

between the expression of the marker and the presence of metastases has been established. A link between the expression of molecular markers of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 with metastasis to lymph nodes in a direct correlation has been proved which allows us to recommend the study of these markers as factors in the metastatic squamous cell carcinoma of the larynx in the regional lymph nodes in the neck.

Key words: larynx cancer, metastases, immunocytochemical study, matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 9.

¹State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

²Public institution "Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital"

Рецензент – д. мед. н. С.А. Левицька

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 51-55

Надійшла до редакції 06.10.2014 року

© О.В. Ковтуненко, С.М. Тимчук, Б.В. Шпортько, 2014

УДК 616.008.9:577.175.722]:616.124.2-092:616.12-008.331.1]-055.1

М.Ю. Колесник

ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Проаналізовано вплив інсулінорезистентності на структурно-функціональний стан міокарда в 172 чоловіків із неускладненою артеріальною гіпертензією. Встановлено, що для хворих із високою інсулінорезистентністю (індекс НОМА вище медіани) характерно збільшення розмірів лівого передсердя та схильність до концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Пацієнти з високими значеннями індексу інсулінорезистентності мають ехокардіографічні ознаки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка після фізичного навантаження.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, лівий шлуночок.

Вступ. Серцева недостатність (СН) становить одну з найактуальніших проблем сучасної кардіології. На разі значна частина хворих з ознаками недостатності кровообігу (від 40 до 71 %) мають, як правило, збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ЛШ) [5]. У цих пацієнтів на перший план виходять порушення діастолічної функції, які часто реєструються у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД).

Інсулінорезистентність (ІР) є провідним патогенетичним механізмом ЦД та існує задовго до маніфестації хвороби. Наявність цього патологічного стану спостерігається також у багатьох пацієнтів з ізольованою АГ та вважається незалежним предиктором розвитку серцевої недостатності (СН) [8]. Найбільш поширеним способом діагностики ІР вважається розрахунок індексу Homeostasis Model Assessment (НОМА). Значення більше 2,77 вважається патологічним. У попередніх роботах встановлено, що наявність ІР призводить до погіршення параметрів діастолічної функції ЛШ [7]. Але відкритим є питання впливу вираженості ІР на структурно-функціональний стан серця. Відомо, що збільшення індексу НОМА на кожну одиницю прогресивно підвищує ризик маніфестації як ЦД, так і кардіоваскулярних захворювань [6].

Мета дослідження. Встановити вплив інтенсивності ІР на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ у чоловіків з неускладненою АГ.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. До роботи залучили 172 хворих на АГ II стадії. Критеріями залучення були наявність синусового ритму, здатність виконати пробу із фізичним навантаженням, значення індексу НОМА $\geq 2,77$, відсутність прийому антигіпертензивної терапії.

До критеріїв виключення відносили вторинні АГ, ішемічну хворобу серця, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракцію викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD. Всі пацієнти давали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведення роботи погоджено з локальним етичним комітетом.

Пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012). Усім учасникам дослідження проводили добовий моніторинг артеріального тиску (АТ) за допомогою

приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Глюкозу визначали натще у плазмі венозної крові глюкозооксидазним методом. Глікований гемоглобін досліджували імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія). Рівень імунореактивного інсуліну аналізували імуноферментним методом за допомогою приладу Digiscan-400 (ASYS Hitech GmbH, Австрія) з використанням комерційного набору (DRG Diagnostics, Німеччина). Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще, ммоль/л}) * (\text{інсулін натще, мкОд/мл})/22,5$.

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок індексу маси міокарда (ІММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії [3]. Фракцію викиду ЛШ розраховували за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Ехокардіографії [13]. Оцінювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізвольоетричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/е'.

Після стандартної ехокардіоскопії всім пацієнтам виконували субмаксимальний навантажувальний тест на тредмілі T2100 з використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за протоколом Bruce. Одразу після припинення фізичного навантаження пацієнтів повертали в горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е'. Патологічним вважали $\text{Е/е}' > 13$ [2].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) та Medcalc 11.6.0.0 (Medcalc Software, Бельгія). Аналіз нормальності розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Порівняння груп проводили за критерієм Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Медіана індексу НОМА склала 4,56. Відповідно до неї ми поділили обстежених осіб на дві групи: 1-ша група – зі значеннями індексу НОМА $< 4,56$; 2-га група – з індексом НОМА $\geq 4,56$. Клінічна характеристика пацієнтів представлена у табл.1. Пацієнти другої групи мали достовірно вищі індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії, рівень добового систолічного АТ, рівень глюкози, імунореактивного інсуліну, глікованого гемоглобіну та сечової кислоти. Це свідчить про кумулятивний ефект споріднених факторів ризику та невід'ємний зв'язок ІР з абдомінальним ожирінням, гіперурикемією та АГ.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

	АГ з індексом НОМА нижче медіани (n=86)	АГ з індексом НОМА вище медіани (n=86)	p
Вік, роки	50 (44-57)	50 (45-57)	0,82
Тривалість хвороби, роки	5 (2-9)	5 (3-10)	0,19
Активні курці, кількість осіб (%)	37 (43) %	30 (35%)	0,27
Індекс маси тіла, кг/м ²	28 (26,1-30,2)	31,4 (28,4-34,1)	<0,0001
Окружність талії, см	102 (93-105)	105 (100-113)	<0,0001
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	143 (132-159)	145 (134-161)	0,3
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	93 (86-106)	95 (89-104)	0,2
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	135 (128-147)	140 (134-150)	0,017
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	86 (81-92)	87 (82-93)	0,28
ШКФ за MDRD, мл/хв	95 (86-110)	96 (81-110)	0,6
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,2 (4,9-5,8)	5,6 (5,1-6,1)	0,004
Інсулін, мкОд/мл	14,7 (13,3-16,4)	25,8 (22,2-30,3)	<0,0001
НОМА індекс, од.	3,4 (3,1-3,9)	6 (5,3-7,4)	<0,0001
Глікований гемоглобін, %	5,1 (4,7-5,8)	5,5 (5-6)	0,014
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,3 (3,5-5)	3,9 (3,2-4,6)	0,06
Сечова кислота, мкмоль/л	356 (310-419)	386 (340-451)	0,005

Таблиця 2

Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка залежно від вираженості інсулінорезистентності

	АГ з індексом НОМА нижче медіани (n=86)	АГ з індексом НОМА вище медіани (n=86)	P
Лінійний розмір ЛП, см	4,2 (3,9-4,6)	4,4 (4,1-4,8)	0,009
КДР, см	5,1 (4,8-5,4)	5,2 (4,9-5,4)	0,54
ІММЛШ, г/м ²	118 (100-148)	123 (106-159)	0,15
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість осіб (%)	47 (55%)	57 (66%)	0,12
ВТС	0,42 (0,36-0,46)	0,44 (0,39-0,49)	0,027
ФВ, %	70 (66-77)	70 (66-76)	0,94
E, м/с	0,57 (0,49-0,68)	0,61 (0,51-0,7)	0,31
A, м/с	0,6 (0,53-0,68)	0,63 (0,54-0,7)	0,25
E/A	0,96 (0,76-1,14)	0,97 (0,74-1,23)	1,0
DT, мс	191 (167-223)	184 (157-218)	0,34
IVRT, мс	88 (73-102)	87 (76-98)	0,59
e септ., см/с	7,9 (6,5-9,9)	7,4 (6,4-9,5)	0,38
e лат., см/с	10,7 (9,3-12,6)	10,5 (8-12,6)	0,41
E/e' септ. спокою	7,2 (6,3-8,5)	7,7 (6,5-9,3)	0,06
E/e' лат. спокою	5,4 (4,6-6,3)	5,3 (4,9-6,9)	0,91
E/e' середній спокою	6,4 (5,4-7,3)	6,5 (5,7-8)	0,1
E/e' септ. післянавантажувальний	7,5 (6,2-8,8)	8,1 (6,7-9,7)	0,04
E/e' лат. післянавантажувальний	6 (5-7,2)	6,1 (5-6,8)	0,9
E/e' середній післянавантажувальний	6,6 (5,7-7,9)	7,1 (6,1-8,6)	0,2
DT після навантаження, мс	172 (151-195)	170 (144-196)	0,59
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість осіб (%)	39 (45%)	44 (51%)	0,44

Примітка. Дані надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда ЛШ засвідчив, що у пацієнтів із високою ІР реєструється достовірно вищий лінійний розмір лівого передсердя (табл. 2).

За рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів з АГ цей ехокардіографічний маркер має незалежне прогностичне значення та впливає на стратифікацію ризику хворих. Зокрема, у ряді досліджень збільшення розміру ЛП у хворих на АГ асоціювалося з підвищенням ризику інсульту [9, 10]. Реєстрували збільшення ВТС, що свідчить про схильність до концентричної геометрії ЛШ у пацієнтів з АГ та високою ІР (рис. 1).

Власне концентрична гіпертрофія ЛШ відмічалася у 40,7 % пацієнтів проти 29,1 % в осіб з індексом НОМА нижче медіани ($\chi^2=4,42$; $p=0,21$). Відомо, що концентрична геометрія ЛШ призводить до порушення діастолічної функції, збільшення тиску наповнення ЛШ. Встановлено, що вже на етапі концентричного ремоделювання ЛШ, без розвитку його гіпертрофії, спостерігається погіршення прогнозу хворих на АГ [11]. Співвідношення E/e', що характеризує тиск наповнення

ЛШ, достовірно не відрізнялося залежно від інтенсивності ІР у стані спокою. Проте нами зафіксовано статистично значиме збільшення септального E/e' після фізичного навантаження в пацієнтів із високою ІР. Показник E/e' впливає на прогноз при АГ, що встановлено в дослідженні ASCOT [14]. На кожну одиницю зростання E/e' кардіоваскулярний ризик збільшується на 17 %. Результати нашого дослідження свідчать про наявність прихованих порушень діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ та високою ІР, що виявляються за допомогою проби з дозованим фізичним навантаженням. Раніше встановлено, що патологічні зміни показника E/e' під впливом фізичного навантаження мають незалежний прогностичний вплив та можуть свідчити про наявність СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [12].

При проведенні кореляційного аналізу встановлений зв'язок індексу НОМА з лінійним розміром лівого передсердя ($r=0,18$; $p=0,01$) та септальним співвідношенням E/e' після фізичного навантаження ($r=0,19$; $p=0,01$).

Патофізіологічні механізми, що зумовлюють негативний вплив ІР на стан міокарда ЛШ, поля-

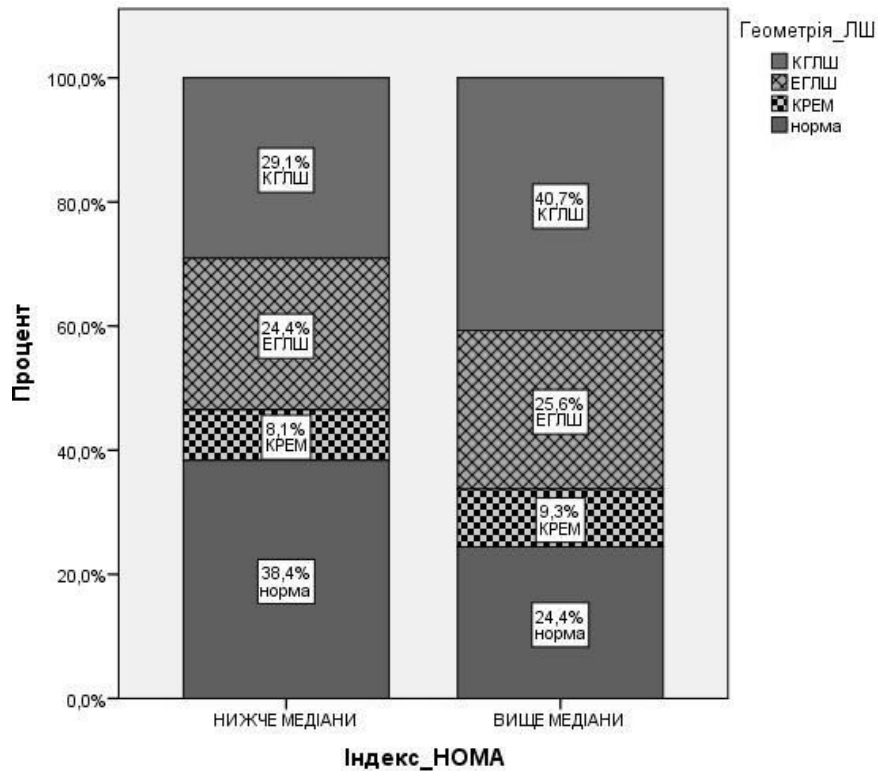


Рис. 1. Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію зі значеннями індексу НОМА менше і більше медіани. КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, КРЕМ – концентричне ремоделювання лівого шлуночка

