

Л.Г. Воронков¹, М.Р. Ільницька¹, П.М. Бабич², Л.С. Мхітарян¹

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

²Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, Київ

Предиктори інсулінорезистентності у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Інсулінорезистентність асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. На відміну від пацієнтів із метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу, причини та фактори, пов'язані з інсулінорезистентністю у хворих на хронічну серцеву недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, вивчені недостатньо.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, предиктори, блокатори β-адренорецепторів.

Вступ

Визначення інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів кардіоваскулярного профілю є актуальним, оскільки наявність цього стану асоціюється не тільки зі зростанням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, але і з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень (Stafie С., 2009; Mohan M. et al., 2014). Зв'язок між ІР та клінічним прогнозом встановлено не лише у хворих з артеріальною гіпертензією, ожирінням та метаболічним синдромом, а й у осіб із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) незалежно від генезу останньої (Ingelsson E. et al., 2005; Sharma A.M., Chetty V.T., 2005; Novo G. et al., 2014; Pucci G. et al., 2014).

У деяких дослідженнях виявлено факт наявності феномену ІР у значній частині пацієнтів (30–49%) із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (Kostis J.B., Sanders M., 2005; Uriel N. et al., 2013). Дедалі більше дослідників розглядають синдром серцевої недостатності як потенційно «інсулінорезистентний стан» (Witteles R.M., Fowler M.B., 2008; Sacca L., 2009).

Синдром серцевої недостатності через підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатoadреналової системи, ендотеліальну дисфункцію спричиняє зменшення можливостей регуляції та погіршення периферичного кровотоку. Ці аспекти розглядають як один із можливих чинників погіршення чутливості периферичних тканин (насамперед скелетних м'язів) до інсуліну (Katz S.D. et al., 1992; Morgan D.R. et al., 2004; Kim F. et al., 2008; Barrett E.J. et al., 2009). При цьому підвищення рівня прозапальних цитокінів та системний оксидативний стрес, які притаманні ХСН, виступають факторами інгібування специфічних внутрішньоклітинних білків-транспортів глюкози (GLUT-4), що може бути чинником ІР (Bryant N.J. et al., 2002; Doehner W. et al., 2010).

На відміну від пацієнтів із метаболічним синдромом і ЦД 2-го типу, причини та фактори, асоційовані з ІР у пацієнтів із ХСН, майже не вивчені.

Мета роботи — визначення предикторів ІР у хворих на ХСН на основі оцінки широкого спектра клініко-демографічних, інструментальних та лабораторних показників.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 107 пацієнтів із ХСН II–IV класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (New York Heart Association — NYHA) із систолічною дисфункцією ЛШ (фракцією викиду ЛШ <40%) без ЦД (94 чоловіки, 13 жінок, середній вік — 60 років, стандартне відхилення (СВ) — 11,3 року), з них 84 пацієнти з ішемічною хворобою серця, 23 — з дилатативною кардіоміопатією. До фрагмента роботи із пробою гіперемії увійшли 83 пацієнти, оскільки інші за клінічними показаннями приймали нітрати тривалої дії.

У групу динамічного спостереження увійшли 23 пацієнти з ХСН, яких спостерігали протягом 3 міс із відповідним «титруванням вгору» нейрогуморальних антагоністів. Впродовж спостереження пацієнти дотримувалися відповідних рекомендацій щодо питного режиму, дієти, способу життя та самодогляду.

Клінічний діагноз встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження із проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Індекс маси тіла розраховували у пацієнтів із ХСН після досягнення еуволемічного стану.

У дослідження не включали хворих віком старше 75 років та курців. Також причинами відсторонення від подальшого дослідження були наявність в анамнезі:

- набутих та/чи природжених вад серця;
- інфаркту міокарда давністю до 6 міс;

- мозкового інсульту давністю до 6 міс;
- тромбоемболії гілок легеневої артерії (ЛА) давністю до 6 міс;
- ЦД 1-го та 2-го типу;
- запальних уражень серця;
- термінальної стадії ниркової чи печінкової недостатності;
- бронхіальної астми;
- хронічної обструктивної хвороби легень III–IV стадії;
- онкологічних та інфекційних захворювань.

Пацієнтам із ХСН проводили стандартну терапію згідно з чинними національними рекомендаціями (Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності, 2012).

