вищий ризик виникнення нових випадків діабету у пацієнтів з ГТЕ.

Що стосується патології жовчного міхура, то надмірна маса тіла та інсулінорезистентність є відомими факторами ризику жовчнокам'яної хвороби. Питання полягає у тому, чи ГТЕ є причиною холелітіазу, чи просто асоціюється з цією хворобою? У формуванні холестеринових каменів значну роль відіграють склад жовчі (перенасичення ХС), порушення моторики жовчного міхура, запалення, гіперсекреція муцинового гелю у жовчному міхурі, сповільнення моторики товстої кишки та підвищення кишкової абсорбції ХС. Надмірне насичення жовчі ХС більше пов'язане з ожирінням, ніж з високим рівнем ТГ крові [32, 33]. Однак, ГТЕ може спричиняти гіпокінезію жовчного міхура, оскільки пригнічує його чутливість до паракринного гормону холецистокініну, котрий регулює його постспрандіальне скорочення [34]. Це пояснює вищу частоту біліарного сладжу у пацієнтів з ГТЕ, та є однією з причин, які сприяють кристалізації ХС [35]. Важливо, що під впливом ліпідознижувальної терапії (фібрати, риб'ячий жир), чутливість жовчного міхура до холецистокініну відновлюється. Проте,

фібрата, рекомендовані пацієнтам з ГТЕ та нормальним вмістом ХС ЛПНЩ для зниження РССЗ [11], підвищують ризик холелітазу внаслідок посилення насичення жовчі ХС та зменшення синтезу жовчних кислот. Натомість риб'ячий жир зменшує сатурацію жовчі ХС та підвищує синтез жовчних кислот внаслідок активації 7α -гідроксилази, а також пригнічує утворення і секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності через активацію ядерних факторів та підвищення деградації *apoB* [32].

Що стосується вищої частоти хірургічної менопаузи у жінок з ГТЕ, то схожі результати виявлено у великому ретроспективному когортному дослідженні. Поширеність гіперліпідемії у жінок після гістеректомії була в 1,3 рази вищою, а після гістероваріектомії – у 1,9 разів вищою, ніж у групі контролю, причому вищий ризик був у жінок, прооперованих у молодшому віці та зберігався навіть на фоні замісної гормональної терапії [36].

Дуже важливими є значно вища частота серцево-судинних ускладнень та гірші показники виживання у пацієнтів з ГТЕ, не зважаючи на застосування статинів, навіть за умов рівня ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л. За результатами досліджень PROVE IT–TIMI 22 та на підставі аналізу віддалених клінічних наслідків в учасників рандомізованих контрольованих досліджень *dal-OUTCOMES* та *MIRACL*, ГТЕ підвищує ризик повторних ішемічних коронарних ускладнень навіть за умови досягнення цільових

рівнів ХС ЛПНЩ за допомогою інгібітора білка-переносника ефірів ХС дальцетрапібу або аторвастатину [37, 38].

Висновки. Хворі на ІХС з МС та нижчими рівнями ТГ крові схильні до дилатація камер серця, що пояснює частіше виникнення ФП та регургітації на атріовентрикулярних клапанах. Вищі рівні ТГ крові асоціювалися з гіперінсулінемією натще, постпрандіальним порушенням секреції інсуліну, тяжчою гіперглікемією та зниженням чутливості тканин до інсуліну, що пояснює часте виникнення діабету. У комбінації з якісними ліпідними порушеннями та ектопічним відкладанням ліпідів, ці метаболічні розлади сприяють виникненню типової коморбідності – стеатозу печінки, застою та підвищеній літогенності жовчі. У жінок ГТЕ часто є наслідком гістероваріектомії. Пацієнти з ГТЕ мають вищий ризик серцево-судинних ускладнень, не зважаючи на терапію статинами та досягнення рівнів ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на складні патогенетичні механізми атерогенезу при ГТЕ, поряд зі стандартними показниками ліпідограми, доцільно вивчити склад аполіпопротеїнів крові. Важливо також оцінити ефективність ліпідознижувальної терапії, як у контексті зниження серцево-судинного ризику, так і впливу на коморбідність.