гають у наступному. По-перше, гіперінсулінемія має здатність безпосередньо стимулювати гіпертрофію кардіоміоцитів. По-друге, ІР збільшує активність симпатичної нервової системи, що, у свою чергу, підвищує чутливість до ангіотензину-ІІ та його стимулювальних ефектів щодо синтезу колагену. Вказані зміни поряд із накопиченням кінцевих продуктів глікозування, дизрегуляцією матричних металопротеїназ створюють умови до збільшення міокардіальної жорсткості та формування діастолічної дисфункції ЛШ. По-третє, важливу роль відіграє енергетичний дефіцит, що виникає в результаті пригнічення циклу окиснення глюкози та накопиченню вільних жирних кислот. Раніше в експерименті на спонтанно гіпертензивних щурах нами встановлено, що при розвитку ЦД реєструється дефіцит аденілових нуклеотидів, знижується інтенсивність окисного фосфорилування та збільшується проникність мітохондріальної пори [1]. Оскільки розслаблення міокарда є енергозалежним процесом, то аспект енергодефіциту відіграє важливу роль у формуванні порушень діастолі.

Принциповим результатом нашого дослідження є встановлення факту, що хворі на АГ з високою ІР вже мають ехокардіографічні ознаки збільшеного тиску наповнення ЛШ, що з'являються під впливом фізичного навантаження. Раніше в дослідженні С. Russo та співавт. встановлено, що при маніфестації ЦД у хворих на АГ ці патологічні зміни реєструються уже і в стані спокою [4]. Оскільки ІР є модифікованим фактором ризику, то ранній вплив на неї може бути важли-

вим щодо профілактики не тільки ЦД, але й ураження міокарда та маніфестації СН.

Висновки

1. Не тільки наявність, але й ступінь вираженості інсулінорезистентності впливає на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у чоловіків з артеріальною гіпертензією.

2. Для осіб з високими значеннями індексу НОМА характерними є більші розміри лівого передсердя, схильність до концентричної геометрії лівого шлуночка та підвищений тиск наповнення лівого шлуночка після фізичного навантаження за співвідношенням Е/е'.

Перспективи подальших досліджень. Планується оцінити можливість впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на параметри структурно-функціонального стану серця в чоловіків з АГ та ІР.

Література

1. Особенности функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М.Ю. Колесник, И.Ф. Беленичев, Г.В. Дзяк [и др.] // Запорж. мед. ж. – 2012. – № 2. – С. 26-31.
2. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1891-1900.
3. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. Devereux, D. Alonso, E. Lutas [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.
4. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence

- of heart disease / C. Russo, Zh. Jin, Sh. Homma [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 454-461.
5. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 18-28.
 6. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease / J. Jeppesen, T. Hansen, S. Rasmussen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2112-2119.
 7. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study / W. Dinh, M. Lankisch, W. Nick [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2010. – Vol.15 (9). – P. 1-12.
 8. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study / D. Banerjee, M. L. Biggs, L. Mercer [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2013. – Vol. 6. – P. 364-370.
 9. Left atrial size in hypertension and stroke / G. Piotrowski, M. Banach, E. Gerds [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (10). – P. 1988-1993.
 10. Left atrial enlargement and risk of ischemic stroke in elderly treated hypertensive patients / S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, S. Di Carlo [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27 (9). – P. 1179-1184.
 11. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S. D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17 (11). – P. 1035-1039.
 12. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D.J. Holland, S.B. Prasad, T.H. Marwick [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 3. – P. 149-156.
 13. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165-193.
 14. Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A.S. Sharp, R.J. Tapp, S.A. Thom [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 747-752.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.Ю. Колесник

Резюме. Проанализировано влияние инсулинорезистентности на структурно-функциональное состояние сердца у 172 мужчин с неосложненной артериальной гипертензией. Установлено, что для больных с высокой инсулинорезистентностью (индекс НОМА выше медианы) характерны увеличение размеров левого предсердия и склонность к концентрическому ремоделированию левого желудочка. Пациенты с высокими значениями индекса инсулинорезистентности имеют эхокардиографические признаки повышения давления наполнения левого желудочка после физической нагрузки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, левый желудочек.

Запорожский государственный медицинский университет

INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE IN MALES WITH UNCOMPLICATED HYPERTENSION

M.Y. Kolesnyk

Abstract. The influence of insulin resistance on structural and functional state of the myocardium in 172 males with uncomplicated hypertension has been analyzed. The patients with high insulin resistance (HOMA index was above median) have higher left atrium dimension and tend to concentric remodeling of the left ventricle. Patients with high index HOMA values have echocardiographic signs of increased left ventricle filling pressure after exercise.

Key words: arterial hypertension, insulin resistance, left ventricle.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 55-59

Надійшла до редакції 01.09.2014 року