

Взаимосвязь инсулинорезистентности с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза



А. Е. Березин¹, А. А. Кремзер¹, Т. А. Самура¹,
Я. В. Малиновский², С. В. Олешко²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² КУ «Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний» ЗОС

Цель работы — оценить связь инсулинорезистентности (ИР) с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка (ЛЖ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материалы и методы. В нерандомизированное когортное проспективное открытое исследование включили 300 пациентов с документированной ишемической болезнью сердца и ХСН в возрасте от 48 до 62 лет. В качестве критериев исключения использовали сахарный диабет (СД), инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q или нестабильную стенокардию на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардию напряжения IV функционального класса, неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ), тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическую АГ, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговую травму в течение 3 мес до включения в исследование, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин·м²), а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании. Внутрисердечную кардиогемодинамику оценивали по данным трансторакальной эхокардиографии с использованием импульсной и тканевой доплерографии, глобальную и локальную деформацию миокарда ЛЖ — с помощью технологии Speckle Tracking Imaging. Ишемический генез ХСН у пациентов без ИМ в анамнезе верифицировали по данным мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии или ангиографического исследования. Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия ИР, которую верифицировали по модели оценки гомеостаза (НОМА-IR). Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS (SPSS Inc, США). Все данные представлены как среднее и стандартное отклонение или медиана и 95% доверительный интервал или межквартильный интервал.

Результаты и обсуждение. Ротация верхушки в направлении против часовой стрелки зарегистрирована у 10 (7,8%) и 23 (13,5%) пациентов с ХСН без ИР и с ИР соответственно ($p=0,046$). Средние значения количественных характеристик ротации верхушки ($Rot_{арех}$ и $RotR_{арех}$) у больных ХСН без ИР составляли $(-1,03 \pm 0,15)^\circ$ и $(-3,32 \pm 1,45)^\circ$ соответственно, а для пациентов с ИР — $(-2,67 \pm 0,12)^\circ$ и $(-8,54 \pm 3,11)^\circ$ соответственно ($p=0,001$ для всех случаев). По данным мультивариантного логистического анализа, независимыми предикторами ИР у пациентов с ХСН были феномен ротации верхушки ЛЖ в направлении против часовой стрелки, снижение глобальной продольной деформации ЛЖ и ее скорости, а также уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Наиболее значимыми предикторами снижения показателей глобальных деформаций и их скоростей в когорте больных с ХСН были ИР, функциональный класс ХСН, фракция выброса ЛЖ, ожирение, многососудистое поражение коронарных артерий. При этом комбинация ИР с иными предикторами

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2014 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри
69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

© О. Е. Березін, О. О. Кремзер, Т. О. Самура, Я. В. Малиновський, С. В. Олешко, 2014

снижения деформационных качеств миокарда ЛЖ по сравнению с использованием только ИР существенно не влияла на идентификацию больных с наиболее выраженным снижением глобальной контрактильной способности миокарда.

Выводы. ИР может быть дополнительным фактором, способствующим формированию глобальной контрактильной дисфункции миокарда вне сопутствующего СД 2 типа.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, глобальная контрактильность, релаксационная способность, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается терминальной стадией многих сердечно-сосудистых заболеваний [20]. ХСН ишемического генеза обычно рассматривают как результат дезадаптивного кардиоваскулярного ремоделирования, в котором важную роль играет не только характер и зональность нарушений коронарного кровотока, но и многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как сахарный диабет (СД), ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия (АГ) [4, 16]. Последние неразрывно связаны с ухудшением функционального коронарного резерва, формированием дисфункции эндотелия, кардиоваскулярным ремоделированием [2, 22, 23]. Резистентность тканей к инсулину ранее рассматривали в качестве одного из факторов, способствующих развитию дисфункции эндотелия и ХСН у лиц с СД 2 типа [9]. Впоследствии оказалось, что инсулинорезистентность (ИР) может быть обнаружена у больных с ХСН различной этиологии задолго до появления нарушения толерантности к углеводам, повышения уровня глюкозы натощак или СД, а также вне непосредственной связи с избыточной массой тела или ожирением [1, 24]. Принципиальные механизмы, связывающие ИР и формирование ХСН, остаются неясными, а роль ИР в нарушении деформационных качеств миокарда при ХСН ишемического генеза без СД 2 типа не в полной мере установлена.

Цель работы — оценить связь инсулинорезистентности с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Материалы и методы

В исследование включены 300 пациентов с ХСН с ранее документированной ишемической болезнью сердца (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или доказательства атеросклеротического поражения хотя бы одной коронарной артерии со стенозом более 50 % диаметра) в возрасте 48—62 лет без СД в анамнезе. Исследование явилось проспективным когортным и открытым, размер выборки для которого был рассчитан, исходя из величины альфа-ошибки 0,05 и бета-ошибки 0,20 с помощью онлайн калькулятора (<http://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>). Все пациенты дали письменное информированное

согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения использовали СД, ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) или нестабильную стенокардию на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардию напряжения IV функционального класса (ФК), рефрактерную или симптоматическую АГ, тяжелые заболевания печени, поражения почек (уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/(мин·м²), онкологические заболевания, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговую травму в течение 3 мес до включения в исследование, а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Методы визуализации коронарных артерий

С целью верификации ишемической природы ХСН пациентам без ИМ в анамнезе проводили мультиспиральную компьютерную томографию-ангиографию (МСКТА) (n = 36) или ангиографическое исследование (n = 52). Контрастную МСКТА выполняли на сканере Somatom Volum Zoom (Siemens, Эрланген, Германия) с 2 рядами детекторов во время задержки дыхания в конце выдоха. После предварительного нативного сканирования вводили неионный контраст «Омнипак» (Amersham Health, Ирландия), который использовали для получения оптимального изображения коронарных артерий. Для проведения реконструкции изображения использовали аксиальные томографические срезы шириной 0,6 мм [3]. Контрастное ангиографическое исследование проводили на ангиографической установке производства General Electric (США) по общепринятой методике [11].

