

УДК: 616.127-005.8:616.124-007.61]-07:577.112

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИРКУЛИРУЮЩИМ УРОВНЕМ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕТНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Кремзер А.А.

Запорожский государственный медицинский университет

Целью данного исследования было установить взаимосвязь между циркулирующим уровнем остеопротегерина (ОПГ) и инсулинорезистентностью у больных с ХСН ишемического генеза.

В исследовании приняли участие 300 пациентов с документированной ишемической болезнью сердца и ХСН в возрасте от 48 до 62 лет. Резистентность к инсулину верифицировали по модели оценки гомеостаза (НОМА-IR). Оценка внутрисердечной кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу в В-режиме эхолокации, импульсной и тканевой доплерографии. Содержание ОПГ было измерено с помощью техники ELISA в начале исследования однократно.

Результаты. Формирование ИР у пациентов с ХСН ишемического генеза в отсутствии сахарного диабета 2 типа ассоциируется с существенным повышением циркулирующего уровня ОПГ. Мультивариантный логистический анализ позволил установить, что только уровень ОПГ ($r = 0,516$; $P=0,002$), скорость глобальной продольной деформации ЛЖ ($r = 0,462$; $P = 0,001$), скорость глобальной деформации по окружности ($r = 0,401$; $P = 0,001$) и NT-pro-MHUP ($r = 0,326$; $P = 0,001$) независимо ассоциировались с ИР. При этом дискриминантный потенциал ОПГ в сочетании со скоростью глобальной продольной деформации ЛЖ или с ФК ХСН достоверно не отличается от такового у ОПГ.

Вывод. Сочетание ОПГ и NT-pro-MHUP существенно повышает суммарную предикторную ценность в отношении ИР у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, остеопротегерин, инсулинорезистентность*

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет свои позиции как фатальная стадия кардиоваскулярных заболеваний [1]. Предполагается, что прогрессирование ХСН может быть связано с появлением метаболических нарушений, таких как резистентность тканей к инсулину, сахарный диабет, гиперурикемия [2]. В последствие оказалось, что инсулинорезистентность (ИР) может быть обнаружена у больных с ХСН различной этиологической принадлежности до появления нарушения то-

лерантности к углеводам, повышения уровня глюкозы натощак или сахарного диабета, а также вне непосредственной связи с избыточной массой тела или ожирением [3]. В качестве одной из причин формирования ИР у пациентов с ХСН рассматривают нейрогуморальную и низко интенсивную провоспалительную активацию, однако точные механизмы их влияния на ИР не в полной мере установлены.

Остеопротегерин (ОПГ) является представителем суперсемейства факторов некроза опухоли, относящийся к

классу ингибиторов остеокластогенеза [4]. ОПГ продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами в ответ на стимуляцию провоспалительными интерлейкинами и широко экспрессируется на остеобластах, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках меди артерий и вен [5]. ОПГ представляет собой специфический рецептор для активации рецепторного лиганда ядерного фактора транскрипции каппа-бета и лиганда фактора некроза-альфа [6]. Избыточный уровень циркулирующего ОПГ рассматривается как предиктор кардиоваскулярных событий, а у пациентов с ХСН ишемического генеза тесно ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [5, 7]. Вместе с тем, роль ОПГ в формировании ИР у пациентов с ХСН без сахарного диабета в анамнезе не вполне ясна.

Целью данного исследования было установить взаимосвязь между циркулирующим уровнем остеопротегерина и инсулинорезистентностью у больных с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 300 пациентов с ХСН с ранее документированной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда или доказательства атеросклеротического поражения хотя бы одной коронарной артерии со стенозом более 50% диаметра) в возрасте 48-62 лет без сахарного диабета 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 on-line калькулятора (<http://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения использовались сахарный диабет, Q-инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая артериальная

гипертензия (АГ), тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев до включения в исследования; уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², 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 проводились мультиспиральная компьютерная томография-ангиография (МСКТА) (n = 36) или ангиографическое исследование (n = 52). Контрастная МСКТА выполнялась на сканере "Somatom Volum Zoom" (Siemens, Эрланген, Германия) во время задержки дыхания в конце выдоха. После предварительного нативного сканирования производилось введение неионного контраста «Омнипак» (Amersham Health, Ирландия) который использовался для получения оптимального изображения коронарных артерий. Для проведения реконструкции изображения использовались аксиальные томографические срезы шириной 0,6мм [8]. Контрастная ангиографическое исследование проводилось на ангиографической установке производства General Electric (США) по общепринятой методике [9].

Оценка внутрисердечной кардиогемодинамики

Оценка внутрисердечной кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате ACUSON (SIEMENS, Германия) в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси фазированным датчиком 5MHz. Конечно-диастолический и конечно-систоли-

ческий объёмы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывалась в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [10]. Индекс нарушения локальной контрактильности рассчитывали по степени сократимости каждого из 19 сегментов [11]. При этом принимали 1 балл за нормальную сократимость, 2 балла - за гипокинезию, 3 балла - за акинезию и 4 балла - за дискинезию.

Оценка деформационных свойств миокарда

Для оценки деформационных свойств миокарда ЛЖ использовалась тканевая доплерография, которая проводилась в 4-, 3- и 2-камерной проекциях в каждом из 19 сегментов ЛЖ и в 4 точках митрального кольца: у основания заднеперегородочной, боковой, нижней и передней стенок ЛЖ [12]. 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 [13]. Полученные значения деформаций и их скоростей были усреднены до значений глобальных 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 ($Rot_{\text{арех}}$) уровне и ее скорость ($RotR_{\text{арех}}$) [14].

Оценка диастолической функции миокарда

Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ методами импультно-волновой и тканевой доплерографии измерялись пиковые скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E), а также пиковые систолическая (Sm), ранняя (Em) и поздняя диастолические (Am) миокардиальные скорости

в области митрального кольца с последующим расчетом отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к Am (E/Am) и Em (E/Em) [15].

Оценка инсулинорезистентности

Резистентность к инсулину оценивалась путем расчета индекса HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) [16] по формуле:

$$\text{HOMA-IR (ммоль/л Ч мкЕд/мл)} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{Ч инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Резистентность к инсулину определялась как индекс HOMA-IR превышающий 2,77 ммоль/л Ч мкЕд/мл.

Вычисление скорости клубочковой фильтрации

Вычисление скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось с использованием формулы MDRD-6 [National Kidney Foundation].

Анализ образцов крови

Образцы крови для последующего определения уровней биомаркеров отбирались в утренние часы (7⁰⁰-8⁰⁰) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течении 3 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранились при температуре не более -35°C. Содержание NT-pro-MHUP было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы (Biomedica) (Словакия). Содержание остеопротегерина было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы IBL, Immunochemie und Immunobiologie Gmb (Германия). Концентрация высокочувствительного C-реактивного протеина в образцах крови измерялась нефелометрическим методом на аппарате "AU640 Analyzer" (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Концентрация общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) изме-

рялась ферментативным методом. Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле Friedewald W.T. (1972).

Этические принципы

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции 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 законодательства Украины.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Все данные были представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (\pm SD) или медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). 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. Сравнения категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 теста и точного критерия Фишера F. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с ИР первоначально были определены с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа, а затем все идентифицированные

факторы с уровнем $P < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном регрессионном анализе. Интегральный дискриминационный индекс (IDI - integrated discrimination index) рассчитывался для сопоставления различных моделей влияния ковариант на ИР. Результаты считались достоверными при уровне $P < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование. В зависимости от величины индекса HOMA-IR (более или менее 2,77 ммоль/л Ч мкЕд/мл) все пациенты были распределены на две когорты с ИР ($n = 171$) и без ИР ($n = 129$). Как видно из таблицы 1, пациенты обеих когорт сопоставимы по своим возрастным и гендерным особенностям. Кардиоваскулярные факторы риска, такие как, приверженность к курению, артериальная гипертензия, дислипидемия, были идентифицированы в сопоставимых пропорциях у пациентов обеих когорт. Кроме того, не было получено статистически значимых различий между обеими когортами пациентов в отношении СКФ, содержания общего холестерина, ЛПВП. Вместе с тем, частота встречаемости многососудистого поражения коронарных артерий, ожирения у пациентов с ИР была достоверно выше, чем у лиц без ИР. Кроме того, у больных ХСН с ИР содержание HbA1c, глюкозы и инсулина натощак, hs-СРП, ЛПНП, NT-pro-MHUP было достоверно выше, чем у лиц без ИР.