Стан чутливості до інсуліну оцінювали з використанням розрахункового індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) за формулою D. Matthews та співавторів (1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$$

Саме зазначений індекс є найбільш широко застосовуваним із відповідною метою (Скибчик В.А., 2006). Чим вищий індекс HOMA-IR, тим нижча чутливість до інсуліну і вища ІР. За критерій ІР слугувала величина індексу HOMA-IR $\geq 2,77$ згідно з чинними національними рекомендаціями (Мітченко О.І., Корпачев В.В., 2009). Інсулін, гормони жирової тканини та фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor — (TNF- α) визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою автоматичного аналізатора «IEMS LabSystems» (Фінляндія) з використанням спеціальних тест-систем: «DRG Diagnostics», Німеччина (інсулін), «DRG Diagnostic», Німеччина (лептин), «ASSAYPRO», США (адипонектин), ТОВ «Протеїновий контур», Росія (TNF- α). Рівні глюкози, сечової кислоти, ліпідів у плазмі крові визначали автоматичним біохімічним аналізатором «A25» («Bio-systems», Іспанія).

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті «Medison SonoAce 9900» («SamsungMedison», Республіка Корея). Визначали такі параметри: кінцево-систолический та кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, фракцію викиду ЛШ, кінцево-систолический та кінцево-діастолічний розмір, товщину задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки та розраховували масу міокарда ЛШ з використанням формули ReppConvention. Також вимірювали розміри лівого передсердя, правого шлуночка, визначали середній тиск в легеневій артерії ($P_{\text{ср.}} \text{ЛА}$) (Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії, 2013).

Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії (ПА) проводили у режимі двовимірного ультразвукового сканування на апараті «SIEMENS Sonoline Omnip» (Німеччина) з лінійним датчиком, що вимірює в частотному діапазоні 7 МГц. Фіксували зміни діаметра ПА у відповідь на збільшений потік крові при проведенні проби з реактивною гіперемією (потікзалежна реакція) (Лелюк В.Г., Лелюк С.Е., 2003). Дослідження розпочинали після 10-хвилинного перебування пацієнта у горизонтальному положенні. У ході дослідження діаметр ПА вимірювали у стані спокою, потім навколо плеча накладали манжету сфлігмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки, нагнітали її на 50 мм рт. ст. більше від вихідного рівня систолічного артеріального тиску (САТ). Тривалість фази оклюзії становила 5 хв. Через 90 с після зняття манжети вимірювали діаметр ПА. Вимірювання проводили лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох точок, встановлених ультразвуковим курсивом. Перша точка знаходилася на межі «адвентиція — медія» передньої стінки; друга — на межі «медія — адвентиція» задньої стінки судини. За діаметр ПА брали середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у діастолу. Розраховували потікзалежну дилатацію, яка дорівнює відношенню зміни діаметра ПА протягом реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражене у відсотках до вихідного діаметра. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію, яка перевищувала 10% вихідного діаметра. Менше її значення чи вазоконстрикцію вважали патологічними (Воронков Л.Г. та співавт., 2005).

У всіх пацієнтів розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою D.W. Cockcroft, M.H. Gault (1976). Обстеження пацієнтів проводили після початкового періоду лікування (1–3 тиж), спрямованого на усунення клінічних ознак декомпенсації.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм «SPSS 13.0». Індекс НОМА-ІР перетворено в категоріальний з категоріями «ІР–» та «ІР+». Опис цієї категоріальної шкали наведено у табл. 1.

Далі застосовано кластерний аналіз за двома змінними. За першу змінну взято

індекс НОМА-ІР і перетворено її у категоріальну (ІР– та ІР+), за другу змінну брали один з усіх можливих кількісних предикторів. За метрику, яка дозволяла оцінити відстань між кластерами, взято статистику χ^2 , скориговану за допомогою поправки Йетса. Послідовно вибирали граничне значення і виконували перетворення кількісної змінної у категоріальну за шкалою, наведеною в табл. 2.

Вибір найкращого розподілу даних на два кластери здійснювали за максимальним значенням статистики χ^2 з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів.

В процесі аналізу дані представлені у вигляді таблиці спряженості (табл. 3).

Обчислювали значення достовірності відмінностей (p) між кластерами та відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) (Бабиць П.Н. та співавт., 2005).

Для оцінки істотності динаміки величини індексу НОМА-ІР використовували критерій знакових рангів Вілкоксона. Для оцінки зміни частки ІР-пацієнтів до та після лікування застосовували критерій МакНемара. Також використовували такі методи, як точний критерій Фішера, критерій Стюдента або критерій Манна — Уїтні. Для опису нормально розподілених даних застосовували відповідно середні арифметичні значення і стандартне відхилення, а для ненормально розподілених — медіану, нижній та верхній квартилі.