References

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9):2969–89. PMID: 22962670. PMCID: PMC3431581. DOI: 10.1210/jc.2011–3213
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(20): 2292–333. PMID: 21502576. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
3. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation.* 2007; 115: 450–8. PMID: 17190864. DOI: 10.1161/circulationaha.106.637793
4. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32(11): 1345–61. PMID: 21531743. PMCID: PMC3105250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr112
5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA.* 2009; 302(18): 1993–2000. PMID: 19903920. PMCID: PMC3284229. DOI: 10.1001/jama.2009.1619
6. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(7): 401–11. PMID: 28300080. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.31
7. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, de Vegt F, Diamant M, Stehouwer CD, et al. A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism – The Hoorn Study. *Diabetologia.* 2003; 46(7): 910–6. PMID: 12819906. doi: 10.1007/s00125-003-1141-5
8. Schulze MB, Shai I, Manson JE, Li T, Rifai N, Jiang R, et al. Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47(12): 2129–36. PMID: 15662553. doi: 10.1007/s00125-004-1593-2
9. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation Between Baseline and On-Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis

- Prevention Study (AFCAPS/TextCAPS). *Circulation*. 2000; 101: 477–84. PMID: 10662743. DOI: org/10.1161/01.CIR.101.5.477
10. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of Gemfibrozil Treatment and Lipid Levels With Major Coronary Events: VA–HIT: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001; 285(12): 1585–91. PMID: 11268266. DOI: 10.1001/jama.285.12.1585
 11. 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*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. PMID: 31497854. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
 12. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989; 32(5): 300–4. PMID: 2666216. doi: 10.1007/BF00265546
 13. Murad MH, Hazem A, Coto–Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2012; 12: 2. PMID: 22463676. PMCID: PMC3342117. DOI: 10.1186/1472–6823–12–2
 14. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non–HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(11): 2220–8. PMID: 27515380. DOI: org/10.1161/ATVBAHA.116.307601
 15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta–cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412–9. PMID: 3899825. DOI: 10.1007/bf00280883
 16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22(9): 1462–70. PMID: 10480510. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
 17. Abdul–Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006; 55(5): 1430–5. PMID: 16644701. DOI: 10.2337/db05–1200
 18. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL–C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB–lipoprotein–depleted plasma (FER_{HDL}). *Clin Biochem*. 2001; 34(7): 583–8. DOI: org/10.1016/S0009–9120(01)00263–6
 19. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS Database Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(9): 1836–44. PMID: 20035284. DOI: 10.1038/oby.2009.453
 20. Cho ME, Craven TE, Cheung AK, Glasser SP, Rahman M, Soliman EZ et al. The association between insulin resistance and atrial fibrillation: A cross-sectional analysis from SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(11): 1152–61. PMID: 28866864. DOI: 10.1111/jch.13062
 21. Suzuki S. “Cholesterol Paradox” in atrial fibrillation. *Circ J*. 2011; 75(12): 2749–50. PMID: 22027365. DOI: 10.1253/circj.cj–11–1134
 22. Korolyuk OY, Radchenko OM Hypocholesterolemia in acute coronary syndrome: prognostic value, peculiarities of disease trend, unfavorable factors (literature review and own investigations). *Medychna gidrologiya ta reabilitatsiya*. 2009; 7(2): 106–16.
 23. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 120(23): 2345–51. PMID: 19933936. PMCID: PMC3600834. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.830984
 24. Unger RH. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003; 144(12): 5159–65. PMID: 12960011. DOI: 10.1210/en.2003–0870
 25. Goonasekara CL, Balse E, Hatem S, Steele DF, Fedida D. Cholesterol and cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8(7):965–79. PMID: 20602558. DOI: 10.1586/erc.10.79.
 26. Abi–Char J, Maguy A, Coulombe A, Balse E, Ratajczak P, Samuel JL, et al. Membrane cholesterol modulates Kv1.5 potassium channel distribution and function in rat cardiomyocytes. *J Physiol*. 2007; 582(Pt 3): 1205–17. PMID: 17525113. PMCID: PMC2075263. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.134809
 27. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 42. PMID: 20426802. PMCID: PMC2873482. DOI: 10.1186/1476–511X–9–42
 28. Takeshita A, Yamamoto K, Fujita A, Hanafusa T, Yasuda E, Shibayama Y. Focal hepatic steatosis surrounding a metastatic insulinoma. *Pathol Int*. 2008; 58(1): 59–63. PMID: 18067643. DOI:10.1111/j.1440–1827.2007.02190.x
 29. Biddinger SB, Hernandez–Ono A, Rask–Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab*. 2008; 7(2): 125–34. PMID: 18249172. PMCID: PMC4251554. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.11.013
 30. Lee J, Lee YA, Kim JH, Lee SY, Shin CH, Yang SW. Discrepancies between glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose for diagnosing impaired fasting glucose and diabetes mellitus in Korean youth and young adults. *Diabetes Metab J*. 2019; 43(2): 174–82. PMID: 30398041. PMCID: PMC6470094. DOI: 10.4093/dmj.2018.0046

31. Sequeira IR, Poppitt SD. HbA_{1c} as a marker of prediabetes: A reliable screening tool or not? *Insights Nutr Metabol.* 2017; 1(1): 11–20.
32. Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2010 11; 411(21–22): 1625–31. PMID: 20699090. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003
33. Weerakoon HT, Ranasinghe S, Navaratne A, Sivakanesan R, Galketiya KB, Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res Notes.* 2014 19; 7: 548. PMID: 25135323. PMCID: PMC4143546. DOI: 10.1186/1756–0500–7–548
34. Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebor M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut.* 2003; 52(1): 109–15. PMID: 12477770. PMCID: PMC1773519. DOI: 10.1136/gut.52.1.109
35. Wang HH, Portincasa P, Liu M, Tso P, Samuelson LC, Wang DQ. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801(2): 138–46. PMID: 19836465. PMCID: PMC2830894. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.10.003
36. Li PC, Tsai IJ, Hsu CY, Wang JH, Lin SZ, Ding DC, et al. Risk of Hyperlipidemia in women with hysterectomy – a retrospective cohort study in Taiwan. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12956. PMID: 30154502 PMCID: PMC6113310. DOI: 10.1038/s41598–018–31347–z
37. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(7): 724–30. PMID: 18279736. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.038
38. Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(21): 2267–75. PMID: 26022813. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.544

УДК 616.12–005.4]–03–08

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ КРОВИ

Королюк О. Я.

Резюме. Гипертриглицеридемию выявляют у 74% пациентов с метаболическим синдромом. Несмотря на появление новых доказательств ее независимого влияния на риск сердечно–сосудистых осложнений и смертность, эта дислипидемия рассматривается как фактор резидуального риска после холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Для выяснения особенностей клиники, метаболических нарушений и долгосрочных сердечно–сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом обследовано 107 пациентов. По уровню триглицеридов крови <1,7 и ≥1,7 ммоль/л участники разделены соответственно на группу 1 (n=58, 28 мужчин, 21 женщина) и группу 2 (n=58, по 29 мужчин и женщин). У больных группы 1 чаще возникала фибрилляция предсердий (24,5% vs. 10,3%, p =0,07) и дилатация камер сердца с появлением регургитации на атриовентрикулярных клапанах (59,2% vs. 32,7%, p=0,007). У пациентов группы 2 обнаружено более высокие уровни Log (ТГ/ХС ЛПВП) и продукта аккумуляции липидов (p <0,0001), инсулина и С–пептида натощак (p <0,003), гликемии во всех точках орального глюкозотолерантного теста (p <0,02) и индекса НОМА (p <0,002) в сочетании с более низкими индексами Matsuda и deFronzo (p <0,005), а также более частое выявление стеатоза печени (81% vs. 55%, p=0,01) и патологии желчного пузыря (55,2% vs. 34,7%, p=0,051). У 55,2% женщин группы 2 документирована хирургическая менопауза, обусловлена гистероэктомией (в группе 1 34,7%, p=0,018). За 40 месяцев наблюдения зафиксировано 27 новых случаев диабета (23,8% в группе 1 и 41,5% в группе 2, кумулятивные доли выживания 72,8% и 35,4% соответственно, p=0,039). Несмотря на длительный прием аторвастатина в дозах 20–40 мг, за 50 месяцев наблюдения документировано 53 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности или нарушений ритма, из них 3 фатальные (30,6% в 1 группе, 65,5% в 2 группе, кумулятивные доли выживания 69,0% и 30,7% соответственно, p = 0,0002), причем в группе 2 осложнения наблюдались даже у лиц с уровнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

Ключевые слова: триглицериды крови, ишемическая болезнь сердца, диабет, сердечно–сосудистые осложнения.

UDC 616.12–005.4]–03–08

Peculiarities of Clinical Presentations and Long–Term Complications in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic Syndrome, depending on their Serum Triglyceride Levels**Korolyuk O. Ya.**

Abstract. Hypertriglyceridemia is the second most common, although non–mandatory, criterion of metabolic syndrome. Despite the growing body of evidence about its independent impact on cardiovascular risk and mortality, currently this dyslipidemia is considered to be a factor of residual risk after low density lipoprotein (LDL) cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol.

The purpose of the study was to elucidate peculiarities of clinical manifestations, metabolic disorders, and long–term cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome.

Materials and methods: totally 107 patients with established coronary artery disease and ≥ 3 criteria of metabolic syndrome underwent anthropometry, transthoracic echocardiography, abdominal ultrasonography, and laboratory tests, including lipid profile, HbA1c, and oral glucose tolerance test with parallel detection of serum insulin and C–peptide levels and calculation of insulin sensitivity indices. According to serum triglyceride levels <1.7 and ≥ 1.7 mmol/L patients were divided into group 1 ($n=49$, 28 men, 21 women) and group 2 ($n=58$ with male–to–female ratio 1:1; 35 cases of mild and 23 cases of moderate hypertriglyceridemia). Fisher's exact test or Mann–Whitney U–test was used to compare the groups. The survival was analyzed by Kaplan–Meier's method with calculation of cumulative proportion surviving, using Cox's F–test for comparison; p values <0.05 were considered significant.

Results and discussion. The prevalence of atrial fibrillation and atrioventricular regurgitation was more common among group 1 patients (24.5% vs. 10.3%, $p=0.07$ and 59.2% vs. 32.7%, $p=0.007$, respectively). Higher levels of Log (triglyceride / high density lipoprotein cholesterol), lipid accumulation product (both $p <0.0001$), fasting insulin and C–peptide levels ($p <0.003$), glycaemia in all points of oral glucose tolerance test ($p <0.02$), and HOMA index ($p <0.002$), but lower median values of Matsuda and deFronzo indices ($p <0.005$), as well as higher prevalence of liver steatosis (81% vs. 55%, $p = 0.01$) and gallbladder abnormalities (55.2% vs. 34.7%, $p = 0.051$) were observed in group 2 patients. Surgical menopause due to prior hysterectomy was observed in 55.2% of women in group 2 vs. 34.7% in group 1 ($p = 0.018$). During the period of observation, 27 new cases of diabetes were detected (23.8% in group 1 and 41.5% in group 2; cumulative proportion surviving 72.8% and 35.4%, respectively, $p=0.039$). Despite the long–term atorvastatin therapy at daily doses of 20–40 mg, 53 cases of hospitalizations due to acute coronary syndrome, heart failure or paroxysmal arrhythmias were documented during 50–months follow–up period, three of which were fatal (30.6% in group 1 and 65.5% in group 2), cumulative proportion surviving were 69.0% and 30.7%, respectively ($p=0.0002$). Furthermore, among patients with hypertriglyceridemia cardiovascular events appeared even in individuals with LDL-cholesterol levels <1.8 mmol/L.

Conclusions. Patients with lower serum lipid levels were more likely to develop dilatation of cardiac chambers that explains higher prevalence of both atrial fibrillation and atrioventricular regurgitation. Hypertriglyceridemia was associated with fasting hyperinsulinemia and impaired postprandial insulin secretion, more severe hyperglycaemia, and lower tissue insulin sensitivity that explain higher risk of diabetes. In combination with qualitative lipid abnormalities (e.g., predominance of small dense LDL particles) and ectopic lipid deposition, these metabolic disorders predispose to typical comorbidity, i.e., liver steatosis, biliary sludge and increased bile lithogenicity. In women, hypertriglyceridemia often resulted from hysterectomy. Despite statin therapy with achievement of LDL-cholesterol levels <1.8 mmol/L, patients with hypertriglyceridemia had a higher risk of cardiovascular complications.

Keywords: serum triglycerides, coronary artery disease, diabetes, cardiovascular events.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування