

УДК 616.127-007.61:577.175.8:612.017.1

*Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова*

Стан адипокінів і прозапальних інтерлейкінів у хворих на кардіоміопатії різного генезу

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: адипокіни, кардіоміопатія, цукровий діабет.

Некоронарогенні ураження міокарда, різні за походженням та характером, зустрічаються досить часто і майже в усіх вікових категоріях.

Питання уніфікації та впорядкування номенклатури захворювань міокарда були розглянуті Робочою групою експертів ВООЗ разом з Міжнародним товариством і Федерацією кардіологів у 1986 р. Згідно з цією класифікацією будь-які захворювання міокарда, пов'язані з порушенням його функції, називають кардіоміопатіями (КМП) незалежно від етіології [15]. Первинна КМП — це патологія міокарда, що розвивається незалежно від кардіальних чинників і виявляється порушенням як структури, так і функції міокарда. На IX Національному конгресі кардіологів України було ухвалено й рекомендовано підрозділяти всі фенотипи КМП (гіпертрофічний, дилатаційний, аритмогенну дисплазію правого шлуночка, рестриктивний, некласифікований) на сімейні та несімейні. Сімейні, своєю чергою, поділяються на ідентифіковані генні дефекти та КМП з відомим генним підтипом захворювання, мітохондріальні, хвороби метаболізму. Несімейні поділяють на ідіопатичні, ендокринні, токсичні, аліментарні, алкогольні, перипарціальні, тахікардіопатії, «спортивне серце», КМП у дітей, матері яких хворіють на інсулінозалежний цукровий діабет, запальні КМП/міокардити [4]. Межі між запальними, дегенеративно-дистрофічними та склеротичними процесами, що відбуваються в міокарді, умовні. Можливі варіанти їх комбінації та переходу, тому розмежування між різними варіантами ураження міокарда — це складна справа, часто їх неможливо диференціювати навіть із застосуванням сучасних методів дослідження (електрокардіографічних, ехокардіографічних тощо). Цим певною мірою можна пояснити те, що у формулюванні клінічного діагнозу сьогодні багато умовного й навіть суперечливого. Жодну з класифікацій захворювань міокарда не можна вважати досконалою,

оскільки далеко не все відомо про їхню етіологію, патогенез, особливості клінічних виявів.

Найбільший інтерес, на наш погляд, становлять метаболічні КМП (КМП на тлі ендокринних захворювань) та КМП на тлі розладів харчування. Серед метаболічних КМП спеціалісти Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» виокремлюють діабетичну КМП, яка виникає незалежно від ураження коронарних судин за рахунок мікро-, макроангіопатії, метаболічного ушкодження кардіоміоцитів і вегетативної нейропатії, що характерні для цукрового діабету (ЦД). Метаболічна КМП на тлі ЦД призводить до порушення функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції та розвитку серцевої недостатності (СН) [12, 16]. У разі тривалого перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту, що пов'язані з порушенням усмоктування й перетравлення їжі, виникає ураження міокарда, яке супроводжується зниженням маси серцевого м'язу внаслідок атрофії м'язових волокон, дегенеративних змін у міокарді і призводить до поступового розвитку СН [6]. У важких випадках за рахунок білково-енергетичної недостатності може розвиватися атрофія та інтерстиційний набряк міокарда [7].

Значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2 типу, який нині набув надзвичайного поширення, відіграє надлишкова вага тіла [8, 16]. Роль надмірного накопичення інтраабдомінального жиру в розвитку КМП у хворих на ЦД 2 типу визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, у результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють інсулінорезистентність (ІР), — лептину, резистину, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інших [8]. Одним з найважливіших ефектів адипокінів зараз вважається їх патогенетична роль у реалізації системного запалення, що сприяє розвитку ССЗ, ІР та ЦД 2 типу, а також патології

шлунково-кишкового тракту та бронхообструктивних хвороб [19]. Деякі вчені припускають вплив дисфункції адипокінів на розвиток КМП у хворих на ЦД 2 типу [11]. Висловлюються припущення про те, що лептин слугує важливим чинником, що зв'язує ожиріння, обмінні й серцево-судинні порушення у хворих на ЦД 2 типу, оскільки цей адипокін виступає ключовим медіатором між жировою тканиною й гіпоталамо-гіпофізарною системою [2]. Крім того, гіперлептинемію деякі дослідники вважають маркером захворювань шлунково-кишкового тракту [19]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію дає підставу розглядати його як маркер, а можливо, й етіологічний чинник розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною вагою [14]. Враховуючи можливі прозапальні ефекти резистину, висувають припущення про його патогенетичну роль у розвитку не тільки ІР, а й мозкового інсульту, патології травної системи тощо [18]. Однак на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти лептину та резистину в міокарді, а тим більше їх вплив на розвиток КМП на тлі ЦД 2 типу, до кінця не вивчено, тож ця проблематика залишається темою наукових дискусій.

