

**Гненная В.А.**

**СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ЛИНЕЙНЫЕ РАЗМЕРЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ**

**Резюме.** Изучены конституциональные особенности морфометрических сонографических линейных размеров щитовидной железы у практически здоровых мужчин и женщин первого зрелого возраста разных соматотипов. Доведено, что у женщин мезоморфного соматотипа подавляющее большинство передне-задних размеров долей щитовидной железы больше в сравнении с женщинами эндо-мезоморфами и с общей группой женщин без учета соматотипа; поперечные размеры долей щитовидной железы у женщин эндо-мезоморфов, в большинстве случаев, меньше в сравнении с женщинами мезоморфного, эктоморфного, среднего промежуточного соматотипов и с женщинами общей группы без учета соматотипа. Большинство линейных размеров щитовидной железы имели большие значения у мужчин эндо-мезоморфного и мезоморфного соматотипов в сравнении с женщинами аналогичных групп.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, мужчины, женщины, сонографические исследования, соматотип.

**Gnenna V.O.**

**SONOGRAPHIC LINEAR DIMENSIONS OF THYROID GLAND IN HEALTHY MEN AND WOMEN OF DIFFERENT SOMATOTYPE**

**Summary.** We studied the morphometric constitutional features of sonographic linear dimensions of the thyroid gland in practically healthy men and women of the first mature age of different somatotype. It has been proved that women with mesomorphic somatotype majority anteroposterior particle size of the thyroid gland larger compared to women endo-mesomorph with common group of women without somatotype; transverse particle size of thyroid gland in women endo-mesomorph in most cases smaller compared to women mesomorphic, ectomorphic, middle intermediate somatotype and with women in general without somatotype. Most linear dimensions of the thyroid gland had higher values in men endo-mesomorphic and mesomorphic somatotype compared with women of similar groups.

**Key words:** thyroid gland, men, women, sonographic study, somatotype.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2014 р.

Гненна Валентина Олегівна - асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 068 519-82-68

© Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М.

УДК: 616.12-008.46-036.12:577.175.722:54.017.4]-02-037

**Воронков Л.Г.<sup>1</sup>, Ільницька М.Р.<sup>1</sup>, Бабич П.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ду Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України (вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680); <sup>2</sup>Державний Експертний Центр Міністерства Охорони Здоров'я України (вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151)

**ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДАНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ (ЗА ДАНИМИ ОДНОРІЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

**Резюме.** Прогноз пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ) залишається незадовільним. Стаття присвячена з'ясуванню чинників, що можуть лежати в основі сприятливого або несприятливого перебігу ХСН. Зокрема актуальним вбачається вивчення прогнозу таких пацієнтів з позицій наявності феномену інсулінорезистентності, оскільки, синдром серцевої недостатності розглядається як потенційно "інсулінорезистентний стан". Для аналізу виживаності використовували методи описової статистики (побудова кривих виживаності за допомогою методу Каплана-Мейєра, оцінка медіани виживаності), логранговий критерій (для порівняння кривих виживаності). З метою пошуку предикторів виживаності застосовували універсальний аналіз з використанням регресії Кокса з наступною оцінкою відношення шансів та 95 % довірчого інтервалу для них. Дата госпіталізації у стаціонар вважалася початком спостереження, яке тривало 12 місяців. Кінцева точка була комбінованою, і визначалась, як час до моменту першої повторної госпіталізації з серцево-судинних причин або смерті з серцево-судинних причин. Клінічний перебіг хронічної "сistolічної" серцевої недостатності (смерть або перша повторна госпіталізація з серцево-судинних причин) впродовж 12 місяців виявляє залежність від функціонального класу за NYHA, діастолічної дисфункції лівого шлуночка (показника співвідношення (E/e') рівня інсуліну сироватки крові, величини індексу НОМА, рівня циркулюючого туморнекротичного фактору альфа сироватки крові).

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, систолічна дисфункція лівого шлуночка, прогноз, виживання, інсулінорезистентність.

**Вступ**

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найважливіших проблем в галузі охорони здоров'я багатьох розвинених країн світу. Це зумовлено як

значною розповсюдженістю ХСН (спостерігається не менше ніж у 1% дорослого населення, а у осіб, яким понад 75 років - у 10%), так і несприятливим прогнозом при

неможливості усунення її причини. Так, половина пацієнтів з ХСН помирає протягом 4 років, а в разі тяжкої ХСН летальність сягає половини пацієнтів протягом року [Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих, 2012 ; Swedberg et al., 2005].

Прогноз хворих з ХСН та якість їх життя залишаються незадовільними, навіть за умов застосування медичних засобів, що довели свою ефективність з погляду впливу на клінічний перебіг захворювання в великих рандомізованих дослідженнях (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів). При цьому клінічна практика демонструє доволі значну варіабельність виживання хворих з ХСН за однакового вихідного їх клініко-функціонального стану [Bleumink et al., 2004; Shafazand et al., 2009]. Це пояснює інтерес дослідників до з'ясування чинників, що можуть лежати в основі кращого або гіршого перебігу ХСН. Зокрема актуальним вбачається оцінка клінічного прогнозу для таких пацієнтів з позицій наявності феномену інсулінорезистентності (IP), оскільки, синдром серцевої недостатності розглядається як потенційно "інсулінорезистентний стан" [Sacca, 2009; Rame, 2012]. Описаний зв'язок IP та клінічного прогнозу не лише у хворих з артеріальною гіпертензією, ожирінням та метаболічним синдромом [McLaughlin et al., 2004; Hellgren et al., 2014], а також у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) незалежно від генезу останньої [Swan et al., 1997; Mohan et al., 2014]. З'ясування предикторів клінічного прогнозу ХСН вбачається потенційно важливим кроком до розробки терапевтичних підходів, здатних вплинути на клінічний перебіг даного синдрому [Степура та ін., 2002; Воронков та ін., 2004; Kearney et al., 2003].

Зважаючи на вищенаведене, метою роботи було встановлення предикторів виживання пацієнтів з ХСН та СД ЛШ на основі оцінки широкого спектру клініко-демографічних, інструментальних та лабораторних показників.

### Матеріали та методи

У дослідження було включено 107 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка без цукрового діабету 2 типу (ЦД), віком від 18 до 75 років, середній вік яких був 60 років (стандартне відхилення 11,3 років). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності Національного наукового центру "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМНУ" протягом 2011-2014 років. Кожен з пацієнтів спостерігався у амбулаторно-диспансерній групі протягом року. Обстеження пацієнтів проводилося після початкового періоду лікування (1-3 тижні), спрямованого на усунення клінічних ознак декомпенсації. Серед досліджуваних було 94 чоловіків (87,9%) та 13 жінок (12,1%).

Досліджувана група включала в себе, переважно, хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) - 84 пацієнтів (78,5%), в тому числі у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) - 75 пацієнтів (70,0%) та 30 осіб (28,0%), що перенесли інфаркт міокарду в минулому; з дилатаційною кардіоміопатією - 23 пацієнти (21,5%). Постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась у 60 обстежених хворих (56,0%), у 47 (43,9%) пацієнтів зберігався синусовий ритм.

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Показник індексу маси тіла (ІМТ) розраховувався у пацієнтів з ХСН після досягнення еуволемічного стану.

У дослідження не включали хворих з декомпенсацією ХСН, таких, що на момент обстеження мали статус курця, вік понад 75 років, набуті та/або природжені вади серця, інфаркт міокарду, мозковий інсульт або тромбоемболію гілок легеневої артерії давністю до 6 міс, запальні ураження серця, цукровий діабет 1 та 2 типів, термінальну стадію ниркової та печінкової недостатності, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень III-IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання.

Пацієнти отримували стандартну терапію ХСН згідно чинних національних рекомендацій [Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, 2012].

Чутливість до інсуліну оцінювали за розрахунковим індексом НОМА за формулою:  $\text{НОМА} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$  [Matthews et al., 1985]. Саме зазначений індекс є найбільш широко застосовуваним з відповідною метою [Скибчик, 2006]. Чим вищий індекс НОМА, тим нижча чутливість до інсуліну і, отже, вища IP. За критерій IP слугувала величина індексу  $\text{НОМА} \geq 2,77$  згідно чинних національних рекомендацій [Мітченко, Корпачев, 2009]. Інсулін та гормони жирової тканини визначали імуноферментним методом за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора IEMS LabSystems (Фінляндія) з використанням спеціальних наборів: інсулін (DRG Diagnostics, Німеччина), лептин (DRG Diagnostic, Німеччина), адипонектин (ASSAYPRO, USA). Для визначення вмісту TNF- $\alpha$  у сироватці крові використовували імуноферментні тест-системи фірми ТОВ "Протеїновий контур" (Росія). Глюкозу крові та сечову кислоту у сироватці крові визначали автоматичним біохімічним аналізатором "A 25" (Biosystems, Іспанія).

Всім пацієнтам з метою вивчення структурно-функціонального стану та уточнення діагнозу проводили ехокардіографічне дослідження в М- та В- режимах із застосуванням загальноприйнятих методів на апараті "Medison SonoAce 9900" (Samsung Medison, Республіка

Корея) [Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики, 2013].

Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії (манжеткова проба) проводилось у режимі двовимірного ультразвукового сканування на апараті "SIEMENS Sonoline Omnia" (Німеччина) [Лелюк, Лелюк, 2003].

У всіх пацієнтів розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Голта [Cockcroft, Gault, 1976].

Вищезазначені дослідження проводились всім пацієнтам після досягнення еуволемічного стану.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету програм SPSS 13.0. Для аналізу виживаності використовувалися методи описової статистики (побудова кривих виживаності за допомогою методу Каплана-Мейера, оцінка медіани виживаності), логранговий критерій (для порівняння кривих виживаності). З метою пошуку предикторів виживаності було застосовано універсальний аналіз з використанням регресії Кокса з наступною оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для них [Бабич та ін., 2005]. Дата госпіталізації у стаціонар вважалася початком спостереження, яке тривало 12 місяців. Кінцева точка була комбінованою, і визначалась, як час до моменту першої повторної госпіталізації з серцево-судинних причин або смерті з серцево-судинних причин. Для кількісних змінних з метою порівняльного аналізу кривих виживаності розподіл на групи здійснювався за допомогою медіани, за винятком TNF- $\alpha$ , де відповідний розподіл було здійснено за допомогою граничного значення, знайденого в попередньому кластерному аналізі при визначенні предикторів ІР [Воронков et al., 2014].