Внутрисердечную кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате ESAOTE (MyLab 50, Италия) в В-режиме и режиме тканевой доплерографии из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси фазированным датчиком 5 МГц. Конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ) измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали в соответствии с требованиями Американского общества эхокардиографии [21]. Индекс нарушения локальной контрактильности рассчитывали по степени сократимости каждого

из 17 сегментов [6]. Нормальную сократимость сегмента оценивали в 1 балл, гипокинезию — в 2, акинегию — в 3, дискинезию — в 4 балла.

Для оценки деформационных свойств миокарда ЛЖ использовали тканевую доплерографию, которую проводили в 4, 3 и 2-камерной проекциях в каждом из 17 сегментов ЛЖ и в 4 точках митрального кольца: у основания межжелудочковой перегородки, боковой, нижней и передней стенок ЛЖ [17]. С помощью технологии STI (Speckle Tracking Imaging) оценивали пиковые показатели продольной, радиальной деформации и деформации по окружности ЛЖ, а также их скорости в семнадцати сегментах ЛЖ [19]. Полученные значения деформаций и их скоростей были усреднены до значений глобальной деформации ЛЖ и их скоростей. По кривым, полученным из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца митрального клапана и на уровне верхушки, рассчитывали ротацию ЛЖ в конце систолы на верхушечном (Rot_{apex}) уровне и ее скорость ($RotR_{apex}$) [8].

Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ методами импульсно-волновой и тканевой доплерографии измеряли пиковые скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E), а также пиковую систолическую (S'), раннюю (E') и позднюю (A') диастолическую миокардиальные скорости в области митрального кольца с последующим расчетом отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к A' (E/A') и E' (E/E') [14].

ИР оценивали путем расчета индекса HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) [12] по формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$.

Состояние ИР диагностировали, если значение индекса HOMA-IR превышало 2,77.

СКФ рассчитывали по формуле MDRD-6 [15].

Образцы крови для последующего определения уровней биомаркеров отбирали в утренние часы (7:00–8:00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 3 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали и хранили при температуре не более -35°C . Содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) измеряли иммуноэлектрохемилюминесцентным методом с использованием наборов Biomedica (Словакия) на анализаторе Elecsys 1010 (Roche, Германия). Содержание высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП) измеряли нефелометрическим методом на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Концентрацию общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Содержание

ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. T. Friedewald (1972).

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательством Украины.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS (SPSS Inc, США). Все данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Категориальные переменные между группами сравнивали с использованием χ^2 -теста и точного критерия Фишера F. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны со снижением индексов деформации ЛЖ, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем $p < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. Величина отношения шансов (ОШ), 95% ДИ и индекс Wald χ^2 были рассчитаны для всех независимых предикторов снижения индексов деформации ЛЖ. Интегральный дискриминационный индекс (integrated discrimination index, IDI) рассчитывали для сопоставления различных моделей влияния ковариант на риск снижения глобальной деформационной способности миокарда. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование. В зависимости от величины индекса HOMA-IR (более или менее 2,77) все пациенты распределены на две когорты — с ИР ($n = 171$) и без ИР ($n = 129$). Пациенты обеих когорт сопоставимы по своим возрастным и гендерным особенностям. Частота выявления сердечно-сосудистых факторов риска, таких

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатель	Без ИР (n = 129)	ИР (n = 171)	Все больные (n = 300)	p
Возраст, годы	57,90 ± 8,10	60,30 ± 6,33	59,50 ± 7,30	0,26
Мужчины	77 (59,7%)	109 (63,7)	186 (62,0%)	0,23
Приверженность к курению	28 (21,7%)	38 (22,2%)	66 (22,0%)	0,56
АГ	82 (63,6%)	102 (59,6%)	184 (61,3%)	0,44
ХСН I ФК по NYHA	34 (26,4%)	42 (24,5%)	76 (25,3%)	0,62
ХСН II ФК по NYHA	32 (24,8%)	42 (24,6%)	74 (24,7%)	0,63
ХСН III ФК по NYHA	45 (34,9%)	53 (31,0%)	98 (32,7%)	0,60
ХСН IV ФК по NYHA	18 (13,9%)	34 (19,9%)	52 (17,3%)	0,12
Многососудистое поражение коронарных артерий	47 (36,4%)	78 (45,6%)	125 (41,7%)	0,036
Дислипидемия	58 (45,0%)	85 (49,7%)	143 (47,7%)	0,36
Ожирение	44 (34,1%)	78 (45,6%)	122 (40,7%)	0,042
Индекс массы тела, кг/м ²	23,07 (22,3–25,7)	25,99 (23,5–28,6)	24,2 (22,0–27,9)	0,054
СКФ, мл/(мин · 1,73 м ²)	82,8 (71,5–103,1)	87,4 (73,5–110,1)	85,2 (70,3–112,5)	0,24
HbA _{1c} , %	5,5 (4,7–6,1)	6,1 (5,4–6,5)	5,8 (4,3–6,3)	0,012
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,97 (4,87–5,07)	5,47 (5,14–6,0)	5,10 (3,4–6,1)	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	10,41 (9,92–10,91)	15,15 (13,69–16,62)	13,12 (12,22–14,01)	0,016
НОМА-IR	2,25 (2,19–2,31)	3,83 (3,47–4,20)	3,16 (2,93–3,38)	0,006
Креатинин, мкмоль/л	72,6 (69,31–88,1)	78,6 (70,2–89,1)	74,9 (65,1–90,3)	0,52
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,1–5,3)	5,2 (4,5–5,7)	5,0 (4,2–5,8)	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,00 (2,82–3,75)	3,11 (2,86–3,82)	3,02 (2,80–3,90)	0,044
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 (0,86–0,95)	0,86 (0,83–0,92)	0,88 (0,82–0,97)	0,24
NT-proBNP, пг/мл	1066,9 (910,3–1223,6)	1480,5 (1310,4–1650,7)	1533,6 (644,5–2560,6)	0,001
Высокочувствительный С-РП, мг/л	7,11 (6,38–7,84)	7,51 (6,68–8,33)	7,34 (6,77–7,95)	0,016
Систолическое АД, мм рт. ст.	131 ± 6	129 ± 5	129 ± 4	0,52
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78 ± 4	77 ± 6	77 ± 5	0,48
ЧСС, в 1 мин	75 ± 4	77 ± 6	76 ± 6	0,54

АД – артериальное давление, NYHA – New York Heart Association, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин.

Категориальные переменные представлены как количество случаев и удельный вес,

количественные – как среднее и стандартное отклонение или медиана и 95% ДИ.

как приверженность к курению, АГ, дислипидемия, сопоставима у пациентов обеих когорт. Кроме того, не получено статистически значимых различий между обеими когортами пациентов в отношении СКФ, содержания общего ХС, ХС ЛПВП. Вместе с тем, частота выявления многососудистого поражения коронарных артерий, ожирения у пациентов с ИР достоверно выше, чем у лиц без ИР. Кроме того, у больных ХСН с ИР содержание HbA_{1c}, глюкозы и инсулина натощак, высокочувствительного С-РП, ХС ЛПНП, NT-proBNP достоверно выше, чем у лиц без ИР.

Особенности фармакотерапии пациентов с ХСН представлены в табл. 2. Все пациенты получали рекомендованное лечение с использованием ИАПФ или АРА II. β-Адреноблокаторы и ивабрадин достоверно чаще назначали пациентам с ИР, чем без ИР (p = 0,016). Пропорция больных, полу-

чавших лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов, петлевыми диуретиками, ацетилсалициловой кислотой и статинами, в обеих когортах обследованных лиц носит сопоставимый характер. Исключение составляют лица, требующие приема антиагрегантов, отличающихся от ацетилсалициловой кислоты, частота назначения которых достоверно выше в группе больных ХСН с ИР (9,3 и 5,8% соответственно; p = 0,046).

Анализ основных эхокардиографических характеристик пациентов, включенных в исследование, свидетельствует о более низких значениях ФВ ЛЖ и более высоких значениях КСО ЛЖ в когорте лиц с ИР по сравнению с больными без ИР (табл. 3). При этом показатели глобальных деформаций ЛЖ в продольном, радиальном направлении и по окружности, а также их скорости оказались существенно сниженными у больных ХСН с

Т а б л и ц а 2

Медикаментозна терапія пацієнтів с ХСН, включених в дослідження

Показатель	Без ИР (n = 129)	ИР (n = 171)	Все больные (n = 300)	p
ИАПФ или АРА	129 (100 %)	171 (100 %)	300 (100 %)	–
β-Адреноблокаторы	88 (68,21 %)	149 (87,1)	237 (79,0 %)	0,016
Ивабрадин	26 (20,2 %)	63 (36,8 %)	89 (29,7 %)	0,026
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	33 (25,6 %)	50 (29,2 %)	83 (27,7 %)	0,14
Петлевые диуретики	109 (84,5 %)	142 (83,0 %)	251 (83,7 %)	0,48
Ацетилсалициловая кислота	117 (90,7 %)	161 (94,2 %)	278 (92,7 %)	0,23
Другие антиагреганты	12 (9,3 %)	10 (5,8 %)	22 (7,3 %)	0,046
Статины	58 (45,0 %)	85 (49,7 %)	143 (47,7 %)	0,36

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Т а б л и ц а 3

Эхокардиографические параметры пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатель	Без ИР (n = 129)	ИР (n = 171)	Все больные (n = 300)	p
КДО ЛЖ, мл	209,33 ± 5,11	214,81 ± 4,77	212,46 ± 5,87	0,46
КСО ЛЖ, мл	107,55 ± 4,73	119,97 ± 4,52	114,58 ± 4,89	0,038
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	48,62 ± 1,04	44,15 ± 0,98	46,07 ± 1,73	0,001
Глобальная продольная деформация, %	–9,95 (–12,14... –8,53)	–7,35 (–10,24... –6,67)	–8,12 (–10,80... –6,10)	0,001
Глобальная радиальная деформация, %	15,2 (11,2–21,0)	11,84 (9,55–16,37)	13,82 (9,25–20,7)	0,001
Глобальная деформация по окружности, %	–12,37 (–14,54... –7,02)	–9,04 (–13,15... –6,74)	–10,24 (–14,72... –6,85)	0,001
Скорость глобальной продольной деформации, с ^{–1}	–0,50 (–0,66... –0,41)	–0,42 (–0,56... –0,38)	–0,52 (–0,68... –0,37)	0,001
Скорость глобальной радиальной деформации, с ^{–1}	0,98 (0,72–1,23)	0,75 (0,62–1,01)	0,88 (0,61–1,30)	0,001
Скорость глобальной деформации по окружности, с ^{–1}	–0,79 (–1,08... –0,53)	–0,66 (–0,83... –0,52)	–0,76 (–1,10... –0,49)	0,001
E/A'	26,10 ± 2,61	27,20 ± 2,55	26,60 ± 2,94	0,058
E/E'	18,30 ± 1,68	23,90 ± 1,66	21,60 ± 3,00	0,044
Rot _{арех} , °	4,12 ± 1,95	4,08 ± 1,86	4,10 ± 2,03	0,62
RotR _{арех} , с ^{–1}	26,98 ± 4,34	24,12 ± 4,23	25,76 ± 4,15	0,64
Индекс нарушений локальной контрактильности, Ед.	2,05 ± 0,12	2,14 ± 0,08	2,11 ± 0,16	0,61

E' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, A' – поздняя диастолическая миокардиальная скорость, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка.

ИР (рис. 1) по сравнению с пациентами без ИР (p = 0,001 для всех случаев) (рис. 2). Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий между КДО ЛЖ, E/A', E/E', Rot_{арех} и RotR_{арех} между когортами пациентов с ХСН в зависимости от наличия ИР. В то же время положительные значения кривых глобальной ротации ЛЖ на уровне верхушки, свидетельствующие о ее движении в направлении против часовой стрелки, выявлены не у всех обследованных пациентов. Ротация верхушки в направлении против часовой стрелки зарегистрирована у 10 (7,8 %) и 23 (13,5 %) пациентов с ХСН без ИР и с ИР соответственно

(p = 0,046). Средние значения количественных характеристик ротации верхушки (Rot_{арех} и RotR_{арех}) у больных ХСН без ИР составляли (–1,03 ± 0,15)° и (–3,32 ± 1,45) с^{–1}, а для пациентов с ИР – (–2,67 ± 0,12)° и (–8,54 ± 3,11) с^{–1} соответственно (p = 0,001 для всех случаев).

Используя унивариантный логистический регрессионный анализ, удалось выявить существование устойчивой ассоциации между наличием ИР и частотой выявления феномена ротации верхушки ЛЖ в направлении против часовой стрелки (r = 0,524; p = 0,0013), NT-proBNP (r = 0,516; p = 0,002), скоростью и абсолютной величиной гло-

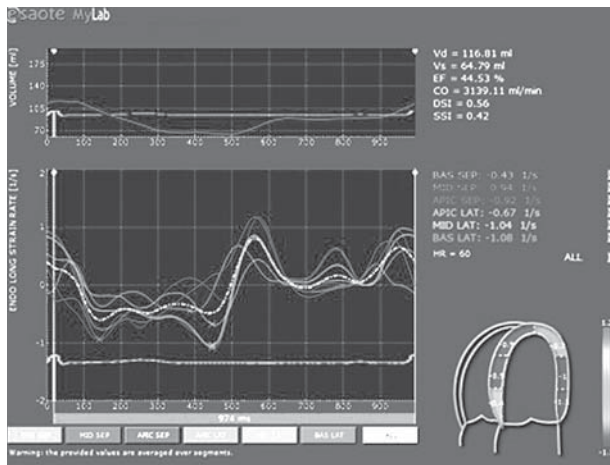


Рис. 1. Эхокардиограмма пациента с инсулинорезистентностью

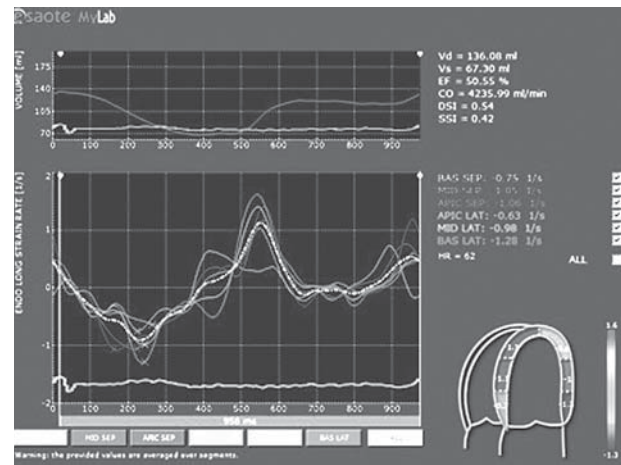


Рис. 2. Эхокардиограмма пациента без инсулинорезистентности

бальной продольной деформации ЛЖ ($r=0,502$; $p=0,001$ и $r=0,414$; $p=0,003$ соответственно), скоростью и абсолютной величиной глобальной радиальной деформации ($r=0,412$; $p=0,002$ и $r=0,406$; $p=0,001$ соответственно), скоростью и абсолютной величиной глобальной деформации по окружности ($r=0,426$; $p=0,001$ и $r=0,402$; $p=0,006$ соответственно), E/E' ($r=0,353$; $p=0,009$), ФВ ЛЖ ($r=0,34$; $p=0,001$), ХС ЛПНП ($r=0,334$; $p=0,001$), возрастом пациентов ($r=0,32$; $p=0,001$). Мультивариантный логистический анализ позволил установить, что только частота выявления феномена ротации верхушки ЛЖ в направлении против часовой стрелки ($r=0,516$; $p=0,002$), скорость глобальной продольной деформации ЛЖ ($r=0,462$; $p=0,001$), скорость глобальной деформации по окружности ($r=0,401$; $p=0,001$) и уровень NT-проBNP ($r=0,326$; $p=0,001$) независимо ассоциировались с ИР у пациентов с ХСН.

При проведении уни- и мультивариантного анализа Кокса, скорректированного по величине NT-проBNP, удалось установить, что независимое влияние на снижение показателей контрактильности ЛЖ у пациентов с ХСН оказывают ИР (ОШ 2,15; 95 % ДИ 1,05–3,22; $p=0,001$), возраст пациентов (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,10; $p=0,001$) и ФК ХСН (ОШ 1,03; 95 % ДИ 1,02–1,08; $p=0,001$) (табл. 4). Для снижения скорости глобальной продольной деформации ЛЖ независимыми предикторами оказалась ИР (ОШ 1,25; 95 % ДИ 1,11–1,89; $p=0,002$), ФВ ЛЖ (ОШ 1,05; 95 % ДИ 1,03–1,08; $p=0,002$), ФК ХСН (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,12; $p=0,001$), ожирение (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10; $p=0,001$). Предикторами снижения скорости глобальной деформации по окружности были ИР (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,13–2,64; $p=0,001$), ФК ХСН (ОШ 1,09; 95 % ДИ 1,03–1,17; $p=0,001$), многососудистое поражение коронарных артерий (ОШ 1,04; 95 % ДИ 1,00–1,09; $p=0,001$).

Используя в качестве зависимых переменных снижение глобальных деформаций в различных направлениях, мы оценили вклад ИР изолированно и в комбинации с другими ковариантами в нарушение контрактильных качеств миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН ишемического генеза (табл. 5). Анализ полученных данных показал, что, кроме многососудистого поражения коронарных артерий, остальные предикторы снижения контрактильных качеств миокарда не повышали дискриминантный потенциал ИР в этом отношении. Процедура реклассификации позволила установить очень умеренную способность комбинации многососудистого поражения коронарных артерий в сочетании с ИР по сравнению с использованием только одного предиктора (ИР) в идентификации больных с наиболее выраженным снижением глобальной контрактильности ЛЖ.

Обсуждение

Резистентность периферических тканей к инсулину является частой находкой у пациентов с ХСН различной этиологии [13]. Полагают, что ИР может инициировать накопление компонентов внеклеточного матрикса, стимуляцию фиброза, оксидантного стресса, апоптоза кардиомиоцитов и тем самым лежать в основе инициации процессов кардиального ремоделирования и дисфункции эндотелия, имеющих большое значение в прогрессировании ХСН [9, 10]. Существуют сведения о том, что ИР в отсутствии СД и ожирения может предшествовать появлению дисфункции миокарда [7, 25]. Результаты настоящего исследования поддерживают гипотезу о возможном непосредственном влиянии ИР на формирование контрактильных нарушений миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН без СД. При этом существенных различий в тяжести диастолической дисфункции между

Т а б л и ц а 4

**Предикторы снижения показателей глобальной контрактильности миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН.
Результаты унивариантного и мультивариантного анализа Кокса, скорректированного по величине NT-proBNP**

Показатель	Унивариантный анализ			Мультивариантный анализ		
	ОШ (95 % ДИ)	Wald χ^2	p	ОШ (95 % ДИ)	Wald χ^2	p
Частота выявления феномена ротации верхушки ЛЖ в направлении против часовой стрелки						
ИР	2,24 (1,17–4,11)	8,34	0,001	2,15 (1,05–3,22)	6,17	0,001
ФВ ЛЖ	1,13 (1,03–1,25)	5,14	0,002	1,06 (1,01–1,09)	4,15	0,002
КДО ЛЖ	1,09 (1,05–1,16)	3,98	0,001	1,06 (1,01–1,09)	4,15	0,002
ИМ в анамнезе	1,04 (1,02–1,08)	2,11	0,003	1,06 (1,01–1,09)	4,15	0,002
Возраст (на каждые 5 лет свыше 50 лет)	1,10 (1,03–1,19)	1,78	0,001	1,07 (1,03–1,10)	0,97	0,001
ФК ХСН	1,06 (1,04–1,12)	2,03	0,001	1,03 (1,02–1,08)	1,95	0,001
Многососудистое поражение коронарных артерий	1,04 (1,01–1,11)	2,03	0,003	0,88 (0,79–1,05)	1,46	0,001
Скорость глобальной продольной деформации ЛЖ						
ИР	1,95 (1,33–3,43)	5,11	0,001	1,25 (1,11–1,89)	4,13	0,002
ФВ ЛЖ	1,06 (1,02–1,11)	3,45	0,001	1,05 (1,03–1,08)	3,22	0,002
КДО ЛЖ	1,04 (1,02–1,06)	2,55	0,001	1,03 (0,94–1,05)	2,17	0,003
ИМ в анамнезе	1,04 (1,02–1,08)	2,11	0,003	1,03 (0,98–1,07)	2,06	0,001
ФК ХСН	1,11 (1,03–1,19)	1,57	0,001	1,07 (1,03–1,12)	1,44	0,003
Ожирение	1,05 (1,02–1,13)	0,88	0,001	1,06 (1,02–1,10)	0,5	0,001
Скорость глобальной деформации по окружности						
ИР	1,88 (1,27–3,79)	6,28	0,003	1,58 (1,13–2,64)	5,75	0,001
ФВ ЛЖ	1,05 (1,00–1,09)	2,19	0,001	1,02 (0,89–1,08)	2,05	0,001
КДО ЛЖ	1,02 (1,00–1,05)	1,42	0,001	1,01 (0,90–1,03)	1,23	0,001
ФК ХСН	1,12 (1,03–1,24)	3,15	0,001	1,09 (1,03–1,17)	2,18	0,001
Многососудистое поражение коронарных артерий	1,08 (1,05–1,17)	2,78	0,001	1,04 (1,00–1,09)	1,99	0,001

Т а б л и ц а 5

Возможности различных ковариант в повышении дискриминационного потенциала ИР для оценки риска снижения глобальной деформации ЛЖ

Модель	AUC	Относительно модели 1		
		Δ AUC	IDI	Δ IDI, %
Модель 1 (ИР)	0,548	–	–	–
Модель 1 + ФВ ЛЖ	0,551	0,003; p = 0,32	0,02 ± 0,01	3,46
Модель 1 + ФК ХСН	0,556	0,008; p = 0,22	0,03 ± 0,007	4,98
Модель 1 + ожирение	0,564	0,016; p = 0,06	0,025 ± 0,005	4,67
Модель 1 + многососудистое поражение коронарных артерий	0,574	0,026; p = 0,04	0,032 ± 0,01	8,31

Δ IDI – рассчитывается как отношение IDI в изучаемой модели по отношению к IDI в стандартной модели 1, AUC – площадь под кривой ROC.

когортами больных с ИР и без ИР не установлено. Более того, индекс миокардиального повреждения для пациентов обеих когорт был сопоставимым. Эти результаты позволяют предположить, что ИР может быть дополнительным фактором, способствующим формированию глобальной контрактильной дисфункции миокарда вне сопутствующего СД 2 типа. Схожие данные были получены и другими исследователями, которые не подтверди-

ли существование ассоциации между тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ и скоростями глобальных деформаций у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [5, 18]. Напротив, для больных с ФВ ЛЖ менее 35–40 % подобная взаимосвязь подтверждается большим количеством наблюдений [5, 26]. Вероятно, повышение «жесткости» стенки миокарда и его гипертрофия, играющие важную роль в формировании диастоличе-

скої дисфункції у пацієнтів з СД, ожирінням, АГ, в меншій мірі визначають характер деформації і їх швидкостей у больових з ХСН ішемічного генеза. Це узгоджується з попередніми даними нинішнього дослідження, в якому у пацієнтів з ІР і ХСН достовірно чаще реєстрували порушення ротації верхушки ЛЖ, чим у осіб без ІР на фоні сопоставимих значень міокардіального індекса контрактильності. В той же час феномен негативного впливу ІР на показники глобальної деформації при меншій вираженій асоціації ІР з характеристиками глобальної релаксаційної функції ЛЖ потребує подальшого вивчення і пояснення. Вероятно, необхідні дослідження з більшою статистичною потужністю і розміром вибірки для подетального вивчення виявленого феномена.

Выводы

Формування інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генеза в відсутності сахарного діабета 2 типу асоціюється з значущим порушенням деформаційних якостей міокарда лівого шлуночка, зв'язаних з більш частим формуванням феномена ротації верхушки лівого шлуночка в кінці систоли проти годинникової стрілки (Rot_{apex}) і зниженням її швидкості ($RotR_{apex}$). Середні значення кількісних характеристик ротації верхушки (Rot_{apex} і $RotR_{apex}$) у больових хронічною серцевою недостатністю без інсулінорезистентності

складали $(-1,03 \pm 0,15)^\circ$ і $(-3,32 \pm 1,45) \text{ c}^{-1}$ відповідно, а для пацієнтів з інсулінорезистентністю — $(-2,67 \pm 0,12)^\circ$ і $(-8,54 \pm 3,11) \text{ c}^{-1}$ відповідно ($p = 0,001$ для всіх випадків).

По даним мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю виявились феномен ротації верхушки лівого шлуночка в напрямленні проти годинникової стрілки, зниження глобальної продольної деформації лівого шлуночка і її швидкості, а також N-термінального фрагмента мозгового натрійуретичного пептида.

Найбільш значущими предикторами зниження показників глобальних деформацій і їх швидкостей в групі больових з хронічною серцевою недостатністю були інсулінорезистентність, функціональний клас хронічною серцевою недостатності, фракція викиду лівого шлуночка, ожиріння, многосудинне ураження коронарних артерій.

Комбінація інсулінорезистентності з іншими предикторами зниження деформаційних якостей міокарда лівого шлуночка, такими як глобальна продольна деформація лівого шлуночка і її швидкість, фракція викиду лівого шлуночка, рання діастолічна міокардіальна швидкість і їх співвідношення, по порівнянню з використанням тільки інсулінорезистентності суттєво не впливає на ідентифікацію больових з найбільш вираженим зниженням глобальної контрактильної спроможності міокарда.

Литература

1. Arnlöv J., Lind L., Zethelius B. et al. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up // *Am. Heart J.* — 2001. — 142. — P. 720–724.
2. Bastien M., Poirier P., Lemieux I., Després J. P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — 56 (4). — P. 369–381.
3. Bluemke D. A., Achenbach S., Budoff M. et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young // *Circulation.* — 2008. — 118. — P. 586–606.
4. Braunwald E. Heart Failure // *JACC Heart Fail.* — 2013. — 1 (1). — P. 1–20.
5. Edvardsen T., Helle-Valle T., Smiseth O. A. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2006. — 49 (3). — P. 207–214.
6. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — 11 (23). — P. 351–369.
7. Giuseppina N., Marinella P., Claudia V. et al. Early subclinical ventricular dysfunction in patients with insulin resistance // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2014. — 15 (2). — P. 110–114.
8. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation.* — 2005. — 112 (15). — P. 3149–3156.
9. Ingelsson E., Arnlöv J., Sundström J. et al. Novel metabolic risk factors for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — 46 (11). — P. 2054–2060.
10. Ingelsson E., Sundström J., Arnlöv J. et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure // *JAMA.* — 2005. — 294 (3). — P. 334–341.
11. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation.* — 2011. — 124. — P. e574–e651.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* — 1985. — 28. — P. 412–419.
13. McGuire D. K., Gore M. O. Insulin resistance and risk for incident heart failure // *JACC Heart Fail.* — 2013. — 1 (6). — P. 537–539.
14. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2009. — 11 (2). — P. 107–133.

15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – 39. – P. 1–266.
16. Oka T., Akazawa H., Naito A. T., Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure // *Circ. Res.* – 2014. – 114 (3). – P. 565–571.
17. Pellerin D., Sharma R., Elliott P., Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function // *Heart.* – 2003. – 89 (90003). – P. 9–17.
18. Petersen J. W., Nazir T. F., Lee L. et al. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2013. – 11. – P. 20.
19. Reisner S. A., Lysyansky P., Agmon Y. et al. Global longitudinal Strain: a novel index of left ventricular systolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – 17. – P. 630–633.
20. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts // *JCvD.* – 2013. – 1 (1). – P. 1–2.
21. Schiller N. B., Shah P. M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – 2. – P. 358–367.
22. Shimizu I., Yoshida Y., Katsuno T. et al. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure // *Cell. Metab.* – 2012. – 15 (1). – P. 51–64.
23. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – 301 (6). – P. H2181–2190.
24. Tuunanen H., Engblom E., Naum A. et al. Decreased myocardial free fatty acid uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: evidence of relationship with insulin resistance and left ventricular dysfunction // *J. Card. Fail.* – 2006. – 12 (8). – P. 644–652.
25. Vardeny O., Gupta D. K., Claggett B. et al. Insulin Resistance and Incident Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) // *JACC Heart Fail.* – 2013. – 1 (6). – P. 531–536.
26. Wakami K., Ohte N., Asada K. et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – 22 (7). – P. 847–851.

Взаємозв'язок інсулінорезистентності зі станом глобальної контрактильної і релаксаційної здатності лівого шлуночка в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

О. Є. Березін¹, О. О. Кремзер¹, Т. О. Самура¹, Я. В. Маліновський², С. В. Олешко²

¹ Запорізький державний медичний університет

² КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок інсулінорезистентності (ІР) зі станом глобальної контрактильності та релаксаційної здатності лівого шлуночка (ЛШ) у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу.

Матеріали і методи. У нерандомізоване когортне проспективне відкрите дослідження залучили 300 пацієнтів віком від 48 до 62 років з документованою ішемічною хворобою серця і ХСН. Як критерії незалучення враховували цукровий діабет (ЦД), інфаркт міокарда (ІМ) із зубцем Q протягом 30 діб до залучення в дослідження, стенокардію напруження ІV функціонального класу, неконтрольовану артеріальну гіпертензію (АГ), тяжкі захворювання печінки і нирок, онкологічні захворювання, симптоматичну АГ, мозковий інсульт, черепно-мозкову травму протягом 3 міс до початку дослідження, рівень креатиніну плазми крові більше 440 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менше 35 мл/(хв·м²), а також інші порушення, які, на думку дослідників, могли завадити участі пацієнтів у дослідженні. Внутрішньосерцеву кардіомодинаміку оцінювали за даними трансоракальної ехокардіографії з використанням імпульсної і тканинної доплерографії, глобальної та локальної деформації міокарда ЛШ – за допомогою технології Speckle Tracking Imaging. Ішемічний генез ХСН у пацієнтів без ІМ в анамнезі доводили за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії-ангіографії або ангіографічного дослідження. Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності ІР, яку встановлювали за моделлю оцінки гомеостазу (НОМА-ІР). Статистичну обробку результатів проводили в системі SPSS (SPSS Inc, США). Усі дані представлені як середні значення та стандартне відхилення або медіана та 95% довірчий інтервал або міжквартильний інтервал.

Результати та обговорення. Ротацію верхівки в напрямку проти годинникової стрілки зареєстровано у 10 (7,8%) і 23 (13,5%) пацієнтів з ХСН без ІР та з резистентністю до інсуліну відповідно ($p=0,046$). Середні значення кількісних характеристик ротації верхівки ($Rot_{\text{арех}}$ і $RotR_{\text{арех}}$) у хворих на ХСН без ІР дорівнювали $(-1,03 \pm 0,15)^\circ$ і $(-3,32 \pm 1,45) \text{ c}^{-1}$ відповідно, а для пацієнтів із ІР – $(-2,67 \pm 0,12)^\circ$ і $(-8,54 \pm 3,11) \text{ c}^{-1}$ відповідно ($p=0,001$ для всіх випадків). За даними мультиваріантного логістичного аналізу незалежними предикторами ІР у пацієнтів з ХСН виявився феномен ротації верхівки ЛШ у напрямку проти годинникової стрілки, зниження глобальної повздовжньої деформації ЛШ і її швидкості, а також рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду. Найбільш значущими предикторами зниження показників глобальних деформацій і їх швидкостей у когорті хворих з ХСН були ІР, функціональний клас ХСН, фракція викиду ЛШ, ожиріння, багатосудинне ураження коронарних артерій. При цьому комбінація ІР з іншими предикторами зниження деформаційних властивостей міокарда ЛШ порівняно з використанням тільки ІР істотно не впливає на ідентифікацію хворих з найбільш вираженим зниженням глобальної контрактильної здатності міокарда.

Висновки. ІР може бути додатковим чинником, що сприяє формуванню глобальної контрактильної дисфункції міокарда поза супутнім ЦД 2 типу.

Ключові слова: інсулінорезистентність, глобальна контрактильність, релаксаційна здатність, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця.

Insulin resistance correlation with global contractility and relaxation of the left ventricle in patients with ischemic chronic heart failure

O. E. Berezin¹, O. O. Kremser¹, T. O. Samura¹, Ya. V. Malinovsky², S. V. Oleshko²

¹Zaporizhzhya State Medical University

²Regional Centre of Cardiovascular Diseases, Zaporizhzhya

Purpose — to evaluate the correlation between insulin resistance (IR) and the state of the global contractility and relaxation in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study prospectively involved 300 patients with documented coronary artery disease and chronic heart failure at the age of 48 to 62 years. A design of the study was non-randomized prospective open cohort study. Patients with the following diseases were excluded: diabetes mellitus, myocardial infarction with Q wave during 30 days prior the study, angina of exertion IV functional type, non controlled arterial hypertension, severe renal and hepatic diseases, oncology, symptomatic arterial hypertension, brain stroke, cranial trauma 3 months prior to the study, creatinine level in blood more 440 $\mu\text{mol/l}$, glomerular filtration velocity less 35 ml/min and other disorders which can interrupt the study. Evaluation of hemodynamic was performed using transthoracic B-mode echocardiography with Impulse Doppler regime and Tissue Doppler Imaging. Speckle Tracking Imaging method was performed for left ventricular global strain determination. Multi-spiral contrast-enhanced tomography-angiography and contemporary angiography were used to visualize coronary arteries at baseline. Blood samples for biomarkers measurements were collected at baseline prior to study entry. ELISA methods for measurements of circulating level of NT-pro-brain natriuretic peptide were used. Insulin resistance was verified by the homeostasis model assessment (HOMA-IR) for all patients enrolled in the study. All subjects were graduated according IR presentation at baseline. Statistical analysis of the results obtained was carried out in SPSS system for Windows, Version 20 (SPSS Inc, USA). The data were presented as mean and standard error or 95% confidence interval; median and interquartile range.

Results and discussion. Left ventricular apex rotation in a counterclockwise direction was observed in 10 (7.8%) and 23 (13.5%) CHF patients without and with exiting IR respectively ($p = 0.046$). Mean values of Rot_{apex} and $\text{RotR}_{\text{apex}}$ in CHF patients without IR were $-1.03 \pm 0.15^\circ$ and $-3.32 \pm 1.45 \text{ s}^{-1}$ respectively, but in patient study population with IR these values were $-2.67 \pm 0.12^\circ$ and $-8.54 \pm 3.11 \text{ s}^{-1}$ respectively ($p = 0.001$ for all cases). By multivariate logistic regression analysis, independent predictors of IR in patients with CHF were Speckle Tracking Imaging-related phenomenon of ventricular apex rotation in a counterclockwise direction, reduction in global left ventricular longitudinal strain and strain rate, as well as circulating NT-pro-brain natriuretic peptide. The most significant predictors of decreased global strain and strain rates in CHF patients were myocardial infarction, NYHA CHF class, left ventricular ejection fraction, obesity, multivessel coronary artery disease. In this combination of IR with other predictors of the deformation reduction characteristics of the LV myocardium compared to using only IR did not significantly impact on the identification of patients with the most pronounced decline in global contractility of left ventricle.

Conclusions. IR may be an additional factor contributing in the development of the global contractile myocardial dysfunction beyond exiting type 2 diabetes mellitus.

Key words: insulin resistance, global contractility and relaxation, chronic heart failure, ischemic heart disease.