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

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатели	Вся когорта больных с ХСН (n=300)	Больные ХСН без ИР (n=129)	Больные ХСН с ИР (n=171)	P
Возраст, годы	59,50±7,30	57,90±8,10	60,30±6,33	0,26
Мужчины, n (%)	186 (62,0%)	77 (59,7%)	109 (63,7)	0,23
Приверженность к курению, n (%)	66 (22,0%)	28 (21,7%)	38 (22,2%)	0,56
АГ, n (%)	184 (61,3%)	82 (63,6%)	102 (59,6%)	0,44
ФК I ХСН NYHA, n (%)	76 (25,3%)	34 (26,4%)	42 (24,5%)	0,62
ФК II ХСН NYHA, n (%)	74 (24,7%)	32 (24,8%)	42 (24,6%)	0,63
ФК III ХСН NYHA, n (%)	98 (32,7%)	45 (34,9%)	53 (31,0%)	0,60
ФК IV ХСН NYHA, n (%)	52 (17,3%)	18 (13,9%)	34 (19,9%)	0,12
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	125 (41,7%)	47 (36,4%)	78 (45,6%)	0,036
Дислипидемия, n (%)	143 (47,7%)	58 (45,0%)	85 (49,7%)	0,36
Ожирение, n (%)	122 (40,7%)	44 (34,1%)	78 (45,6%)	0,042
ИМТ, кг/м ²	24,2 (95% ДИ =22,0–27,9)	23,07 (95% ДИ =22,3–25,7)	25,99 (95% ДИ =23,5–28,6)	0,054
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,2 (95% ДИ =70,3–112,5)	82,8 (95% ДИ =71,5–103,1)	87,4 (95% ДИ =73,5–110,1)	0,24
HbA1c, %	5,8 (95% ДИ =4,3–6,3)	5,5 (95% ДИ =4,7–6,1)	6,1 (95% ДИ =5,4–6,5)	0,012
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,10 (95% ДИ =3,4–6,1)	4,97 (95% ДИ =4,87–5,07)	5,47 (95% ДИ =5,14–6,0)	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	13,12 (95% ДИ =12,22–14,01)	10,41 (95% ДИ =9,92–10,91)	15,15 (95% ДИ =13,69–16,62)	0,016
НОМА-IR, ммоль/л Ч мкЕд/мл	3,16 (95% ДИ =2,93–3,38)	2,25 (95% ДИ =2,19–2,31)	3,83 (95% ДИ =3,47–4,20)	0,006
Креатинин, мкмоль/л	74,9 (95% ДИ =65,1–90,3)	72,6 (95% ДИ =69,31–88,1)	78,6 (95% ДИ =70,2–89,1)	0,52
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (95% ДИ =4,2–5,8)	4,9 (95% ДИ =4,1–5,3)	5,2 (95% ДИ =4,5–5,7)	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 (95% ДИ =2,80–3,90)	3,00 (95% ДИ =2,82–3,75)	3,11 (95% ДИ =2,86–3,82)	0,044
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,88 (95% ДИ = 0,82–0,97)	0,91 (95% ДИ = 0,86–0,95)	0,86 (95% ДИ = 0,83–0,92)	0,24
NT-pro-MHUP, пг/мл	1533,6 (95% ДИ = 644,5 – 2560,6)	1066,9 (95% ДИ = 910,3 – 1223,6)	1480,5 (95% ДИ = 1310,4 – 1650,7)	0,001
hs-CRP, мг/л	7,34 (95% ДИ =6,77–7,95)	7,11 (95% ДИ =6,38–7,84)	7,51 (95% ДИ =6,68–8,33)	0,016
Систолическое АД, мм рт ст	129±4	131±6	129±5	0,52
Диастолическое АД, мм рт ст	77±5	78±4	77±6	0,48
ЧСС, ударов в 1 мин	76±6	75±4	77±6	0,54
КДО ЛЖ, мл	212,46±5,87	209,33±5,11	214,81±4,77	0,46
КСО ЛЖ, мл	114,58±4,89	107,55±4,73	119,97±4,52	0,038
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	46,07±1,73	48,62±1,04	44,15±0,98	0,001
Глобальная продольная деформация, %	-8,12 (95% ДИ = -10,80 – -6,10)	-9,95 (95% ДИ = -12,14 – -8,53)	-7,35 (95% ДИ = -10,24 – -6,67)	0,001
Глобальная радиальная деформация, %	13,82 (95% ДИ = 9,25 – 20,7)	15,2 (95% ДИ = 11,2 – 21,0)	11,84 (95% ДИ = 9,55 – 16,37)	0,001
Глобальная деформация по окружности, %	-10,24 (95% ДИ = -14,72 – -6,85)	-12,37 (95% ДИ = -14,54 – -7,02)	-9,04 (95% ДИ = -13,15 – -6,74)	0,001
Скорость глобальной продольной деформации, с ⁻¹	-0,52 (95% ДИ = -0,68 – -0,37)	-0,50 (95% ДИ = -0,66 – -0,41)	-0,42 (95% ДИ = -0,56 – -0,38)	0,001
Скорость глобальной радиальной деформации, с ⁻¹	0,88 (95% ДИ = 0,61 – 1,30)	0,98 (95% ДИ = 0,72 – 1,23)	0,75 (95% ДИ = 0,62 – 1,01)	0,001
Скорость глобальной деформации по окружности, с ⁻¹	-0,76 (95% ДИ = -1,10 – -0,49)	-0,79 (95% ДИ = -1,08 – -0,53)	-0,66 (95% ДИ = -0,83 – -0,52)	0,001
E/A', Ед.	26,6±2,94	26,1±2,61	27,2±2,55	0,058
E/E', Ед.	21,6±3,00	18,3±1,68	23,9±1,66	0,044
Rot _{верх}	4,10±2,03	4,12±1,95	4,08±1,86	0,62
RotR _{верх} , с ⁻¹	25,76±4,15	26,98±4,34	24,12±4,23	0,64
Индекс нарушений локальной контрактильности, ед.	2,1±0,16	2,05±0,12	2,14±0,08	0,61