### Результати. Обговорення

За результатами регресійного аналізу моделі Кокса досліджуваних пацієнтів з ХСН та СДЛШ протягом 12 місяців не виявлено залежності між кумулятивним виживанням даних пацієнтів з клініко-демографічними (вік, стать, етіологія та давність серцевої недостатності), гемодинамічними (частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск, характер ритму) та більшістю ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану серця.

Одночасно, кумулятивне виживання пацієнтів з ХСН продемонструвало залежність від функціонального класу (ФК) за NYHA, діастолічної дисфункції лівого шлуночка (показника співвідношення E/e'), рівня інсуліну сироватки крові, величини індексу НОМА, рівнів циркулюючого туморнекротичного фактору альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 6 (IL6 - на межі статистичної вірогідності) сироватки крові (табл. 1).

Виявлено залежність виживання обстежених пацієнтів від ФК за NYHA, яке достовірно погіршується

із зростанням ФК від II до IV, що відповідає раніше одержаним результатам [Califf et al., 1982].

Ступінь діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) за даними тканинно-доплерівського дослідження пацієнтів показав вплив на їх виживаність. Гірший клінічний перебіг даного синдрому (ВШ=1,055; 95%ДІ: 1,013-1,099) виявився у тих пацієнтів з ХСН, в яких на момент обстеження показник E/e' був більшим за 11,175. Медіана виживаності таких пацієнтів склала 5,6 місяців, на відміну від групи пацієнтів з показником E/e'  $\leq$  11,175, медіана виживаності яких становила 10,7 місяців. Відмінність між кривими виживаності Каплана-Мейера за логранговим критерієм статистично вірогідна -  $p=0,013$  (рис.1). Відомо, що рестриктивна кардіоміопатія, асиметрична гіпертрофія перетинки і гіпертензивна кардіоміопатія супроводжуються поєднанням діастолічної дисфункції з ХСН, що має важливе терапевтичне та прогностичне значення [Wong et al., 1989]. За даними літератури співвідношення E/e' достовірно корелює з тиском наповнення ЛШ під час навантаження при одночасному проведенні доплерівської ехокардіографії та катетеризації серця [Burgess et al., 2006]. Також при дослідженні пацієнтів з гострим інфарктом міокарду показник співвідношення E/e' на латеральному сегменті мітрального клапана  $\geq$  10 виявився незалежним фактором серцево-судинних ускладнень [Oki et al., 1997].

Аналіз виживаності досліджуваних пацієнтів з ХСН показав, що гірший клінічний перебіг даного синдрому виявився у тих хворих, в яких на момент обстеження спостерігалися вищі рівні інсуліну сироватки крові (ВШ=1,014; 95%ДІ: 1,004-1,025). Медіана виживаності в групі пацієнтів з рівнем інсуліну  $\geq$  10,92 мкОд/мл становила 6,6 місяців, а в групі пацієнтів з інсуліном  $<$  10,92 мкОд/мл - 11,7 місяців. Відмінність між кривими виживаності Каплана-Мейера за логранговим критерієм статистично вірогідна -  $p=0,009$  (рис. 2).

Роль гіперінсулінемії у пацієнтів з ХСН, на теперішній час, остаточно не з'ясована. Відомо, що у пацієнтів з ожирінням підвищені рівні інсуліну в умовах нормального функціонування бета-клітин компенсують схильність до гіперглікемії [Younk et al., 2014]. Деякі дослідження показують зв'язок між підвищенням рівня інсуліну у сироватці натще та ризиком подальшого розвитку синдрому СН [Ingelsson et al., 2005; Vanerjee et al., 2013].

Впродовж 12 місячного спостереження 107 пацієнтів з ХСН та СДЛШ, у 8 (7,47%) настав летальний кінець, з них у 5 (62,5 %) була наявна ІР. Медіана виживаності в групі пацієнтів з ІР склала 5,5 місяців, а в групі не ІР пацієнтів - 11,7 місяців. Відмінність між групами за логранговим тестом достовірна -  $p=0,003$  (рис. 3). Шанси на несприятливий прогноз (повторна госпіталізація з серцево-судинних причин або смерть) вдвічі зростають у пацієнтів групи з ІР (ВШ=2,257; 95%ДІ: 1,309-3,889,  $p=0,008$ ) на відміну від пацієнтів групи без наявності

