

Abstract

V. Z. Netyazhenko¹,

P. P. Bidzilya²,

V. G. Kadjaryan²,

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv;*

²*Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya*

CLINICAL, ECHOCARDIOGRAPHIC, LABORATORY AND PROGNOSTIC ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DEPENDING ON SERUM ADIPONECTIN CONTENT

Today, chronic heart failure (CHF) is one of the main causes of death and disability among patients with cardiovascular disease. Despite the fact that significant progress has been made in the treatment and diagnosis of CHF, mortality rates remain high. The possible explanation for this is the increase in the age of the human population and the involvement of other mechanisms that have not yet been investigated to the pathogenesis of the disease. Recently, more and more attention of researchers is devoted to the study of the components of the exchange of adipocytokines, biologically active substances, which produced by visceral fatty tissue. One of the most interesting representatives of adipocytokines is adiponectin, which has a number of metabolic and pleiotropic effects. Scientists have proven a significant role in the pathogenesis of diabetes mellitus, lipid metabolism disorders, obesity and cardiovascular pathology. There are a number of studies that examined the effects of adiponectin on the development, course, and results of CHF. Disseminating thoughts of researchers regarding changes in the level of adiponectin in CHF conditions, some of them have shown hypo adiponectinemia, but more and more works have recently shown an increase in adiponectin content and its negative prognostic effect. The World Health Organization has reported obesity as a non-infection epidemic. The abdominal type of obesity and overweight remain one of the main predictors of the onset and progression of many diseases, and CHF in particular. However, recently, more and more works show the better course and results of disease in patients with moderate obesity. This was called as "obesity paradox". Taking into account the foregoing, the study of the effect of adiponectin content in serum on various pathogenetic components of CHF in patients with overweight and obesity is relevant and timely, in order to further develop prognostic criteria and therapeutic effects.

Purpose: to investigate clinical course of CHF, structural and functional changes in the heart, lipid, carbohydrate, adipocytokines metabolism and markers of systemic inflammation in patients with overweight and obesity depending on the serum content of adiponectin, to assess its prognostic effects on the five-year course of the disease.

Materials and methods. Totally 84 patients with CHF II–III functional class (FC) with overweight and obesity I–III degree were examined. Patients were divided into 2 groups depending on adiponectin content in blood serum. To the I group entered 21 investigated, with adiponectin content higher than 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) mcg/ml, the II group was presented by 63 patients with the level of adiponectin lower than 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) mcg/ml. All patients were subject standard clinical, biochemical and to echocardiographic research, in obedience to

the existent generally accepted guidelines. Content of adiponectin in serum of blood were measured by ELISA method. Statistical analysis were conducted by means of the licensed package of statistical software's (Statistica 6.0)

Results. The high content of adiponectin in blood serum of patients with CHF with overweight and obesity was accompanied by higher heart rate, FC of disease, left atrium size, left ventricle posterior wall diameter, left ventricle myocardial mass index₁, degree of calcinosis mitral and aortal valve, degree of regurgitation of mitral and tricuspid valve, increasing prevalence of subjective, objective symptoms of the disease, frequency CHF III FC, the content of IL-6, IL-10, TNF- α , the ratios of adiponectin/resistin, TNF- α / IL-10, the incidence of five-year mortality and total cumulative endpoint. At the same time, there were lower systolic blood pressure, left ventricle ejection fraction, very low-density cholesterol and triglycerides contents and resistin/adiponectin ratio. The obtained data indicate that the high content of adiponectin results in a heavier course of CHF in the conditions of overweight and obesity, which is manifested by the deepening of violations of clinical, echocardiographic, laboratory and humoral links pathogenesis of the disease.

Conclusion. The high content of adiponectin in serum of blood in patients with overweight and obesity characterized by a severe course of CHF and has a negative prognostic influence on the results of the disease for five years.

Keywords: heart failure, overweight, obesity, adiponectin.

Corresponding author: pbidzilya@ukr.net

Резюме

В. З. Нетяженко¹,
П. П. Бідзіля²,
В. Г. Каджарян²,

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ;

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

КЛІНІЧНІ, ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ АДІПОНЕКТИНУ

Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН), структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного, вуглеводного, адипоцитокінового обміну та маркерів системного запалення у хворих з надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням залежно від сироваткового вмісту адипонектину, для оцінки його прогностичної значущості щодо впливу на перебіг захворювання впродовж 5 років.