Примечание: ДИ – доверительный интервал; АД – артериальное давление, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликолизированный гемоглобин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, МНУП – мозговой натрийуретический пептид, hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок, НОМА-IR – homeostasis model assessment for insulin resistance, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, A' – поздняя диастолическая миокардиальная скорость, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, Rot_{верх} – ротация ЛЖ на верхушечном уровне, RotR_{верх} – скорость ротации ЛЖ на верхушечном уровне. Категориальные переменные представлены как количество случаев (n) и удельный вес (%).

56

пациентами без ИР (P = 0,001 для всех случаев). Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий между КДО ЛЖ, E/A', E/E', Rotapex и RotRарex между когортами пациентов с ХСН в зависимости от наличия ИР.

Особенности фармакотерапии пациентов с ХСН представлены в таблице 2. Все пациенты получали рекомендованное лечение с использованием ИАПФ или АРА. Бета-адреноблокаторы

и ивабрадин достоверно чаще назначались пациентам с ИР, чем без нее (P = 0,016). Пропорция больных, получавших лечение антагонистами минералкортикоидных рецепторов, петлевыми диуретиками, ацетилсалициловой кислотой и статинами, в обеих когортах обследованных лиц, носила сопоставимый характер. Исключение составляли лица, требующие приема антиагрегантов, отличающихся от ацетилсалициловой кислоты,

Таблица 2

Особенности фармакотерапевтической стратегии у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатели	Вся когорта больных с ХСН (n=300)	Больные ХСН без ИР (n=129)	Больные ХСН с ИР (n=171)	P
ИАПФ или АРА, n (%)	300 (100%)	129 (100%)	171 (100%)	-
Бета-адреноблокаторы, n (%)	237 (79,0%)	88 (68,21%)	149 (87,1)	0,016
Ивабрадин, n (%)	89 (29,7%)	26 (20,2%)	63 (36,8%)	0,026
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов, n (%)	83 (27,7%)	33 (25,6%)	50 (29,2%)	0,14
Петлевые диуретики, n (%)	251 (83,7%)	109 (84,5%)	142 (83,0%)	0,48
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	278 (92,7%)	117 (90,7%)	161 (94,2%)	0,23
Другие антиагреганты, n (%)	22 (7,3%)	12 (9,3%)	10 (5,8%)	0,046
Статины, n (%)	143 (47,7%)	58 (45,0%)	85 (49,7%)	0,36

Примечание: ИР – инсулинорезистентность, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина-2. Категориальные переменные представлены как количество случаев (n) и удельный вес (%).