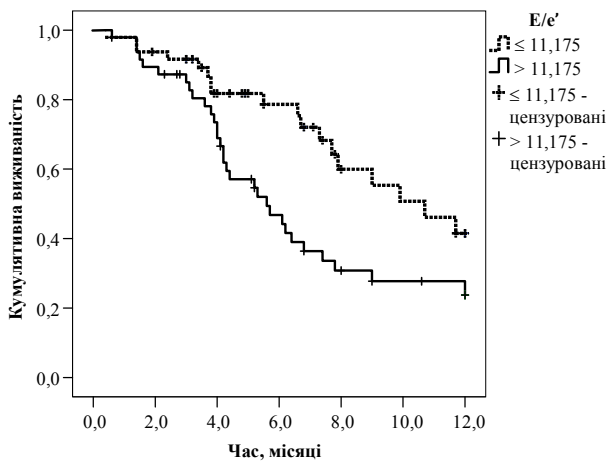
Таблиця 1. Предиктори клінічного перебігу "систоличної" ХСН\* за результатами регресійного аналізу за методом Кокса.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	р-значення	ВЛШ	Границі 95,0% ДІ	
							Нижня	Верхня
Стать	-0,198	0,470	0,177	1	0,674	0,821	0,326	2,063
Вік, (до 55 і після 55 років)	-0,054	0,279	0,037	1	0,847	0,947	0,548	1,637
Давність СН	0,043	0,062	0,476	1	0,490	1,044	0,924	1,179
ІМТ	0,009	0,026	0,135	1	0,713	1,010	0,960	1,062
<b>ФК за NYHA</b>	<b>0,623</b>	<b>0,293</b>	<b>4,533</b>	<b>1</b>	<b>0,033</b>	<b>1,864</b>	<b>1,051</b>	<b>3,307</b>
ФВ ЛШ, %	-0,021	0,018	1,496	1	0,221	0,979	0,946	1,013
ІММЛШ	-0,004	0,003	1,728	1	0,189	0,996	0,990	1,002
ІҚДО, мл/м <sup>2</sup>	0,004	0,005	0,765	1	0,382	1,004	0,995	1,014
ІКСО, мл/м <sup>2</sup>	0,006	0,005	1,220	1	0,269	1,006	0,996	1,016
ЛП, см	0,440	0,243	3,289	1	0,070	1,553	0,965	2,498
Мітральна регургітація	0,387	0,236	2,700	1	0,100	1,473	0,928	2,339
Е/А	0,311	0,181	2,958	1	0,085	1,364	0,958	1,944
<b>Е/е'</b>	<b>0,054</b>	<b>0,021</b>	<b>6,730</b>	<b>1</b>	<b>0,009</b>	<b>1,055</b>	<b>1,013</b>	<b>1,099</b>
DecTime, мс	-0,003	0,004	0,522	1	0,470	0,997	0,989	1,005
IVRT, мс	-0,002	0,006	0,159	1	0,690	0,998	0,986	1,009
Р <sub>сер</sub> ЛА, мм.рт.ст.	-0,003	0,011	0,082	1	0,774	0,997	0,976	1,019
ПШ, см	0,133	0,180	0,547	1	0,459	1,142	0,803	1,625
ФП	-0,119	0,277	0,183	1	0,669	0,888	0,516	1,530
ПЗВД ПА, %	-0,051	0,042	1,528	1	0,216	0,950	0,875	1,031
ЧСС, уд/хв	0,002	0,006	0,091	1	0,763	1,002	0,990	1,013
САТ, мм.рт.ст.	-0,001	0,010	0,009	1	0,924	0,999	0,980	1,018
ДАТ, мм.рт.ст.	-0,024	0,016	2,269	1	0,132	0,976	0,946	1,007
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	-0,005	0,010	0,197	1	0,657	0,995	0,975	1,016
<b>Інсулін, мкОд/мл</b>	<b>0,014</b>	<b>0,005</b>	<b>7,016</b>	<b>1</b>	<b>0,008</b>	<b>1,014</b>	<b>1,004</b>	<b>1,025</b>
<b>НОМА ≥2,77</b>	<b>0,814</b>	<b>0,278</b>	<b>8,591</b>	<b>1</b>	<b>0,003</b>	<b>2,257</b>	<b>1,309</b>	<b>3,889</b>
Глюкоза, ммоль/л	0,169	0,221	0,585	1	0,444	1,184	0,768	1,828
<b>TNF-α, пг/мл</b>	<b>0,010</b>	<b>0,004</b>	<b>7,709</b>	<b>1</b>	<b>0,005</b>	<b>1,011</b>	<b>1,003</b>	<b>1,018</b>
<b>ІЛ-6, пг/мл</b>	<b>0,006</b>	<b>0,003</b>	<b>3,727</b>	<b>1</b>	<b>0,054</b>	<b>1,006</b>	<b>1,000</b>	<b>1,013</b>
ІЛ-10, пг/мл	0,003	0,014	0,045	1	0,831	1,003	0,976	1,030
Лептин, нг/мл	0,006	0,006	0,773	1	0,379	1,006	0,993	1,018
Адипонектин, мкг/мл	0,030	0,034	0,780	1	0,377	1,030	0,964	1,101
Відношення Л/А	-0,001	0,052	0,001	1	0,978	0,999	0,903	1,105
ХЗ, ммоль/л	-0,078	0,109	0,508	1	0,476	0,925	0,747	1,146
ТГ, ммоль/л	0,336	0,221	2,297	1	0,130	1,399	0,906	2,159
ХС ЛПВГ ммоль/л	-0,554	0,500	1,226	1	0,268	0,575	0,215	1,532
ХС ЛПНГ ммоль/л	-0,145	0,140	1,068	1	0,301	0,865	0,657	1,139
ХС ЛПДНГ ммоль/л	0,756	0,479	2,488	1	0,115	2,129	0,833	5,446
Інд. атерогенності	0,054	0,158	0,116	1	0,734	1,055	0,775	1,437
Сечова к-та, мкмоль/л	0,001	0,001	0,938	1	0,333	1,001	0,999	1,003
МД, мкмоль/л	0,131	0,134	0,953	1	0,329	1,140	0,876	1,484
СОД, мкг/мл	-0,001	0,000	3,329	1	0,068	0,999	0,999	1,000
ГТР, Од/л	-0,001	0,027	0,002	1	0,968	0,999	0,947	1,054
Каталаза, мкат/л	0,021	0,064	0,111	1	0,738	1,022	0,901	1,159

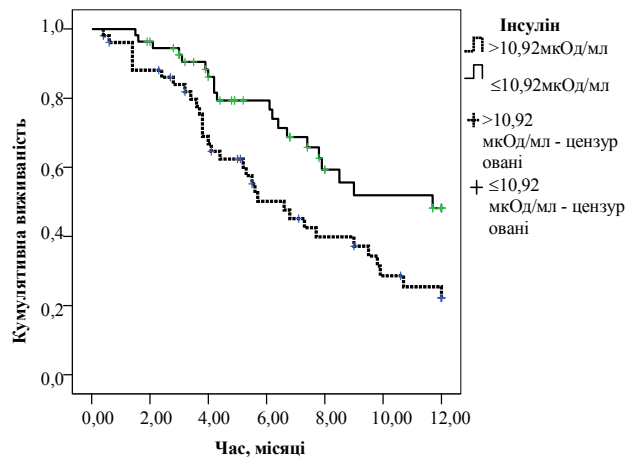
Продовження таблиці 1.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	р-значення	ВШ	Границі 95,0% ДІ	
							Нижня	Верхня
Тип ББ**	0,059	0,292	0,040	1	0,841	1,060	0,598	1,880
ІАПФ	-0,162	0,320	0,255	1	0,614	0,851	0,454	1,594
Аміодарон	-0,260	0,283	0,845	1	0,358	0,771	0,443	1,343
Статини	0,062	0,279	0,049	1	0,825	1,064	0,615	1,840

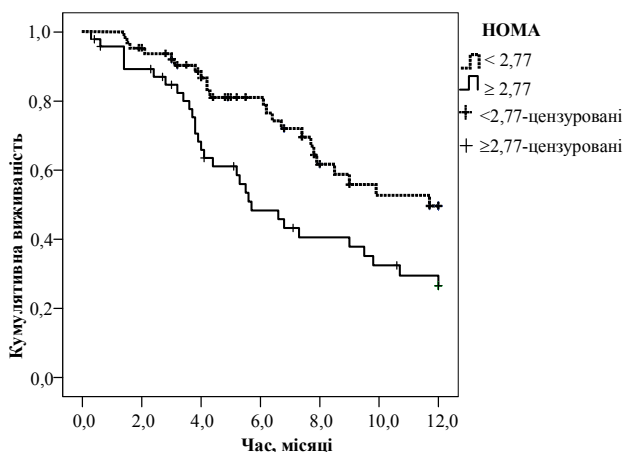
**Примітки:** \* - комбінована кінцева точка "смерть або перша повторна госпіталізація з серцево-судинних причин"; \*\* - бісопролол або карведілол; B - коефіцієнт рівняння регресії; SE - стандартна похибка для "B"; Wald- статистика Вальда; df - число ступенів свободи; ІМТ - індекс маси тіла; ФК за NYHA - функціональний клас за NYHA; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ІММЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка; ІКДО - індекс кінцево-діастолічного об'єму; ІКСО - індекс кінцево-сistolічного об'єму; ЛП - ліве передсердя; E/A - співвідношення максимальних швидкостей, відповідно, раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ за даними дослідження трансмітрального кровотоку; E/e' - відношення E до e'; e' - ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця за даними тканинно-доплерівського дослідження; DecTime - час сповільнення; IVRT - час ізоволюметричного розслаблення ЛШ; PсерЛА - середній тиск в легеневій артерії; ПШ - правий шлуночок; ФП - фібриляція передсердь; ПЗВД ПА - потікзалежна вазодилаторна відповідь плечової артерії; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ХЗ - холестерин загальний; ТГ - тригліцериди; МД - малоновий диальдегід; СОД - супероксиддисмутаза; ГТР - глутатіонредуктаза; ІАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ББ - бета-адреноблокатори; AMP - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.



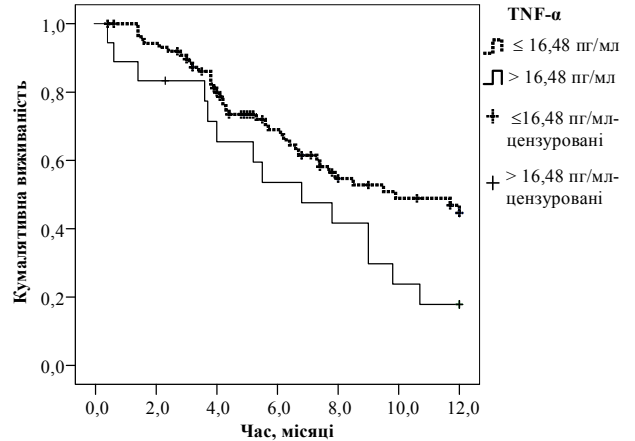
**Рис. 1.** Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН та СДЛШ залежно від показника E/e' за даними тканинно-доплерівського дослідження ехокардіографії.



**Рис. 2.** Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН та СДЛШ залежно від рівня інсуліну сироватки крові.



**Рис. 3.** Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН та СДЛШ залежно від наявності інсулінорезистентності.



**Рис. 4.** Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН та СДЛШ залежно від рівня TNF-α сироватки крові.

даного феномену, що були співставними за віком та індексом маси тіла. Виявлений зв'язок збігається з да-

ними інших авторів [Doehner et al., 2005]. Отже, наявність ІР при ХСН із СДЛШ виступає незалежним пре-

диктором гіршого клінічного прогнозу досліджуваних пацієнтів.

Наступним предиктором виживання пацієнтів з ХСН виявився рівень TNF- $\alpha$  (див. табл. 1). Медіана виживаності в групі пацієнтів з рівнем TNF- $\alpha \leq 16,48$  пг/мл склала 9,9 місяців, а в групі пацієнтів з TNF- $\alpha > 16,48$  пг/мл - 6,8 місяців. Відмінність між групами за логранговим тестом достовірна -  $p=0,041$  (рис. 4).

Як відомо, рівні TNF- $\alpha$  та IL6 слугують маркерами системного хронічного запалення [Sarzi-Puttini et al., 2005; Tona et al., 2014]. Роль останнього в розвитку СН, доведена [Bozkurt et al., 1998; Blum, Miller, 2001].

Продемонстровано зв'язок IP та активації гуморальної ланки імунзапальної відповіді, що виступають посередниками активації ліполізу та формування IP у пацієнтів з ХСН [Wisniacki et al., 2005; O'Meara et al., 2013]. Варто відмітити, що введення екзогенного TNF- $\alpha$  тваринам може індукувати резистентність до інсуліну, тоді як його нейтралізація може підвищити чутливість до останнього [Witteles, Fowler, 2008; Velez et al., 2014].

Сучасні дані свідчать, що порушення чутливості до інсуліну інсулінозалежних тканин (м'язова, печінкова, жирова) та системне хронічне запалення патогенетично пов'язані [Wallace et al., 2014]. В якості механізмів негативного впливу феномену IP та циркулюючих прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$  та IL6) на тривалість життя пацієнтів з ХСН розглядається взаємодія таких факторів: дисфункція ендотелію, активація апоптозу, негативна іотропна дія, а також, можливо, їх інгібуючий вплив на специфічні внутрішньоклітинні білки-транспорте-

ри глюкози (зокрема, GLUT-4) і, безпосередньо, прямий вплив на біологічну дію інсуліну [Hotamisligil et al., 1994; Kovacs et al., 2006; Tsarouhas et al., 2011]. Вбачається, що при ХСН як інсулінорезистентність, так і, тісно пов'язана з останньою активація системного запалення, можуть негативним чином впливати на клінічний перебіг даного синдрому. З цим добре узгоджуються отримані нами раніше дані щодо предикативної ролі TNF- $\alpha$  в розвитку IP [Воронков et al., 2014].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клінічний перебіг хронічної "систоличної" серцевої недостатності (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин) впродовж 12 місяців виявляє залежність від функціонального класу за NYHA, діастолічної дисфункції лівого шлуночка (показника співвідношення E/e'), рівня інсуліну сироватки крові, величини індексу НОМА, рівня циркулюючого туморнекротичного фактору альфа.

2. Гірший прогноз щодо досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин) притаманний пацієнтам з III-IV ФК за NYHA, показником співвідношення E/e'  $> 11,175$ , величиною НОМА  $\geq 2,77$ , рівнями інсуліну натще сироватки крові  $> 10,92$  мкОд/мл, рівнями циркулюючого туморнекротичного фактору альфа сироватки крові  $> 16,48$  пг/мл.

Одержані дані можуть бути використані при формуванні груп активного диспансерного спостереження пацієнтів з ХСН.

## Список літератури

- Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики (<http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-colichestva.pdf>). - 2013 р.
- Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (<http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/skor-variant-rekomendaciy-2012.pdf>). - 2012 р.
- Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. мед. часопис - 2005. - № 2(46). - С. 113-119.
- Лелюк В.Г. Методика исследования сосудистой системы / В.Г. Лелюк, С.Е. Лелюк // Ультразвуковая ангиология. - Часть IV. - Москва, 2003. - С. 83-203.
- Мітченко О.І., Корпачев В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань. Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації. - Київ, 2009. - 42 с.
- Предикторы инсулинорезистентности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / [Воронов Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М., Мхітарян Л.С.] // Медичний часопис. - 2014 ("у друку").
- Предикторы 5-летней выживаемости больных и индивидуальное прогнозирование течения клинически манифестированной хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков, Г.В. Яновский, Е.В. Устименко, О.И. Семенов [и др.] // Укр. Кардіол. Журн. - 2004. - № 4. - С. 21-25.
- Скибчик В.А. Инсулинорезистентность: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування / А.В. Скибчик // Український медичний часопис. - 2006. - № 6 (56). - С. 61-68.
- Степура О.Б. Прогностические факторы при тяжелой хронической сердечной недостаточности / О.Б. Степура, Ф.З. Томаева, Э.Т. Будаев // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 2. - С. 76-78.
- A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilised on angiotensin converting enzyme inhibitors / M.T. Kearney, J. Nolan, A.J. Lee [et al.] // Eur. J. Heart Failure. - 2003. - Vol. 5. - P. 489-497.
- Bleumink G.S. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study / [Bleumink G.S., Knetich A.M., Sturkenboom M.C. et al.] // Europ. Heart J. - 2004. - Vol. 25(18). - P. 1614-9.
- Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure / A. Blum, H. Miller // Annu Rev Med. -

2001. - Vol. 52. - P. 15-27.
- Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction / [O'Meara E., Denus S., Rouleau J.L., Desai A.] // *Curr Heart Fail Rep.* - 2013. - Vol. 10(4). - P. 350-358.
- Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation / Oki T., Tabata T., Yamada H. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79(7). - P. 921-8.
- Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron.* - 1976. - Vol. 16. - P. 31-41.
- Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE / [Kovacs I., Toth J., Tarjan J., Koller A.] // *European Journal of Heart Failure.* - 2006. - Vol. 8. - P. 451-459.
- Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure / [Wong W.F., Gold S., Fukuyama O., Blanchette P.L.] // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 63. - P. 1526-1528.
- Diastolic stress echocardiography. Hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / [Malcolm I. Burgess, Carly Jenkins, James E. Sharman, Thomas H. Marwick] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1891-900.
- Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific over expression of tumor necrosis factor-alpha / Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S. [et al.] // *Circ Res.* - 1997. - Vol. 81. - P. 627-635.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure / K. Swedberg J. Cleland, H. Dargie [et al.] // *Eur Heart J.* - 2005. - Vol. 26(11). - P. 1115-40.
- Homeostasis model ment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / Matthews D.R., Hosker J.R., Rudenski A.S. [et al.] // *Diabetology.* - 1985. - Vol. 28. - P. 412-419.
- Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure / [Doehner W., Rauchhaus M., Ponikowski P. et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2005. - Vol. 46(6). - P. 1019-26.
- Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure / Wisniacki N., Taylor W., Lye M. [et al.] // *Heart.* - 2005. - Vol. 91(1). - P. 32-37.
- Insulin resistance and risk of congestive heart failure / [Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J. et al.] // *JAMA.* - 2005. - Vol. 294. - P. 334-341.
- Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study / [Banerjee D., Biggs M.L., Mercer L. et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2013. - Vol. 6(3). - P. 364-70.
- Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure / Swan J.W., Anker S.D., Walton C. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30(2). - P. 527-32.
- Insulin resistance is associated with all-cause mortality and accelerates the risk of progression to diabetes in non diabetic heart failure patients / Mohapradeep Mohan, Harshal Deshmukh, Fatima Baig [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* - 2014. - Vol. 63, Issue 12.
- Insulin resistance predicts early cardiovascular morbidity in men without diabetes mellitus, with effect modification by physical activity / [Hellgren M.I., Daka B., Jansson P.A. [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2014. - May 30 (Epub ahead of print). - P. 101-115.
- Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt S.B. Kribbs, Clubb F.J. [et al.] // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1382-1391.
- Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, over weight, and obese individuals / McLaughlin T., Allison G., Abbasi F. [et al.] // *Metabolism.* - 2004. - Vol. 53(4). - P. 495-9.
- Rame J.E. Chronic heart failure. A reversible metabolic syndrome? // J.E. Rame / *Circulation.* - 2012. - Vol. 125(23). - P. 2809-2811.
- Sacca L. Heart Failure as a Multiple Hormonal Deficiency Syndrome / Luigi Sacca // *Circ. Heart Fail.* - 2009. - Vol. 2. - P. 151-156.
- Study of insulin resistance, TNF- $\alpha$ , total antioxidant capacity and lipid profile in patients with chronic heart failure under exercise / Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Haliassos A. [et al.] // *In Vivo.* - 2011. - Vol. 25(6). - P. 1031-7.
- Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry / Masoud Shafazand, Maria Schaufelberger, Georgios Lappas [et al.] // *European Heart Journal.* - 2009. - Vol. 30. - P. 671-678.
- Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease / F. Tona, R. Serra, L. Ascenzo Di [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2014. - Vol. 24(4). - P. 447-53.
- The prognosis in the presence of coronary artery disease / Califf R., Bounous P., Harrell F., [et al.] // *Congestive heart failure* / Ed. by E. Braunwald, B. Mock, J. Watson. - N.Y.: Grune and Stratton, 1982. - P. 31-40.
- Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor / [Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1994. - Vol. 91. - P. 4854-4858.
- Tumor necrosis factor-alpha, biologic agents and cardiovascular risk / Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Doria A. [et al.] // *Lupus.* 2005. - Vol. 14(9). - P. 780-4.
- Velez M. Animal models of insulin resistance and heart failure / M. Velez, S. Kohli, H.N. Sabbah // *Heart Fail Rev.* - 2014. - Vol. 19(1). - P. 1-13.
- Wallace M. Relationship between the lipidome, inflammatory markers and insulin resistance / M. Wallace, C. Morris, C.M. O'Grada // *Mol Biosyst.* - 2014. - Vol. 10(6). - P. 1586-95.
- Witteles R.M. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options / R.M. Witteles, M.B. Fowler // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 93-102.
- Younk L.M. The cardiovascular effects of insulin / L.M. Younk, E.M. Lamos, S.N. Davis // *Expert Opin Drug Saf.* - 2014. - Vol. 13(7). - P. 955-66.

**Воронков Л.Г., Ильницкая М.Р., Бабич П.М.**

**ВЫЖИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАННЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ (ПО ДАННЫМ ОДНОГОДИЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ)**

**Резюме.** Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией левого желудочка остается неудовлетворительным. Статья посвящена выяснению факторов, которые могут лежать в основе лучшего или худшего течения ХСН. В частности актуальным представляется изучение прогноза таких пациентов с позиции

наличия феномена инсулинорезистентности, поскольку, на сегодня, синдром сердечной недостаточности рассматривается как потенциально "инсулинорезистентное состояние". Для анализа выживаемости использовали методы описательной статистики (построение кривых выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера, оценка медианы выживаемости), логранговый критерий (для сравнения кривых выживаемости). С целью поиска предикторов выживаемости применяли унивариантный анализ с использованием регрессии Кокса с последующей оценкой отношения шансов и 95% доверительного интервала для них. Дата госпитализации в стационар считалась началом наблюдения, которое продолжалось 12 месяцев. Конечная точка была комбинированной и определялась, как время до момента первой повторной госпитализации по сердечно-сосудистым причинам или смерти по сердечно-сосудистым причинам. Клиническое течение хронической "систолической" сердечной недостаточности (смерть или первая повторная госпитализация с сердечно-сосудистых причин) в течение 12 месяцев обнаруживает зависимость от функционального класса по NYHA, диастолической дисфункции левого желудочка (показателя соотношения E/e'), уровня инсулина сыворотки крови, величины индекса HOMA, уровня циркулирующего туморнекротического фактора альфа сыворотки крови.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, прогноз, выживание, инсулинорезистентность.

**Voronkov L.G., Ilynska M.R., Babich P.M.**

#### **SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION DEPENDING ON CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL PARAMETERS (FROM DATE OF ONE-YEAR PROSPECTIVE STUDY)**

**Summary.** *The prognosis of patients with chronic heart failure (CHF) and left ventricular systolic dysfunction remains unsatisfactory. The article is devoted to exploring the factors that may underlie better or worse prognosis of CHF. The study of prognosis of patients with the insulin resistance phenomenon seems particularly relevant since now the syndrome of heart failure is viewed as potentially "insulin resistance state". For the survival analysis methods of descriptive statistics (construction of survival curves using the Kaplan-Meier estimation of survival median) and log-rank test (for comparison of survival curves) were used. In order to search the predictors of survival the univariate analysis using the Cox regression followed by evaluation of odds ratios and 95% confidence intervals for them were applied. The date of hospitalization was considered to be the beginning of observation, which lasted 12 months. The final point was combined and defined as the time of the first re-hospitalization for cardiovascular reasons or cardiovascular death. The 12 months clinical course of chronic "systolic" heart failure (death or first re-hospitalization for cardiovascular reasons) shows up its dependence on NYHA functional classification, left ventricular diastolic dysfunction (the E/e' ratio), the insulin level of blood serum, HOMA-index values, circulating serum levels of tumor necrosis factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ). The worse prognosis for achieving the composite endpoint (death or first re-hospitalization for cardiovascular reasons) is inherent the patients with functional class III-IV of CHF, left ventricular diastolic dysfunction (the ratio E/e' >11,175), the value of HOMA  $\geq$  2,77, the levels of fasting insulin serum > 10,92 microU/L, levels of TNF- $\alpha$  >16,48 pg/ml.*

**Key words:** chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, prognosis, survival, insulin resistance.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2014 р.

Леонід Георгійович Воронков - доктор мед. наук, професор, керівник відділу серцевої недостатності ДУ Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України; +38 050 204-98-52; lgvoronkov@gmail.com., тел. Марія Романівна Ільницька - аспірант відділу серцевої недостатності ДУ Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України; +38 096 937-06-81; dr1mariya@gmail.com Павло Миколайович Бабич - експерт Державного Експертного Центру Міністерства Охорони Здоров'я України; +38 066 691-69-72

© Гомон М.Л., Бурковський М.І.

УДК: 616-089.5:599.742.1:591.482:616-092.9

**Гомон М.Л., Бурковський М.І.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра хірургії № 1 з курсом анестезіології-реаніматології, кафедра загальної хірургії (вул. Пирогова, 56. м. Вінниця, 21018, Україна)

## **АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ПЕРИДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У СОБАК ДЛЯ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ**

**Резюме.** Метою дослідження було анатомічне, рентгенологічне та нейрофізіологічне дослідження ефективності перидуральної анестезії у тварин. При анатомічному та рентгенологічному дослідженні було встановлено нерівномірність розповсюдження місцевого анестетика при його перидуральному введенні, що є причиною мозаїчності анестезії. Запропонований метод нейровізуалізації, який уточнює ефективну зону дії місцевого анестетика. Нейровізуалізація клінічного ефекту відкриває можливості як підвищення якості анестезії, так і дослідження селективних можливостей перидуральної анестезії при хронічному експерименті у тварин.

**Ключові слова:** перидуральна аналгезія в експерименті, нейровізуалізація перидуральної анестезії.

### **Вступ**

Сучасна анестезіологія характеризується використанням великого діапазону методик регіонарної анестезії

[Глумчер та ін., 2011; Потапов, Кобеляцкий 2011]. Найчастіше використовується спінальна (інтратекальна, су-