Матеріали і методи дослідження. Загалом було обстежено 84 хворих на ХСН II–III функціонального класу (ФК) з НМТ та ожирінням I–III ступеня. Пацієнти були поділені на 2 групи залежно від вмісту адипонектину в сироватці крові. До I групи увійшов 21 досліджуваний, з вмістом адипонектину більше 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, II групу становили 63 пацієнти з рівнем адипонектину менше 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Всі хворі підлягали стандартному клінічному, біохімічному та ехокардіографічному дослідженню, згідно існуючих загальноприйнятих настанов. Вміст адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Статистичну обробку проводили за допомогою ліцензійного пакету статистичних програм Statistica 6.0.



Результати дослідження. Високий вміст адипонектину в сироватці крові хворих на ХСН з НМТ та ожирінням супроводжувалося більшими частотою серцевих скорочень (ЧСС), ФК захворювання, розміром лівого передсердя (ЛПС), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), індексу маси міокарда ЛШ₁ (ІММЛШ₁), ступеня кальцинозу мітрального (МК) та аортального клапанів (АК), ступеня регургітації МК та АК, переважанням поширеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання, частоти ІІ ФК ХСН, вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , співвідношення адипонектин/резистин, ФНП- α /ІЛ-10, частоти смерті впродовж 5 років та сумарної кумулятивної кінцевої точки. Одночасно були нижчими систолічний артеріальний тиск (САТ), фракція викиду ЛШ, вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ), тригліцеридів (ТГ) та співвідношення резистин/адипонектин. Отримані дані свідчать, що за високого вмісту адипонектину відбувається важчий перебіг ХСН в умовах НМТ та ожиріння, що проявляється поглибленням порушень клінічних, ехокардіографічних, лабораторних та гуморальних ланок патогенезу захворювання.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, надлишкова вага, ожиріння, адипонектин.

Резюме

В. З. Нетяженко¹,
П. П. Бідзіля²,
В. Г. Каджарян²,

¹Національний медичний
університет імені А. А. Бого-
мольца, г. Київ;

²Запорожський державний
медичний університет,
г. Запорожжя

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ АДИПОНЕКТИНА

Целью исследования было изучение особенностей клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), структурно-функциональных изменений сердца, показателей липидного, углеводного, адипоцитокинового обмена и маркеров системного воспаления у больных с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением в зависимости от сывороточного содержания адипонектина, для оценки его прогностического влияния на пятилетнее течение заболевания.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 84 больных ХСН II-III функционального класса (ФК) с ИМТ и ожирением I-III степени. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от содержания адипонектина в сыворотке крови. В I группу вошел 21 исследуемый, с содержанием адипонектина больше 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, II группу составили 63 пациента с уровнем адипонектина меньше 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Все больные подлежали стандартному клиническому, биохимическому и эхокардиографическому обследованию, согласно существующим общепринятым руководствам. Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку проводили с помощью лицензионного пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты исследования. Высокое содержание адипонектина в сыворотке крови больных ХСН с ИМТ и ожирением сопровождалось большими частотой сердечных сокращений, ФК заболевания, размером левого предсердия, толщины задней стенки левого желу-



дочка (ЛЖ), індекса маси міокарда ЛЖ₁, ступені кальциноза мітрального (МК) і аортального клапанів (АК), ступені регургітації МК і АК, преобладанням розповсющеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання, частоти ІІ ФК ХСН, содержания ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, соотношение адипонектин/резистин, ФНО-α/ИЛ-10 частоты смерти в течении 5 лет и суммарной кумулятивной конечной точки. Одночасно були нижче систолічне артеріальне тиск, фракція викиду ЛЖ, содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов и соотношение резистин/адипонектин. Полученные данные свидетельствуют, что при высоком содержании адипонектина имеет место более тяжелое течение ХСН в условиях ИМТ и ожирения, которое проявляется углублением нарушений клинических, эхокардиографических, лабораторных и гуморальных звеньев патогенеза заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, избыточный вес, ожирение, адипонектин.

Автор, відповідальний за листування: pbidzilya@ukr.net

Вступ

На сьогодні хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з головних причин смерті та втрати працездатності серед хворих з серцево-судинними захворюваннями [1]. Не дивлячись на досягнення значного прогресу в лікуванні та діагностиці ХСН показники смертності лишаються високими. Можливим поясненням цьому є збільшення віку людської популяції та залучення до патогенезу захворювання інших механізмів, що поки недостатньо досліджені. Останнім часом все більше уваги дослідників присвячується вивченню обміну адипоцитокінів, біологічно активних речовин, які продукуються вісцеральною жировою тканиною [2]. Одним з найбільш цікавих представників адипоцитокінів є адипонектин, який володіє низкою метаболічних та плейотропних ефектів [3]. Науковцями доведена значна його роль в патогенезі цукрового діабету, порушень ліпідного обміну, ожиріння та кардіоваскулярної патології [4]. Існує низка робіт, в яких вивчався вплив адипонектину на розвиток, перебіг та наслідки ХСН [5]. Лишаються дискусійними думки дослідників щодо змін рівня адипонектину в умовах ХСН, деякі з них засвідчили наявність гіпоадипонектинемії [6], проте останнім часом все більше робіт демонструють збільшення вмісту адипонектину та його негативний прогностичний вплив [7, 8]. Всесвітня організація охорони здоров'я об'явила ожиріння неінфекційною епідемією [9]. Абдомінальний тип ожиріння та надлишкова маса тіла (НМТ) лишаються одним

з головних предикторів виникнення та прогресування багатьох захворювань, та ХСН зокрема [10]. Однак останнім часом за вже наявної ХСН все більше робіт демонструють кращий перебіг та наслідки захворювання у хворих з помірним ожирінням [11, 12]. Це отримало назву «парадокс ожиріння» [13].

Враховуючи вищесказане, вивчення впливу вмісту адипонектину в сироватці крові на різні патогенетичні складові ХСН у хворих з НМТ і ожиріння є актуальним та своєчасним, задля подальшої розробки прогностичних критеріїв та методів терапевтичного впливу.

Мета дослідження вивчення особливостей клінічного перебігу ХСН, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного, вуглеводного, адипоцитокінового обміну та маркерів системного запалення у хворих з надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням залежно від сироваткового вмісту адипонектину, для оцінки його прогностичної значущості щодо впливу на перебіг захворювання впродовж 5 років.

Матеріали і методи. Загалом було обстежено 84 хворих на ХСН ІІ–ІІІ функціонального класу (ФК) з НМТ та ожирінням І–ІІІ ступеня. Діагноз ХСН встановлювали відповідно Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [14]. ФК ХСН визначали за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Захворювання було спричинено хронічними формами ІХС



(стабільна стенокардія напруги, постінфарктний та дифузний кардіосклероз), АГ, або їх поєднанням. Надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння встановлювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Дослідження проводилось відповідно настанов Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), у роботу залучено пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Відповідно до мети роботи пацієнти були поділені на 2 групи залежно від вмісту адипонектину в сироватці крові, що визначався за допомогою ROC-аналізу. До I групи увійшов 21 досліджуваний, з вмістом адипонектину більшим 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, II групи становили 63 пацієнти з рівнем адипонектину меншим 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Всі хворі підлягали стандартному клінічному, біохімічному та ехокардіографічному дослідженню, згідно існуючих загальноприйнятих настанов. Вміст адипонектину, резистину, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α та інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним на базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач, професор Абрамов А.В.) Використовували наступні стандартні набори реактивів Human Adiponectin ELISA, Human IL-6 ELISA, Human IL-10 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія), Human Resistin ELISA (BioVendor, Чехія), Human insulin ELISA (DRG, Germany). Розрахунковим методом обчислювали співвідношення адипонектин/резистин, резистин/адипонектин, ІЛ-6/ІЛ-10 та ФНП- α /ІЛ-10. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison "SONOACE" 8000 SE. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялась критерієм Шапіро-Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні). Категоріальні значення порівнювали за допомогою χ^2 -тесту (з поправкою Йетса за малого обсягу вибірки). Взаємозв'язки параметрів аналізувались із ви-

користанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). За досягненням сумарної кумулятивної кінцевої точки впродовж 5 років, яка включала серцево-судинну смерть, повторні епізоди декомпенсації ХСН та інфаркт міокарда, методом ROC-аналізу з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve) розраховувалась прогностично оптимальна точка розподілу вмісту адипонектину, який становив більше 31,5 мкг/мл (оптимальне співвідношення чутливості та специфічності). Показники наведені у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення \pm стандартне відхилення), Me (25, 75 %) (Медіана; 25; 75 перцентиль) та n (%) абсолютне значення (відсоток). Різниця вважалась за вірогідну при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження. При вивченні клініко-демографічної та анамнестичної характеристики хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 1) встановлено відсутність вірогідної різниці за віком та гендерним фактором. В I групі були меншими ІМТ (на 16,5 %), вага (на 12,0 %), САТ (на 9,4 %) ($p < 0,05$), поширеність II ФК ХСН (на 47,6 %, $\chi^2 = 14,3$, $p = 0,0002$), переважали ФК ХСН (на 20,2 %), ЧСС (на 12,1 %) ($p < 0,05$) та частота III ФК захворювання (на 47,6 %, $\chi^2 = 14,3$, $p = 0,0002$). Відмічалась пряма кореляційна залежність вмісту адипонектину з ФК ХСН ($r = +0,49$), ЧСС ($r = +0,33$) та негативна з вагою ($r = -0,47$), ІМТ ($r = -0,58$) і САТ ($r = -0,29$) ($p < 0,05$). В I групі мала місце більша загальна кількість ІХС (на 17,5 %, $\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$) та нижча поширеність АГ загалом (на 19,0 %, $\chi^2 = 12,6$, $p = 0,0004$), яка зворотно корелювала з вмістом адипонектину ($r = -0,30$) ($p < 0,05$).

Дослідження основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням встановило (табл. 2), що в I групі переважала частота ортопноє (на 22,2 %, $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,0316$), нічного кашлю (на 28,6 %, $\chi^2 = 6,02$, $p = 0,0142$), зниження толерантності до фізичного навантаження (на 19,0 %, $\chi^2 = 4,67$, $p = 0,0308$), слабкості, швидкої втомлюваності (на 28,6 %, $\chi^2 = 7,64$, $p = 0,0057$), серцебиття (на 32,0 %, $\chi^2 = 5,76$, $p = 0,0164$), набряку гомілок (на 34,9 %, $\chi^2 = 7,97$, $p = 0,0048$) та збільшення маси тіла більше 2 кг на тиждень (на 50,8 %, $\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$).



Таблиця 1 – Клініко-демографічна та анамнестична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, М ± SD, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Вік, років	66,2 ± 12,8	62,5 ± 12,3
Чоловіки	11 (52,4)	28 (44,4)
Жінки	10 (47,6)	35 (55,6)
ІМТ	30,3 ± 3,44	35,3 ± 5,90*
Зріст, см	170,0 ± 10,1	166,8 ± 9,13
Вага, кг	88,3 ± 17,3	98,9 ± 20,9*
ОТ, см	100,0 ± 14,7	106,3 ± 17,2
ОС, см	93,4 ± 9,33	96,1 ± 10,3
ОТ/ОС	1,07 ± 0,08	1,10 ± 0,08
ФК ХСН за NYHA	2,86 ± 0,36	2,38 ± 0,49*
II ФК ХСН	3 (14,3)	39 (61,9)*
III ФК ХСН	18 (85,7)	24 (38,1)*
САТ, мм рт. ст.	140,0 ± 17,6	153,1 ± 21,1*
ДАТ, мм рт. ст.	85,7 ± 10,5	89,2 ± 11,1
ЧСС, уд/хв.	93,8 ± 18,8	83,7 ± 14,4*
ІХС загалом	21 (100,0)	52 (82,5)
ІХС ізольована	4 (19,0)	-
АГ загалом	17 (81,0)	63 (100,0)*
АГ ізольована	-	11 (17,5)
Поєднання ІХС та АГ	17 (81,0)	52 (82,5)
Анамнез ІХС, років	5,0 [3,0; 11,0]	5,0 [2,25; 9,0]
Анамнез АГ, років	12,0 [11,0; 19,0]	14,0 [7,0; 20,0]
Ліжко-день, доба	16,0 [12,0; 20,0]	14,0 [10,0; 16,0]
Цукровий діабет 2 тип	7 (33,3)	16 (25,4)
Анемія	5 (23,8)	8 (12,7)
Дисфункція нирок	21 (100,0)	60 (95,2)

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Спостерігався прямий кореляційний зв'язок вмісту адипонектину з поширеністю ортопноє ($r = +0,29$), нічного кашлю ($r = +0,30$), зниження толерантності до фізичного навантаження