Регуляцію основних функцій організму в нормі і при патологічних станах разом з іншими системами здійснює численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни. До групи прозапальних інтерлейкінів, що беруть безпосередню участь у патогенезі ССЗ за рахунок цитотоксичної дії на міокард, зараховують інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-6 [5]. Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 β пригнічує скорочувальну здатність міокарда *in vitro* в моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, індукуює апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при СН. ІЛ-1 β здатний швидко пригнічувати потенціалзалежний кальцієвий канал у кардіоміоцитах шлуночка шурів і скорочувальну функцію міокарда [1]. ІЛ-6 — це прозапальний цитокін, який виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо. ІЛ-6, імовірно, відіграє певну роль у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень [10]. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє ІР у печінці [17]. У пацієнтів з підвищеною вагою середня концентрація ІЛ-6 у портальній вені була на 50 % вище, ніж у променевої артерії; а концентрація ІЛ-6 у портальній вені мала прямий кореляційний зв'язок з рівнем С-реактивного білка у крові [13]. Ці дані свідчать про те, що вісцеральна жирова тканина слугує важливим джерелом ІЛ-6, а також указують на

потенційний зв'язок між вісцеральним жиром, запаленням та ІР.

Водночас вплив різних патологічних чинників ушкодження міокарда на розвиток КМП на тлі ЦД 2 типу та у хворих на КМП з розладами травлення з нормальною й надлишковою масою тіла досі недостатньо вивчений.

Тому мета нашого дослідження — визначити стан лептину, резистину, інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6 у хворих на кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та кардіоміопатію при розладах харчування з нормальною й надлишковою масою тіла, а також вивчити взаємозв'язок між ехокардіографічними параметрами та зазначеними показниками у хворих із кардіоміопатіями різного генезу.

Матеріали та методи

Обстежено 102 хворих на ЦД 2 типу з давністю діабету до 9 років середньої тяжкості в стадії субкомпенсації без важких діабетичних ускладнень і 16 хворих із синдромом мальабсорбції на тлі хронічного біліарного панкреатиту. До контрольної групи ввійшло 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

В обстежуваних хворих визначили масу тіла, зріст, окружність талії та стегон з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

Визначали вміст глюкози сироватки глюкозооксидазним методом Сомоджи—Нельсона за стандартною методикою; рівень глікозильованого гемоглобіну визначали кінетичним методом за допомогою набору реактивів «DAC-Spectro Med»; Індекс НОМА-ІР вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{Глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{Інсулін (мкОд/мл)} / 22,5.$$

Вміст лептину встановлювали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «DRG», рівень резистину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «BioVendor». Вміст ІЛ-1 β та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів «Вектор-Бест».

Крім того, ехокардіографічним способом за загальновізною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства у всіх обстежуваних визначали показники діастолічної функції: максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка (Е), максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (А), відношення Е/А, тривалість фази ізовольмічного розслаблення міокарда

Таблиця 1

Середні значення досліджуваних інтерлейкінів у групах

Досліджувані показники	Група контролю (n = 20)	1-ша група (n = 38)	2-га група (n = 64)	3-тя група (n = 16)
ІЛ-1β, пг/мл	8,12 ± 0,24	11,34 ± 0,25*	14,76 ± 0,28**/**	12,48 ± 0,41*
ІЛ-6, пг/мл	8,83 ± 0,22	10,7 ± 0,27*	13,28 ± 0,27**/**	11,53 ± 0,49*

Примітка. * достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю; **/** достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від 1-ої групи і групи контролю.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між діастолічною дисфункцією і досліджуваними адипокінами та інтерлейкінами у хворих 2-ї групи

Показники діастолічної функції	Адипокіни		Інтерлейкіни	
	Лептин, нг/мл	Резистин, нг/мл	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
E/A	-0,25*	-0,24*	-0,27*	-0,24*
IVRT, мс	0,13	0,20	0,14	0,29
DT, мс	0,34*	0,26*	0,27*	0,02

Примітка. * достовірні кореляції ($p < 0,05$).

(IVRT), час уповільнення кровоплину раннього діастолічного наповнення (DT).

Обстежених хворих на ЦД 2 типу шляхом природної класифікації (методами кластерного аналізу) розподілили на дві групи залежно від ступеня розвитку КМП: з помірним та вираженим розвитком патології міокарда. У роботі використовували метод дискримінантного одновимірного розгалуження [3, 9]. При цьому такий розподіл визначався за допомогою всіх даних обстеження, зокрема ІМТ, індексу НОМА-IR, окружності талії, рівнів тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, глюкози натще, лептину, резистину, ІЛ-1β, ІЛ-6 та інших (усього 31 показник). Найінформативніший показник для зарахування хворого на ЦД 2 типу до групи помірного або вираженого розвитку КМП — значення ІМТ. При значеннях ІМТ менше 28,47 кг/м² і САТ < 150 мм рт. ст. можна говорити про помірний розвиток КМП, до групи вираженого розвитку КМП ми зараховували пацієнтів з ІМТ більше 28,47 кг/м² і середнім гемодинамічним артеріальним тиском понад 97,38 мм рт. ст.

Таким чином, усі обстежені хворі були розділені на групи: 1-ша група (n = 38) — пацієнти з помірно вираженою КМП на тлі ЦД 2 типу, 2-га група (n = 64) — пацієнти з вираженою КМП на тлі ЦД 2 типу, 3-тя група (n = 16) — пацієнти з КМП на тлі розладів харчування.

Кореляційний аналіз проводили між усіма показниками відповідно до їх закону розподілу з використанням ліцензованої програми Statistica 6,0.

Результати та обговорення

Під час порівняння рівнів лептину (нг/мл) у 1-, 2-, 3-й і контрольній групах виявлено, що цей

рівень достовірно відрізнявся в усіх чотирьох групах (у групі контролю він становив 7,59 ± 0,35, у 1-й групі — 12,68 ± 0,7, у 2-й групі — 22,65 ± 0,49, у 3-й групі — 10,16 ± 0,23). Під час порівняння рівнів резистину (нг/мл) у досліджуваних групах встановлено, що рівень цього адипокіну у 2-й (13,19 ± 0,18) і 3-й (11,38 ± 0,37) групах достовірно відрізнявся від рівня цього показника в 1-й і контрольній групах (10,51 ± 0,25 і 10,06 ± 0,35 відповідно), водночас рівень резистину в 1-й і контрольній групах достовірно не відрізнявся, але достовірно відрізнявся у 2-й та 3-й групах між собою.

Результати порівняння отриманих середніх ІЛ-1β й ІЛ-6 у досліджуваних групах указують на достовірність відмінностей у цих пацієнтів (табл. 1).

Порівнюючи дані ехокардіографічних показників діастолічної функції (E/A, IVRT, DT) у групах дослідження, ми побачили, що середні значення цих показників у групах достовірно відрізнялись: значення E/A в групі контролю дорівнювало 1,4 ± 0,075, у 1-й групі — 0,93 ± 0,04, у 2-й групі — 0,82 ± 0,022, у 3-й — 0,96 ± 0,03; рівень IVRT (мс) у групі контролю становив 79,75 ± 1,73, у 1-й групі — 102,84 ± 1,47, у 2-й групі — 106,44 ± 0,94, у 3-й групі — 93,61 ± 1,25. Середній рівень DT (мс) склав: у групі контролю — 182,2 ± 3,68, у 1-й групі — 232,47 ± 3,54, у 2-й групі — 239,75 ± 2,25, у 3-й групі — 203,62 ± 2,71.

Під час дослідження кореляційного взаємозв'язку між показниками функції діастолі та лептином, резистином, ІЛ-1β та ІЛ-6 в 1-й групі хворих виявлено достовірний кореляційний зв'язок між відношенням E/A та ІЛ-1β, коефіцієнт кореляції становив -0,328 ($p < 0,05$). Інших значущих

достовірних кореляційних зв'язків виявлено не було.

Дослідження кореляційних зв'язків між значеннями E/A, IVRT, DT і лептином, резистином, ІЛ-1 β та ІЛ-6 у 2-й групі хворих показало наявність достовірних залежностей між E/A, DT і зазначеними показниками (табл. 2).

У 3-й групі хворих не було виявлено високостовірних кореляційних зв'язків між показниками функції діастолі та лептином, резистином, ІЛ-1 β та ІЛ-6, але можна виокремити тенденцію до взаємозв'язку між відношенням E/A та резистином (коефіцієнт кореляції склав $-0,18$ ($p < 0,05$)), E/A та ІЛ-1 β (коефіцієнт кореляції дорівнював $-0,20$ ($p < 0,05$)).

Висновки

У хворих 1-ї групи помірно підвищуються рівні лептину, резистину, ІЛ-1 β та ІЛ-6. У хворих 2-ї групи більш виражено підвищуються рівні адипокінів, тоді як рівні прозапальних інтерлейкінів продовжують підвищуватися помірно. Імовірно, у

пацієнтів з кардіоміопатією на тлі цукрового діабету 2 типу з індексом маси тіла більше $28,47$ кг/м² та середнім гемодинамічним артеріальним тиском понад $97,38$ мм рт. ст. додатковим чинником розвитку кардіоміопатії виступає гіперлептинемія та підвищення рівня резистину, а також вмісту ІЛ-1 β і ІЛ-6, які є медіаторами запалення.

У хворих на кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу порівняно з хворими на кардіоміопатію при розладах харчування більш виражені структурно-функціональні зміни міокарда, які розвиваються за рахунок таких чинників ризику, як інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, надмірне накопичення інтраабдомінального жиру та дії адипокінів лептину й резистину, а також активності підвищених рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Ми вважаємо, що з метою встановлення інших, не менш вагомих факторів розвитку та перебігу кардіоміопатії на тлі цукрового діабету 2 типу, зокрема у хворих з нормальною та підвищеною вагою і діастолічною дисфункцією, необхідні подальші дослідження в цій галузі.

Література

1. Гирін В.В. Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу // Клінічна медицина. — 2009. — №1 — С. 28—30.
2. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: Пособие для врачей. — 2005. — С. 7—34.
3. Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В., Арсенев А.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2012. — № 3—4. — С. 52—57.
4. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2008) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf>.
5. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ашеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. — Х., 2007. — С. 4—90.
6. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. — К.: Морион, 2008. — С. 1404.
7. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта // РМЖ «Онкологія». — 2011. — № 1, Дод. — С. 24—28.
8. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 225—244.
9. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. — М.: Издательство ЛКИ, 2008. — С. 64—320.
10. Bastard J.P., Lagathu C., Caron M. et al. Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis // J. Appl. Physiol. — 2007. — Vol. 102. — P. 821—822.
11. Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review // BMC Public Health. — 2008. — Vol. 8. — P. 200.
12. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 3213—3223.
13. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 1010—1013.
14. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 932—939.
15. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // Circulation. — 1996. — Vol. 93 (5). — P. 841—842.
16. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. Altered Myocardial Substrate Metabolism and Decreased Diastolic Function in Nonischemic Human Diabetic Cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54, N 16. — P. 1524—1532.
17. Sabio G., Das M., Mora A. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // Science. — 2008. — Vol. 322. — P. 1539—1543.
18. Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? // Regulatory Peptides. — 2010. — Vol. 164. — P. 133—138.
19. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137, N 2. — P. 712—723.

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

Состояние адипокинов и провоспалительных интерлейкинов у больных с кардиомиопатией разного генеза

Обследовано 102 больных с кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа, 16 больных с кардиомиопатией при нарушениях пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью определения уровней лептина, резистина, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. Мы выявили, что у больных кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа по сравнению с больными с кардиомиопатией на фоне нарушений пищеварения более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда, которые развиваются за счет таких факторов риска, как инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и действия адипокинов лептина и резистина, а также активности повышенных уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина-6.

L. V. Zhuravlyova, N. V. Sokolnikova

The state of adipokines and proinflammatory cytokines in patients with cardiomyopathies of different genesis

The examination has been held on 102 patients with cardiomyopathy associated with type 2 diabetes mellitus, 16 patients with cardiomyopathy at digestive problems, and 20 healthy volunteers to investigate the levels of leptin, resistin, interleukin-1 β , interleukin-6. It has been revealed that patients with cardiomyopathy associated with type 2 diabetes mellitus have had more pronounced structural and functional changes of the myocardium compared to patients with cardiomyopathy against the background of digestive disorders. These changes occur due to such risk factors as insulin resistance, hyperglycemia, excessive accumulation of intraabdominal fat and actions of adipokines leptin and resistin, as well as increased activity of proinflammatory cytokines interleukin-1 β and interleukin-6.