частота назначения которых была достоверно выше в группе больных ХСН с ИР (9,3% против 5,8%; $P = 0,046$).

Циркулирующий уровень ОПГ для пациентов с ИР и без таковой был определен как 5192,1 пг/мл (95% ДИ = 4875,3 пг/мл – 5508,9 пг/мл) и 4653,5 пг/мл (95% ДИ = 4278,9 пг/мл – 5028,0 пг/мл) соответственно ($P = 0,001$). Используя унивариантный логистический регрессионный анализ удалось выявить существование устойчивой ассоциации между концентрацией ОПГ и наличием ИР ($r = 0,612$; $P = 0,006$), NT-pro-MHУП ($r = 0,516$; $P = 0,001$), функциональным классом ХСН ($r = 0,516$; $P = 0,003$), ФВ ЛЖ ($r = 0,514$; $P = 0,001$), скоростью и абсолютной величиной глобальной продольной деформации ЛЖ ($r = 0,502$; $P = 0,001$ и $0,414$; $P = 0,003$ соответственно), скоростью и абсолютной величиной

глобальной радиальной деформации ($r = 0,412$; $P = 0,002$ и $0,406$; $P = 0,001$ соответственно), скоростью и абсолютной величиной глобальной деформации по окружности ($r = 0,426$; $P = 0,001$ и $0,402$; $P = 0,006$ 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 ($r = 0,32$; $P = 0,001$) и женским полом ($r = 0,316$; $P = 0,006$).

Мультивариантный логистический анализ позволил установить, что только уровень ОПГ ($r = 0,516$; $P = 0,002$), скорость глобальной продольной деформации ЛЖ ($r = 0,462$; $P = 0,001$), ФК ХСН ($r = 0,442$; $P = 0,001$) и NT-pro-MHУП ($r = 0,326$; $P = 0,001$) независимо ассоциировались с ИР у пациентов с ХСН.

Сопоставление дискриминантного потенциала различных моделей возникновения ИР у пациентов с ХСН ишеми-

ческого генеза представлено в табл. 3. Анализ полученных данных показал, что дискриминантный потенциал ОПГ в сочетании со скоростью глобальной продольной деформации ЛЖ или с ФК ХСН достоверно не отличается от такового у ОПГ. Процедура реклассификации позволила установить, что сочетание ОПГ и NT-pro-MHУП существенно повышает суммарную предикторную ценность

Таблица 3

Возможности различных ковариант в повышении дискриминационного потенциала ОПГ для оценки риска ИР

Модели	AUC (95% ДИ)	ΔAUC	IDI (±SD)	ΔIDI (%)
Модель 1 (ОПГ)	0,564	-	-	-
Модель 1 + скорость глобальной продольной деформации ЛЖ	0,596	-	-	-
Модель 1 + скорость глобальной продольной деформации ЛЖ против Модели 1	-	0,032; $P=0,26$	0,022±0,013	4,11%
Модель 1 + ФК ХСН	0,612	-	-	-
Модель 1 + ФК ХСН против Модели 1	-	0,048; $P=0,23$	0,031±0,011	5,76%
Модель 1 + NT-pro-MHУП	0,720	-	-	-
Модель 1 + NT-pro-MHУП против Модели 1	-	0,156; $P=0,044$	0,037±0,005	12,3%

Примечание: IDI – интегральный дискриминационный индекс (integrated discrimination index), ΔIDI – рассчитывается как отношение IDI в изучаемой модели по отношению к IDI в стандартной Модели 1, AUC – площадь под кривой (area under curve) ROC (Receive Operation Characteristics), SD – стандартное отклонение.