($r = +0,40$), слабкості, швидкої втомлюваності ($r = +0,45$), серцебиття ($r = +0,31$), набряку гомілок ($r = +0,29$) та збільшення маси тіла більше 2 кг на тиждень ($r = +0,42$) ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Основні суб'єктивні клінічні симптоми у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Задишка	21 (100,0)	63 (100,0)
Ортопноє	8 (38,1)	10 (15,9)*
Нічний кашель	11 (52,4)	15 (23,8)*
Пароксизмальна нічна задишка	11 (52,4)	19 (30,2)
Знижена толерантності до фізичних навантажень	21 (100,0)	51 (81,0)*
Слабкість, швидка втомлюваність	21 (100,0)	45 (71,4)*
Серцебиття	16 (76,2)	29 (46,0)*
Набряк гомілок	18 (85,7)	32 (50,8)*
Збільшення маси тіла (> 2 кг/тиждень)	17 (81,0)	19 (30,2)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Аналіз основних об'єктивних клінічних симптомів при ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 3), встановив переважання в I групі за поширеністю набухання та пульсації яремних вен (на 38,0 %, $\chi^2 = 11,2$, $p = 0,0008$), патологічного III тону (ритму галопу) (на 25,4 %, $\chi^2 = 4,98$, $p = 0,0257$), перкуторного розширення меж серця (на 30,1 %, $\chi^2 = 6,15$, $p = 0,0131$) та притуплення над нижніми відділами легень (на 34,9 %, $\chi^2 = 7,68$, $p = 0,0056$), вологих хрипів (на 27,0 %, $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,0298$), тахікардії (на 25,3 %, $\chi^2 = 4,31$,

$p = 0,0379$), тахіпное (на 36,5 %, $\chi^2 = 9,29$, $p = 0,0023$), гепатомегалії (на 50,8 %, $\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$) та асцити (на 38,1 %, $\chi^2 = 18,7$, $p < 0,001$). Відмічалась позитивна кореляція вмісту адипонектину з частотою набухання та пульсації яремних вен ($r = +0,32$), ритмом галопу ($r = +0,23$), перкуторним розширенням меж серця ($r = +0,35$), притупленням над нижніми відділами легень ($r = +0,35$), вологими хрипами ($r = +0,28$), тахікардією ($r = +0,24$), тахіпное ($r = +0,33$), гепатомегалією ($r = +0,42$) та асцитом ($r = +0,35$) ($p < 0,05$).

Таблиця 3 - Основні об'єктивні клінічні симптоми у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Набухання та пульсація яремних вен	12 (57,1)	12 (19,1)*
Патологічний III тон (ритм галопу)	10 (47,6)	14 (22,2)*
Перкуторне розширення меж серця	18 (85,7)	35 (55,6)*
Вологі хрипи	13 (61,9)	22 (34,9)*
Перкуторне притуплення над легеньми	16 (76,2)	26 (41,3)*
Акцент II тону над легеневою артерією	16 (76,2)	34 (54,0)
Тахікардія/тахісистоія	12 (57,1)	20 (31,8)*
Тахіпное (> 18 на хв.)	13 (61,9)	16 (25,4)*
Гепатомегалія	17 (81,0)	19 (30,2)*
Асцит	9 (42,9)	3 (4,8)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

При вивченні ехокардіографічних показників у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням (табл. 4) в I групі виявлено більші розмір ЛПс (на 9,0 %), ТЗСЛШ (на 3,1 %), ІММЛШ₁ (на 12,3 %), ступінь кальцинозу МК (на 15,0 %), АК (на 18,6 %), регургітації на МК (на 52,0 %) та ТК (на 45,0 %), одночасно зі зниженням ФВ ЛШ (на 6,3 %) ($p < 0,05$). Вміст адипонектину позитивно корелював з розміром ЛПс ($r = +0,35$), ІММЛШ₁ ($r = +0,24$), ступенем кальцинозу МК ($r = +0,27$) та АК ($r = +0,32$), ступенем регургітації на МК ($r = +0,48$) та ТК ($r = +0,41$), і негативно з ФВ ЛШ ($r = -0,29$) ($p < 0,05$). Вірогідного впливу вмісту адипонектину на типи ремоделювання (табл. 5) та показники діастолічної функції ЛШ (табл. 6) при ХСН з НМТ та ожирінням не встановлено.

Показники ліпідного обміну при ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 7) характеризувались вірогідним знижен-

ням в I групі вмісту ХС ЛПДНЩ (на 34,4 %) та ТГ (на 33,3 %) ($p < 0,05$). Це супроводжувалось негативним кореляційним зв'язком вмісту адипонектину з рівнем ХС ЛПДНЩ ($r = -0,31$) та ТГ ($r = -0,31$) ($p < 0,05$).

При аналізі показників адипоцитокінового обміну, системного запалення та вуглеводного метаболізму у хворих з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 8), в I групі встановлено переважання вмісту ІЛ-6 (в 4,2 рази), ІЛ-10 (в 4,1 рази), ФНП- α (в 5,1 разів), співвідношення адипонектин/резистин (в 2,3 рази), ФНП- α /ІЛ-10 (на 71,5 %) та зниження показника резистин/адипонектин (в 2,3 рази) ($p < 0,05$). Вміст адипонектину прямо корелював зі рівнем ФНП- α ($r = +0,41$) та співвідношенням адипонектин/резистин ($r = +0,54$), і негативно зі значенням резистин/адипонектин ($r = -0,54$) та ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,25$) ($p < 0,05$).



Таблиця 4 – Структурні-функціональні показники серця у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Аорта, см	3,51 ± 0,24	3,39 ± 0,32
ЛПс, см	4,47 ± 0,49	4,10 ± 0,47*
ПП, см	4,44 ± 0,64	4,27 ± 0,46
КДР ЛШ, см	5,47 ± 0,77	5,16 ± 0,74
КСР ЛШ, см	3,93 ± 0,72	3,62 ± 0,64
ПШ, см	2,12 ± 0,52	2,0 ± 0,39
ТМШП, см	1,32 ± 0,12	1,27 ± 0,10
ТЗСЛШ, см	1,32 ± 0,09	1,28 ± 0,06*
ММЛШ, г	293,5 ± 73,9	274,4 ± 62,4
ІММЛШ ₁ , г/м ²	147,8 ± 35,5	131,6 ± 26,6*
ІММЛШ ₂ , г/м ^{2,7}	70,0 ± 16,6	68,9 ± 15,8
ВТС ЛШ	0,49 ± 0,08	0,51 ± 0,07
Гідроперикард, n (%)	2 (10,0)	2 (3,2)
Аневризма ЛШ, n (%)	2 (10,0)	2 (3,2)
ФВ ЛШ, %	42,4 ± 9,12	48,7 ± 8,17*
СД ЛШ, n (%)	9 (42,9)	17 (27,0)
СТЛА, мм рт. ст.	22,4 ± 10,3	21,0 ± 12,7
Легенева гіпертензія, n (%)	11 (52,4)	25 (39,7)
Кальциноз МК, n (%)	20 (95,2)	60 (95,2)
Кальциноз МК, ст.	2,45 ± 0,51	2,13 ± 0,50*
Кальциноз АК, n (%)	20 (95,2)	61 (96,8)
Кальциноз АК, ст.	2,55 ± 0,51	2,15 ± 0,54*
Регургітація МК, n (%)	16 (76,2)	46 (73,0)
Регургітація МК, ст.	2,31 ± 0,60	1,52 ± 0,69*
Регургітація АК, n (%)	8 (38,1)	11 (17,5)
Регургітація АК, ст.	1,50 ± 0,76	1,55 ± 0,69
Регургітація ТК, n (%)	10 (47,6)	39 (61,9)
Регургітація ТК, ст.	1,90 ± 0,74	1,31 ± 0,57*
Регургітація ПК, n (%)	7 (33,3)	9 (14,3)
Регургітація ПК, ст.	1,86 ± 0,69	1,33 ± 0,50

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Таблиця 5 – Типи ремоделювання ЛШ у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	1 (4,8)	-
КРЛШ, n (%)	-	2 (3,2)
КГЛШ, n (%)	16 (76,2)	53 (84,1)
ЕГЛШ, n (%)	14 (19,0)	8 (12,7)

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Таблиця 6 – Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 11	n = 45
VE, см/с	58,3 ± 14,7	56,3 ± 10,7
VA, см/с	76,6 ± 6,12	70,5 ± 10,7
VE/VA	0,77 ± 0,22	0,80 ± 0,21
IVRT, мс	120,1 ± 18,2	111,0 ± 17,3
ДД ЛШ, n (%)	10 (90,9)	39 (86,7)
СД та ДД ЛШ, n (%)	5 (45,5)	9 (20,0)
ДД ЛШ відсутня, n (%)	1 (9,1)	6 (13,3)

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Таблиця 7 – Показники ліпідного обміну у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
ЗХС, ммоль/л	4,86 [3,94; 5,56]	5,40 [4,50; 6,70]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30 [1,16; 1,40]	1,20 [1,10; 1,30]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,60 [2,65; 3,82]	3,17 [2,4; 4,0]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,61 [0,46; 0,73]	0,82 [0,59; 1,09]*
ТГ, ммоль/л	1,35 [1,02; 1,60]	1,80 [1,30; 2,40]*
Індекс атерогенності	3,0 [2,82; 4,13]	3,63 [2,74; 4,33]
ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ	2,57 [2,25; 3,67]	2,85 [2,18; 3,15]
ТГ/ ХС ЛПВЩ	1,0 [0,82; 1,77]	1,50 [1,02; 2,19]

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Таблиця 8 – Показники адипоцитокінового обміну, системного запалення та вуглеводного метаболізму у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Резистин, нг/мл	36,0 [13,4; 57,4]	18,5 [12,7; 48,0]
ІЛ-6, пг/мл	21,7 [5,60; 24,9]	5,22 [3,67; 8,34]*
ІЛ-10, пг/мл	5,17 [2,51; 11,3]	1,26 [0,94; 1,57]*
ФНП-α, пг/мл	57,1 [27,0; 65,5]	11,1 [4,17; 18,3]*
С-РБ, мг/л	6,0 [5,0; 12,0]	4,30 [3,0; 14,5]
Резистин/адипонектин	0,85 [0,36; 1,54]	1,97 [0,91; 5,26]*
Адипонектин/резистин	1,17 [0,65; 2,80]	0,51 [0,19; 1,09]*
ІЛ-6/ІЛ-10	3,17 [2,76; 4,68]	3,86 [2,89; 4,95]
ФНП-α/ІЛ-10	11,3 [6,37; 15,2]	6,59 [3,93; 9,70]*
Інсулін, мкОд/мл	37,1 [24,2; 45,2]	21,6 [5,61; 55,9]
НОМА-IR	7,60 [4,41; 10,0]	4,02 [1,47; 12,5]

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)



Прогностична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину представлено в таблиці 9. В I групі був вірогідно вищий показник смерті впродовж п'яти років (на 31,8 %, $\chi^2 = 7,78$, $p = 0,0053$) та досягнення сумарної кумуляти-

вної кінцевої точки (на 28,5 %, $\chi^2 = 6,65$, $p = 0,0099$). Вміст адипонектину прямо корелював з частотою сумарної кумулятивної кінцевої точки ($r = +0,28$) та випадками смерті впродовж 5 років ($r = +0,33$) ($p < 0,05$).

Таблиця 9 - Прогностична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину впродовж 5 років, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Повторна декомпенсація ХСН	18 (85,7)	41 (65,1)
Серцево-судинна смерть впродовж	11 (52,4)	13 (20,6)*
Інфаркт міокарда	1 (4,8)	1 (1,6)
Сумарна кумулятивна кінцева точка	20 (95,2)	42 (66,7)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Обговорення результатів. Таким чином збільшення вмісту адипонектину в сироватці крові хворих з НМТ та ожирінням супроводжувалось важчим клінічним перебігом ХСН, яке проявлялось більшими ЧСС, ФК ХСН, переважанням поширеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання та частоти встановлення III ФК ХСН одночасно з нижчим САТ. Глибші прояви кардіальної дисфункції за високого вмісту адипонектину характеризувались значнішими структурно-функціональними порушеннями серця у вигляді дилатації ЛП, гіпертрофії ЛШ, зниженні скоротливої здатності міокарда, які підтверджувались вірогідним переважанням розміру ЛПС, ТЗСЛШ, ІММЛШ₁, ступеня кальцинозу МК та АК, ступеню регургітації МК та ТК одночасно зі зниженням ФВЛШ. Лабораторні зміни при високому вмісті адипонектину в сироватці хворих на ХСН з НМТ та ожирінням характеризувались порушенням ліпідного спектру у вигляді вірогідного нижчого вмісту ХС ЛПДНЩ та ТГ. Серед

гуморальних змін в групі високого вмісту адипонектину відбувалась активація імунізапальних реакцій та наростання метаболічних порушень, які проявлялись вірогідним збільшенням рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , співвідношення адипонектин/резистин, ФНП- α /ІЛ-10 та зниженням показника резистин/адипонектин. Переважання за високого вмісту адипонектину випадків смерті впродовж 5 років та сумарної кумулятивної кінцевої точки засвідчують його негативний прогностичний вплив на перебіг та наслідки ХСН у хворих з НМТ та ожирінням.

Отримані дані свідчать, що за високого вмісту адипонектину відбувається важчий перебіг ХСН в умовах НМТ та ожиріння, що проявляється поглибленням порушень клінічних, ехокардіографічних, лабораторних та гуморальних ланок патогенезу захворювання. Це узгоджується з даними інших авторів, які довели прогностично несприятливий вплив високого рівня адипонектину стосовно перебігу та наслідків ХСН [5, 7, 8].

Висновки

1. Високий вміст адипонектину в сироватці крові характеризується більш важким клінічним перебігом ХСН на тлі НМТ та ожиріння, що проявляється вірогідним переважанням ФК захворювання (на 20,2 %), поширенням III ФК (на 47,6 %), суб'єктивних та об'єктивних симптомів ХСН.

2. В групі з вищим рівнем адипонектину при ХСН з НМТ та ожирінням є вірогідно більшими розмір ЛПС (на 9,0 %), ТЗСЛШ (на 3,1 %), ІММЛШ₁ (на 12,3 %), ступінь кальцинозу МК (на 15,0 %) та АК (на 18,6 %), ступінь регургітації МК (на 52,0 %) та ТК (на 45,0 %), одночасно зі зни-

женням ФВ ЛШ (на 6,3 %), що засвідчує глибші структурно-функціональні зміни серця.

3. При ХСН з НМТ та ожирінням на тлі високого вмісту адипонектину відбуваються порушення ліпідного, адипоцитокінового обміну одночасно з активацією системного запалення, це проявляється вірогідним зниженням рівня ХС ЛПДНЩ (на 34,4 %), ТГ (на 33,3 %) та співвідношення резистин/адипонектин (в 2,3 рази), переважанням концентрації ІЛ-6 (в 4,2 рази), ІЛ-10 (в 4,1 рази), ФНП- α (в 5,1 разів), показників адипонектин/резистин (в 2,3 рази) та ФНП- α /ІЛ-10 (на 71,5 %).



4. У хворих на ХСН з НМТ та ожирінням вміст адипонектину в сироватці крові більше 31,5 мкг/мл є прогностично несприятливим, супроводжується вірогідно більшою частотою дося-

гнення сумарної кумулятивної кінцевої точки (на 28,5 %) та випадків серцево-судинної смерті впродовж 5 років (на 31,8 %).

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення впливу порушень компонентів адипоцитокінового обмі-

ну на перебіг і наслідки ХСН у пацієнтів з НМТ та ожирінням.

References (список літератури)

- Voronkov LG et al. (2016). Kharakteristika imunopatolohichnykh reaktsij u patsientiv iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zalezno vid naiavnosti insulinorezistentnosti [Characteristics of immunopathological reactions in patients with chronic heart failure depending on the presence of insulin resistance]. *Ukrainiskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4 (66): 35–40.
- Szabo T, Postrach E, Mañhler A, et al. (2013). Increased catabolic activity in adipose tissue of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, (15). <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft067> [Epub ahead of print]
- Hirose H, Yamamoto Y, Seino-Yoshihara Y et al. (2010). Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. *J. Atheroscler. Thromb*, 17: 1201–1211.
- Marques MB, & Langouche L. (2013). Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit. Care Med.*, 41 (1): 317–325. doi: 10.1097/CCM.0b013e318265f21c.
- Djousse L, Wilk JB, Hanson NQ et al. (2013). Association between adiponectin and heart failure risk in the physicians' health study. *Obesity (Silver Spring)*, 21, 831–834. doi: 10.1002/oby.20260.
- Kistorp C, Faber J, Galatius S et al. (2005). Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 112: 1756–1762.
- Laoutaris ID, Vasiliadis IK, Dritsas A et al. (2010). High plasma adiponectin is related to low functional capacity in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol*, 144: 230.
- Szabo T, Scherbakov N, Sandek A et al. (2014). Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 24: 50–56. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.015.
- Fryar CD, Carrol MD, Ogden CL (2012). Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1960–1962 through 2009–2010. *NCHS Health E-Stat*. http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_09_10/obesity_adult_09_10.pdf.
- Wang TJ. (2014). The Obesity Paradox in Heart Failure Weighing the Evidence. *Journal of the American college of cardiology*, 64: 2751–2752.
- Nagarajan V, Kohan L, Holland E et al (2016). Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Failure*, 3: 227–234.
- Oga EA, Eseyin OR (2016). The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *Journal of Obesity*, Article ID 9040248, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9040248>.
- Clark LA, Fonarow GC, Horwich TB. (2014). Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Progression cardiovascular diseases*, 56: 409 – 414.
- Voronkov LG et al. (2013). Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti Asotsiatsii kardiologov Ukraini ta Ukraïnskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure (2012)]. *Ukrainian cardiological journal*, 1 (Add), 6–44.

(received 15.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 15.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