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами кластерного аналізу не виявлено предикативного зв'язку між клініко-демографічними та більшістю ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану серця та наявністю ІР. Однак інформатив-

ними предикторами ІР у пацієнтів із ХСН, за даними лабораторно-інструментальних досліджень, були: рівні $\text{TNF-}\alpha > 16,48 \text{ нг/мл}$, сечової кислоти $> 584 \text{ мкмоль/л}$, лептину $> 2,265 \text{ нг/мл}$, відношення лептин/адипонектин (Л/А) $> 0,16$, $P_{\text{ср.}} \text{ЛА} > 40 \text{ мм рт. ст.}$, потікзалежна вазодилататорна відповідь (ПЗВВ) $\text{ПА} < 6,27\%$ (табл. 4).

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників щодо ролі хронічного запалення в розвитку ІР, маркером якого є рівень циркулюючого $\text{TNF-}\alpha$ (Safranow K. et al., 2009; Wallace M. et al., 2014), у тому числі з даними поодиноких робіт, що стосуються пацієнтів із ХСН (Wisniacki N. et al., 2005; O'Meara E. et al., 2013).

В експериментальних та клінічних дослідженнях описано зв'язок активності гормонів жирової тканини із підвищенням експресії $\text{TNF-}\alpha$ у пацієнтів з ожирінням (Otero M. et al., 2006; Gauthier M.S., Ruderman N.B., 2010; Gomez-Zorita S. et al., 2013). Введення екзогенного $\text{TNF-}\alpha$ тваринам може індукувати резистентність до інсуліну, тоді як його нейтралізація може підвищити чутливість до останнього (Wittles R.M., Fowler M.B., 2008). Такі механізми впливу $\text{TNF-}\alpha$ здійснює через порушення регуляції генів, відповідальних за біологічну дію інсуліну, підвищення рівня вільних жирних кислот через стимуляцію ліполізу, інгібуючого впливу цього цитокіну на рецептори, що активують проліферацію пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors — PPAR) (Wisniacki N. et al., 2005; Salvado L. et al., 2014).

Існують дані щодо ролі гіперурикемії у розвитку метаболічного синдрому та її зв'язку із системним хронічним запаленням (Onat A. et al., 2006; Lyngdoh T. et al., 2011), а також того, що вона є маркером системного оксидативного стресу (Leyva F. et al., 1998). Тому оцінка цього показника

Категорія	Індекс НОМА-ІР
ІР–	$< 2,77$
ІР+	$\geq 2,77$

Категорія	Опис категорії
Менше або дорівнює граничному значенню	Якщо значення кількісної змінної, що аналізують, менше вибраного на поточному кроці аналізу граничного значення чи дорівнює йому
Більше граничного значення	Якщо значення кількісної змінної, що аналізують, більше вибраного на поточному кроці аналізу граничного значення

Категорії кількісної змінної, що аналізували	ІР		
	ІР–	ІР+	ІР–
Менше або дорівнює граничному значенню	a	b	
Більше граничного значення	c	d	

Примітка: для кожного предиктора своє значення, яке ми знаходимо в процесі кластерного аналізу.

Кількісна змінна	Граничне значення	a b c d					χ^2	p	ВШ	Границя 95% ДІ	
		a	b	c	d	нижня				верхня	
TNF- α , нг/мл	16,48	52	32	5	12	4,822	0,028	3,900	1,257	12,102	
Сечова кислота, мкмоль/л	584	52	26	10	16	5,325	0,021	3,200	1,276	8,027	
Лептин, нг/мл	2,265	23	7	39	37	4,697	0,030	3,117	1,196	8,126	
Л/А	0,16	20	6	44	40	3,958	0,047	3,030	1,106	8,302	
$P_{\text{ср.}} \text{ЛА}$, мм рт. ст.	40	37	16	22	29	6,486	0,011	3,048	1,360	6,831	
ПЗВВ ПА, %	6,27	16	19	34	14	4,335	0,037	2,884	1,160	7,171	

доречно у контексті патогенетичних механізмів ІР при ХСН (Lainscak M., Anker S.D., 2009).

У проведеному дослідженні підвищення рівня сечової кислоти асоціювалося із предиктивною роллю останньої щодо формування ІР у пацієнтів із ХСН.

На відміну від деяких дослідників (Parsopage W. et al., 2002; Reaven G.M. 2011; Stepien M. et al., 2014), нами не виявлено впливу віку, індексу маси тіла, рівнів САТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), характеру ритму серця, фракції викиду ЛШ, азотвидільної функції нирок, ліпідного обміну у пацієнтів із ХСН на стан чутливості до інсуліну. Однак актуальним для досліджуваних пацієнтів є виявлений зв'язок ІР із гормональним станом жирової тканини, зокрема значеннями лептину та відношенням Л/А (див. табл. 4). Розуміючи всю складність інтерпретування причинно-наслідкових зв'язків, можна припустити, що у розвитку ІР певну роль відіграють такі механізми, як порушення функції ендотелію та зниження кровотоку у скелетних м'язах, а також прямий інгібуєчий вплив прозапальних цитокінів (TNF- α) на біологічну дію інсуліну (Hotamisligil G.S. et al., 1994; Kovacs I. et al., 2006; Tsarouhas K. et al., 2011).

У дослідженні описано зв'язок ендотеліальної дисфункції із погіршенням периферичного кровотоку через відповідне зниження його регуляторних можливостей (Anderson E.A., Mark A.L., 1989; Katz S.D. et al., 1992). Це може бути справедливим і в досліджуваних нами пацієнтів, оскільки шанси на виникнення ІР у хворих, в яких проріст діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії становив <6,27%, були втричі вищими (див. табл. 4).

Можливим поясненням зв'язку виникнення ІР і підвищення $P_{\text{ср}}$ ЛА стосовно патофізіологічних передумов може бути іс-

тотне погіршення ендотеліальної функції у хворих із ІР (Cleland S.J. et al., 1998; Cersosimo E., De Fronzo R.A., 2006; Rask-Madsen C., King G.L., 2007). Останнє асоціюється з посиленням констрикторної активності дрібних і середніх глок системи ЛА (Farrero M. et al., 2014).

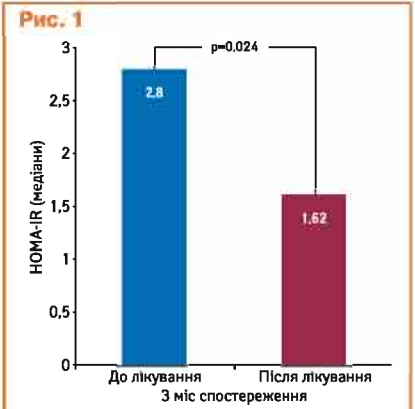
Подальший аналіз не виявив впливу фармакологічного лікування досліджуваних із ХСН (застосування/відсутність застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), доз зазначених препаратів, а також доз петльових діуретиків) на розвиток ІР (табл. 5).

Серед фахівців існує думка щодо потенційної здатності блокаторів β -адренорецепторів із вазодилатуючою дією (карведилол, небіволол) підвищувати чутливість до інсуліну (Kostis J.B., Sanders M., 2005; Kveiborg V. et al., 2006; Kovacic D. et al., 2008). Однак при порівняльному аналізі індексу НОМА-ІР у хворих, які застосовували карведилол та бісопролол, відмінностей не виявлено (табл. 6). Медіана індексу НОМА-ІР в групі карведилолу становила 2,45 (НК — 1,56; ВК — 3,24), у групі бісопрололу — 2,79 (НК — 1,60; ВК — 3,57); $p=0,633$ відповідно.

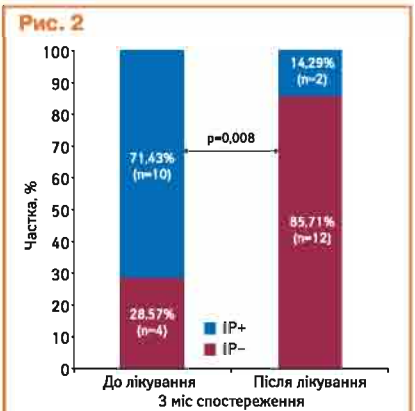
Достовірних відмінностей між частками пацієнтів із ХСН, які приймали карведилол або бісопролол, у групах з/без ІР не виявлено (табл. 7).

Одержані дані не дозволяють із достатньою мірою аргументованості вважати «інсулінорезистентний стан» у пацієнтів із ХСН показанням до застосування карведилолу як блокатора β -адренорецепторів 1-го вибору.

Водночас, за даними проспективного 3-місячного спостереження 23 пацієнтів із клінічно-контрольованим «титруванням вгору» нейрогуморальних антагоністів



Величина індексу НОМА-ІР на початку та після 3-місячного контрольованого амбулаторного спостереження пацієнтів із ХСН (n=23)



Розподіл пацієнтів залежно від наявності ІР до та після 3-місячного контрольованого синдромального лікування пацієнтів із ХСН

(утомучислі блокаторів β -адренорецепторів до максимально переносимих доз), виявлено достовірне зниження індексу НОМА-ІР (рис. 1), причому за рахунок тих хворих, які демонстрували вихідну ІР (рис. 2).

Серед 10 пацієнтів із ІР через 3 міс контрольованого лікування нормалізацію індексу НОМА-ІР спостерігали у 8 випадках (див. рис. 2).

Зазначені результати можуть свідчити про те, що провідною передумовою для корекції ІР у хворих на ХСН є, швидше, належне синдромальне лікування серцевої недостатності із титруванням «вгору» нейрогуморальних антагоністів (інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, блокаторів β -адренорецепторів) із досягненням стійкої стабілізації клініко-гемодинамічного стану, аніж вибір блокаторів β -адренорецепторів з урахуванням їх додаткових властивостей.

Одержані дані можуть стати основою наступного етапу роботи, спрямованого на дослідження зв'язку ІР з показниками клінічного прогнозу у пацієнтів із ХСН.

Висновки

1. У пацієнтів із ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ предикторами ІР є рівні TNF- α (ВШ 3,9; 95% ДІ 1,257–12,102), сечової кислоти (ВШ 3,2; 95% ДІ 1,276–8,027), лептину (ВШ 3,117; 95% ДІ 1,196–8,126),

Таблиця 5 Структура фармакологічного лікування у групах пацієнтів із ХСН залежно від наявності ІР

Параметр	Індекс НОМА-ІР		p*
	<2,77 (n=62)	>2,77 (n=45)	
іАПФ, n (%)	42 (67,7)	34 (75,6)	0,399
Блокатори β -адренорецепторів, n (%)	57 (91,9)	44 (97,8)	0,397
АМР, n (%)	55 (88,7)	38 (84,4)	0,570
Івабрадин, n (%)	7 (11,3)	6 (13,3)	0,722
Дигоксин, n (%)	3 (4,8)	1 (2,2)	0,637
Аміодарон, n (%)	26 (41,9)	17 (37,8)	0,694
Статини, n (%)	33 (53,2)	27 (60)	0,590
Діуретики, n (%)	60 (96,8)	42 (93,3)	0,648
Алопуринол, n (%)	6 (9,7)	4 (8,9)	1,000

*Усі відмінності між групами статистично недостовірні ($p>0,05$).

Таблиця 6 Величина індексу НОМА-ІР у пацієнтів із ХСН залежно від застосування блокаторів β -адренорецепторів із/без вазодилатуючої дії

Параметр	Група	Статистичні дані						p*		
		N	M	Me	СВ	Мінімум	Максимум			
Індекс НОМА-ІР	Карведилол	55	3,65	2,45	4,96	0,31	26,08	1,56	3,24	0,633
	Бісопролол	46	3,40	2,79	3,95	0,54	25,1	1,60	3,57	

N – кількість пацієнтів; M – середнє арифметичне; Me – медіана; СВ – стандартне відхилення; НК – нижній кuartиль; ВК – верхній кuartиль; *розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні.

Таблиця 7 Частка пацієнтів із ХСН із/без ІР, які застосовували блокатори β -адренорецепторів із/без вазодилатуючої дії

Показник	Категорія	Індекс НОМА-ІР		p*
		<2,77	>2,77	
Блокатори β -адренорецепторів	Карведилол, n (%)	35 (61,4)	20 (45,5)	0,158
	Бісопролол, n (%)	22 (38,6)	24 (54,5)	
Усього, n (%)		57 (100)	44 (100)	

*Розраховано з використанням точного критерію Фішера.

відношення Л/А (ВШ 3,03; 95% ДІ 1,106–8,302), P_{доп} ЛА (ВШ 3,048; 95% ДІ 1,360–6,831), ПЗВВ ПА (ВШ 2,884; 95% ДІ 1,160–7,171).

2. Демографічні (вік, стать, етіологія серцевої недостатності), гемодинамічні та інструментальні дані (рівні САТ та ЧСС, характер ритму серця, показники структурно-функціонального стану серця, ліпідний обмін, азотвидільна функція нирок), а також особливості базисного лікування (застосування блокаторів β-адренорецепторів з/без вазодилатуючої функції) не демонструють інформативності щодо розвитку ІР у таких пацієнтів.

3. На фоні 3-місячного проспективного спостереження пацієнтів із ХСН із відповідним «титруванням вгору» нейрогуморальних антагоністів, передбачених стандартною фармакотерапевтичною схемою (іАПФ, блокатори β-адренорецепторів, АМР), до максимальних переносимих доз за умови підтримання належного водного балансу спостерігається достовірне зниження індексу НОМА-ІР (p=0,024) та збільшення частки хворих із його нормальними значеннями (p=0,008).

Список використаної літератури

Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії (2013) Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики (<http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-colichestva.pdf>).

Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності (2012) Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (<http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/skor-variant-rekomendaciy-2012.pdf>).

Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. (2005) Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. Укр. мед. часопис, 2(46): 113–119 (<http://www.umj.com.ua/article/695>).

Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. (2005) Ендотеліальна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Укр. кардіол. журн., 6: 86–90.

Лелюк В.Г., Лелюк С.Є. (2003) Ультразвуковая ангиология. Реальное время, Москва, 321 с.

Мітченко О.І., Корпачев В.В. (2009) Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Метод. рекомендації, Київ, 42 с.

Скибчик В.А. (2006) Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування. Укр. мед. часопис, 6(56): 61–68 (<http://www.umj.com.ua/article/361>).

Anderson E.A., Mark A.L. (1989) Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. Circulation, 79(1): 93–100.

Barrett E.J., Eggleston E.M., Inyard A.C. et al. (2009) The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. Diabetologia, 52(5): 752–764.

Bryant N.J., Govers R., James D.E. (2002) Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 3(4): 267–277.

Cersosimo E., DeFronzo R.A. (2006) Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. Diabetes. Metab. Res. Rev., 22(6): 423–436.

Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S. et al. (1998) Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 25(3–4): 175–184.

Cockcroft D.W., Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16: 31–41.

Doehner W., Gathercole D. et al. (2010) Reduced glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in non-diabetic chronic heart failure patients independently of body composition. Int. J. Cardiol., 138(1): 19–24.

Farrero M., Blanco I., Batlle M. et al. (2014) Pulmonary hypertension is related to peripheral endothelial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Circ. Heart Fail., 7(5): 791–798.

Gauthier M.S., Ruderman N.B. (2010) Adipose tissue inflammation and insulin resistance: all obese humans are not created equal. Biochem. J., 430(2): 1–4.

Gomez-Zorita S., Fernandez-Quintela A., Lasa A. et al. (2013) Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. Nutrition, 29(11–12): 1374–1380.

Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. (1994) Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91(11): 4854–4858.

Ingelsson E., Sundström J., Arnlov J. et al. (2005) Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA, 294(3): 334–341.

Katz S.D., Biasucci L., Sabba C. et al. (1992) Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 19(5): 918–925.

Kim F., Pham M., Maloney E. et al. (2008) Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 28(11): 1982–1988.

Kostis J.B., Sanders M. (2005) The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. Am. J. Hypertens., 18(5): 731–737.

Kovacic D., Marinsek M., Gobec L. et al. (2008) Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. Clin. Res. Cardiol., 97(1): 24–31.

Kovacs I., Toth J., Tarjan J., Koller A. (2006) Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. Eur. J. Heart Fail., 8: 451–459.

Kveiborg B., Christiansen B., Major-Petersen A., Torp-Pedersen C. (2006) Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 6(4): 209–217.

Lainscak M., Anker S.D. (2009) Prognostic factors in chronic heart failure. A review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. Herz., 34(2): 141–147.

Leyva F., Anker S.D., Godsiland I.F. et al. (1998) Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. Eur. Heart J., 19(12): 1814–1822.

Lyngdoh T., Marques-Vidal P., Paccaud F. et al. (2011) Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. PLoS One, 6(5): e19901.

Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. (1985) Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 28(7): 412–419.

Mohan M., Deshmukh H., Maria Choy A., Lang Ch. (2014) Insulin resistance is associated with all-cause mortality and accelerates the risk of progression to diabetes in non diabetic heart failure

patients. In: Abstracts of the British Cardiovascular Society Annual Conf., June 2–4, Manchester, 34 p.

Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G. et al. (2004) Impaired endothelium-dependent and -independent vasodilation in elderly patients with chronic heart failure. Eur. J. Heart Fail., 6(7): 901–908.

Novo G., Pugliesi M., Visconti C. et al. (2014) Early subclinical ventricular dysfunction in patients with insulin resistance. J. Cardiovasc. Med., 15(2): 110–114.

O'Meara E., de Denus S., Rouleau J.L., Desai A. (2013) Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Curr. Heart Fail. Rep., 10(4): 350–358.

Onat A., Uyarel H., Hergenç G. et al. (2006) Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. Am. J. Hypertens., 19(10): 1055–1062.

Otero M., Lago R., Gomez R. et al. (2006) Leptin: a metabolic hormone that functions like a pro-inflammatory adipokine. Drug News Perspect., 19(1): 21–26.

Parsonage W., Hetmanski D., Cowley A. (2002) Differentiation of the metabolic and vascular effects of insulin in insulin resistance in patients with chronic heart failure. Am. J. Cardiol., 89(6): 696–703.

Pucci G., Battista F., de Vuono S. et al. (2014) Pericardial fat, insulin resistance, and left ventricular structure and function in morbid obesity. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 24(4): 440–446.

Rask-Madsen C., King G.L. (2007) Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., 3(1): 46–56.

Reaven G.M. (2011) Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. Med. Clin. North Am., 95(5): 875–892.

Sacca Luigi (2009) Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. Circ. Heart Fail., 2(2): 151–156.

Safranow K., Dziedzic V., Rzeuski R. et al. (2009) Plasma concentrations of TNF-alpha and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. Tissue Antigens, 74(5): 386–392.

Salvado L., Barroso E., Gomez-Foix A.M. et al. (2014) PPARβ/δ prevents endoplasmic reticulum stress-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. Diabetologia, 57(10): 2126–2135.

Sharma A.M., Chetty V.T. (2005) Obesity, hypertension and insulin resistance. Acta Diabetol., 42 (Suppl. 1): 3–8.

Stafie C. (2009) Insulin-resistance diagnosis and its predictive value on cardiovascular diseases and diabetes. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi., 113(1): 64–67.

Stepien M., Stepien A., Wlazel R.N. et al. (2014) Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. Angiology, 65(1): 22–30.

Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Halassos A. et al. (2011) Study of insulin resistance, TNF-α, total antioxidant capacity and lipid profile in patients with chronic heart failure under exercise. In vivo, 25(6): 1031–1037.

Uriel N., Gonzalez-Costello J., Mignatti A. et al. (2013) Adrenergic activation, fuel substrate availability, and insulin resistance in patients with congestive heart failure. JACC Heart Fail., 1(4): 331–337.

Wallace M., Morris C., O'Grada C.M. et al. (2014) Relationship between the lipidome, inflammatory markers and insulin resistance. Mol. Biosyst., 10(6): 1586–1595.

Wisniacki N., Taylor W., Lye M. (2005) Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. Heart, 91(1): 32–37.

Witteles R.M., Fowler M.B. (2008) Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. Heart, 91(1): 32–37.

Предикторы инсулинорезистентности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка

Л.Г. Воронков, М.Р. Ильницкая,
П.М. Бабич, Л.С. Мхитарян

Резюме. Инсулинорезистентность ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, причины и факторы, связанные с инсулинорезистентностью у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого

желудочка, изучены недостаточно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, предикторы, блокаторы β -адренорецепторов.

Predictors of insulin resistance in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction

L.G. Voronkov, M.R. Ilynytska,
P.M. Babich, L.S. Mkhitaryan

Summary. Insulin resistance is associated with an increased risk of cardiovascular

complications. Causes and factors related to insulin resistance in patients with heart failure due to left ventricular dysfunction, unlike patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2, haven't been studied enough.

Key words: chronic heart failure, insulin resistance, predictors, beta-blockers.

Адреса для листування:

Воронков Леонід Георгійович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділ серцевої недостатності
E-mail: lgvoronkov@gmail.com

Держано 22.09.2014

Реферативна інформація

Причина паранойи — травмирующий жизненный опыт

Паранойяльное поведение в большей степени является результатом пережитого опыта, чем реализацией генетической предрасположенности — к такому выводу в ходе нового исследования пришли ученые из Лондонского университета (University of London).

Является ли паранойяльное поведение результатом родительского воспитания, основанного на индуцированном страхе? Для ответа на данный вопрос ученые обследовали 5000 пар 16-летних близнецов. Отмечено, что члены одной семьи имеют очень много отличных типов генов и пережитого опыта, а включение в работу лишь идентичных близнецов, обладающих одинаковой генетической информацией, позволяет с точностью определить влияние отдельных факторов на проявление определенных признаков. Установлено, что в 50% случаев паранойя имела наследственную природу, а в оставшихся 50% — развивалась под влиянием различных внешних факторов.

Известно, что гены играют важную роль в вопросе психического здоровья, однако ученые пришли к выводу, что только жизненный опыт и процесс воспитания определяют риск возникновения признаков паранойяльного поведения. Кроме того, те же факторы оказывают влияние на вероятность манифестации шизофрении, которая в наиболее тяжелых случаях проявляется галлюцинациями и комплексом других нарушений.

Ученые отметили, что многие люди являются носителями гена алкоголизма, однако это не означает, что у всех из них разовьется этот недуг, а лишь указывает на повышенный риск возникновения патологии при влиянии неблагоприятных факторов. Гены, влияющие на риск развития паранойи, на данный момент не выявлены, однако результаты близнецового исследования указывают на наличие наследственных маркеров в этиологии заболевания. В то же время ученые полагают, что большинство случаев паранойяльного поведения имеют много общего с посттравматическим стрессовым расстройством. Люди с паранойяльным расстройством личности, которое является устойчивой моделью поведения, как правило, с недоверием относятся к окружающим, что часто приводит к социальным проблемам. Несомненно, такое расстройство является результатом сочетанного влияния биологических, генетических и социальных факторов, однако исследователи склонны полагать, что его триггером чаще всего является травмирующее событие в раннем детском возрасте.

Olson S. (2011) Paranoia is more caused by past experience, regardless of what your genes say. Medicaldaily, Oct. 1 (www.medicaldaily.com/paranoia-more-caused-by-past-experience-regardless-what-your-genes-say-305976).

Zavos H.M., Freeman D., Haworth C.M. et al. (2014) Consistent etiology of severe, frequent psychotic experiences and milder, less frequent manifestations: a twin study of specific psychotic experiences in adolescence. JAMA Psychiatry, 71(9): 1049–1057.

Юлия Котикова

Глазные капли с наночастицами — инновация в офтальмологии

Синдром сухого глаза (ССГ) — достаточно распространенное заболевание и одна из наиболее частых причин обращения к офтальмологу. Данное заболевание возникает в результате дисбаланса между образованием и выведением слезной жидкости, а также изменения качества слезной пленки, что приводит к нарушениям трех важнейших ее функций — оптической, трофической и защитной.

Лекарственные средства для лечения этого состояния существуют, однако из-за постоянного самообновления слезной жидкости возникает необходимость применять глазные капли 3 раза в сутки, что вызывает определенные неудобства при таком режиме терапии.

Командой исследователей из Университета Ватерлоо (University of Waterloo), Канада, разработан содержащий наночастицы лекарственный раствор для наружного применения, позволяющий пациентам с ССГ применять глазные капли всего лишь 1 раз в неделю. Раствор содержит биосовместимые наночастицы $\approx 1/1000$ толщины человеческого волоса, на длительное время «прилипающие» к поверхности глаза, не оказывающие каких-либо негативных воздействий и содержащие всего 5% лекарственного вещества, имеющегося в обычных глазных каплях.

В опубликованном в журнале «Nano Research» исследовании авторы в экспериментальной модели ССГ у мышей применяли циклоsporин А, содержащий наночастицы, — мощный иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты и используемый для профилактики отторжения трансплантата. Согласно полученным результатам, на протяжении 5 дней каких-либо негативных последствий не отмечалось. В последующих тестах на мышах и кроликах применение 1 раз в неделю лекарственного средства, содержащего наночастицы в терапевтической дозе, привело к устранению признаков воспаления и нормализации состояния поверхности глаза.

Учитывая многообещающие результаты исследования, планируется проведение клинических испытаний данного метода лечения при ССГ и поступление нового препарата в аптечную сеть на протяжении последующих 5 лет. Кроме того, данный метод предполагается применять для устранения нежелательных эффектов при использовании контактных линз.

Paddock C. (2014) Nano-drug for dry eyes brings relief with less trouble. Med. News Today, 9 October (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/283668.php>).

Shengyan Liu et al. (2014) Phenylboronic acid modified mucoadhesive nanoparticle drug carriers facilitate weekly treatment of experimentally induced dry eye syndrome. Nano Research, DOI: 10.1038/nr.2014.377, 11 September [Epub ahead of print].

University of Waterloo (2014) Drug-infused nanoparticle is right for sore eyes. 8 October [Epub ahead of print].

Сергей Боровик