в отношении ИР у пациентов с ХСН без сахарного диабета в анамнезе.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования поддерживают гипотезу о том, что резистентность периферических тканей к инсулину возникает уже на ранних стадиях ХСН вне непосредственной связи с иными метаболическими нарушениями, включая сахарный диабет 2 типа, ожирение и метаболический синдром. Вероятно ОПГ вовлечен не только в процессы регуляции кардиоваскулярного ремоделирования, то и играет важную роль в формировании ИР преимущественно за счет модуляции активности внутриклеточных сигнальных систем, таких как RANKL, MAP-киназы и ядерный фактор транскрипции кВ [17]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о существовании тесной ассоциации уровня ОПГ с клиническими маркерами тяжести ХСН, NT-pro-MНУП, а также с показателями глобальной контрактильности и релаксационной способности ЛЖ. Можно предположить, что в отсутствии тяжелых нарушений периферической гемодинамики у пациентов с I-II ФК ХСН источником продукции ОПГ могут явиться активированные моноклеары преобладающе экспрессированные в системе коронарной микроциркуляции [17]. Напротив, при тяжелой ХСН, ассоциированной с выраженными нарушениями периферической микроциркуляции, включая снижение скорости кровотока в портальной системе, персистенция липополисахаридного антигена бактериальной стенки часто рассматривается в качестве основной причины низкоинтенсивной провоспалительной активации. Таким образом, для пациентов с ХСН различной степени тяжести инициальные стимулы для избыточной продукции ОПГ могут существенно различаться. Истинные причины этого феномена не в полной мере ясны, хотя в некоторых ранее проведенных исследованиях подобная возможность уже изу-

чалась [17, 18]. Тем не менее, уровень ОПГ для всех пациентов с ХСН независимо от величины ФК или состояния контрактильной функции миокарда ЛЖ, рассматривается как негативный предиктор кардиоваскулярных осложнений [5]. Вероятно, необходимы новые исследования с более высокой статистической мощностью, которые позволят детальнее описать механизмы влияния ОПГ на формирование ИР и отдаленный прогноз у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Выводы

1. Формирование ИР у пациентов с ХСН ишемического генеза в отсутствие сахарного диабета 2 типа ассоциируется с существенным повышением циркулирующего уровня остеопротегерина.
2. По данным мультивариантного логистического анализа независимыми предикторами возникновения ИР у пациентов с ХСН явились повышение концентрации остеопротегерина, снижение глобальной продольной деформации ЛЖ и её скорости, функциональный класс ХСН, а также концентрация NT-pro-MНУП.
3. Сочетание остеопротегерина и NT-pro-MНУП существенно повышает суммарную предикторную ценность в отношении возникновения ИР у пациентов с ХСН без сахарного диабета в анамнезе.

Литература

1. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts // JCVd. - 2013. - №1. - С. 1-2.
2. Ingelsson E., Sundström J., Arnlov J. Insulin resistance and risk of congestive heart failure // JAMA. - 2005. - № 3. - С. 334-341.
3. Ingelsson E., Arnlov J., Sundström J. Novel metabolic risk factors for heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - № 11. - С. 2054 - 2060.
4. Mori K., Jono S. Calcified coronary artery disease and serum markers // Clin

- Calcium. – 2007. - № 3. – С. 340-345.
5. Nybo M., Rasmussen L.M. The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. - № 159.- С. 603-608.
 6. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease // *Curr. Med. Chem.* - 2012. - № 6. – С. 901-920.
 7. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. - № 55.- С. 2049–2061.
 8. Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. 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. – С. 586–606.
 9. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. 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. – С. e574–e651
 10. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. 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. – С. 358–367.
 11. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications / *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010 №11(23). – С. 351–369
 12. 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). – С. 9-17.
 13. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y. Global longitudinal Strain: a novel index of left ventricular systolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. - №17. – С. 630-633.
 14. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: Speckle Tracking echocardiography // *Circulation.* – 2005. -№112 (15). – С. 3149-3156.
 15. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. - № 11(2). – С. 107–133
 16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* – 1985. – № 28. – С. 412–419.
 17. Koyama S., Tsuruda T., Ideguchi T. et al Osteoprotegerin is Secreted Into the Coronary Circulation: A Possible Association with the Renin-Angiotensin System and Cardiac Hypertrophy // *Horm. Metab. Res.* - 2014. [Epub ahead of print]
 18. Buso G., Faggin E., Pauletto P. Osteoprotegerin in Cardiovascular Disease: Ally or Enemy? //*Curr. Pharm. Des.* 2014. [Epub ahead of print]

References

1. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts. *JCvD* 2013; 1(1): 1-2.
2. Ingelsson E., Sundström J., Arnlov J. et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294(3): 334-41.
3. Ingelsson E., Arnlov J., Sundström J. et al. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(11): 2054-60.
4. Mori K., Jono S. Calcified coronary artery disease and serum markers. *Clin Calcium.* 2007; 17(3):340-345.
5. Nybo M., Rasmussen L.M. The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor

- of cardiovascular disease: a systematic literature review. *Eur. J. Endocrinol.* 2008, 159: 603-608.
6. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K. et al. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19(6): 901-920.
 7. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R. et al. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2049-2061.
 8. 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: 586-606.
 9. 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:e574-e651
 10. 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: 358-367.
 11. 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):351-369
 12. 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): iii9-17.
 13. 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: 630-633.
 14. 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): 3149-3156.
 15. 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):107-133
 16. 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: 412-419.
 17. Koyama S., Tsuruda T., Ideguchi T. et al. Osteoprotegerin is Secreted Into the Coronary Circulation: A Possible Association with the Renin-Angiotensin System and Cardiac Hypertrophy. *Horm Metab Res.* 2014. [Epub ahead of print]
 18. Buso G., Faggini E., Pauletto P., Rattazzi M. Osteoprotegerin in Cardiovascular Disease: Ally or Enemy? *Curr Pharm Des.* 2014. [Epub ahead of print]

Резюме

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦИРКУЛЮЮЧІ РІВНІ ОСТЕОПРОТЕГЕРІНА І ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТЮ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Кремзер А.А.

Метою даного дослідження було встановити взаємозв'язок між циркулюючим рівнем остеопротегеріна (ОПГ) і інсулінорезистентністю у хворих з ХСН ішемічного генезу.

У дослідженні взяли участь 300 пацієнтів з документованою ішемічною хворобою серця і ХСН у віці від 48 до 62 років. Резистентність до інсуліну верифікували за моделлю оцінки гомеостазу (НОМА - IR). Оцінка внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки здійснювалася за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятим методом у В- режимі ехоло-

кації, імпульсної і тканинної доплерографії. Зміст ОЗГ було виміряно за допомогою техніки ELISA на початку дослідження одноразово.

Результати. Формування ІР у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу у відсутності цукрового діабету 2 типу асоціюється з істотним підвищенням циркулюючого рівня ОПГ. Мультиваріантний логістичний аналіз дозволив встановити, що тільки рівень ОПГ ($r = 0,516$; $P = 0,002$), швидкість глобальної поздовжньої деформації ЛШ ($r = 0,462$; $P = 0,001$), швидкість глобальної деформації по колу ($r = 0,401$; $P = 0,001$) і NT-pro-MHUP ($r = 0,326$; $P = 0,001$) незалежно асоціювалися з ІР. При цьому дискримінантний потенціал ОПГ в поєднанні зі швидкістю глобальної поздовжньої деформації ЛШ або з ФК ХСН достовірно не відрізняється від такого у ОПГ.

Висновок. Поєднання ОПГ та NT-pro-MHUP істотно підвищує сумарну предикторну цінність у відношенні ІР у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, остеопротегерина, інсулінорезистентність*

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN CIRCULATING LEVELS OF OSTEOPROTEGERIN AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE

Kremser A.A.

The purpose of this study was to determine the relationship between circulating levels of osteoprotegerin (OPG) and insulin resistance in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

The study involved 300 patients with documented coronary artery disease and

heart failure at the age of 48 to 62 years. Insulin resistance verified by the homeostasis model assessment (HOMA-IR). Evaluation of cardiac hemodynamics was performed using transthoracic echocardiography by the generally accepted in the B-mode echolocation pulse and tissue Doppler imaging. OPG content was measured using the ELISA technique once at baseline.

Results. Resistance for insulin in patients with ischemic CHF without type 2 diabetes mellitus is associated with a significant increase in circulating levels of OPG. Multivariate logistic analysis revealed that only the level of OPG ($r = 0.516$; $P = 0.002$), global longitudinal strain rate LV ($r = 0.462$; $P = 0.001$), the global circumference rate of LV ($r = 0.401$; $P = 0.001$), and NT-pro-BNP ($r = 0.326$; $P = 0.001$) were independently associated with TS. In this discriminant potential OPG combined with the speed of the global left ventricular longitudinal strain or CHF FC was not significantly different from that of OPG.

Conclusion. The combination of OPG and NT-pro-BNP significantly increases the total predictive value in relation to IR in patients with ischemic CHF.

Keywords: *chronic heart failure, osteoprotegerin, insulin resistance*

Впервые поступила в редакцию 22.07.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования