

УДК: 616.127-008:]577.175.8:612.017.1:616.12-008.46-073.432.12]

**СВЯЗЬ РЕЗИСТИНА, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ
ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОГО
ГЕНЕЗА**

Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет

Харьков, Украина

Обследовано 102 больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа, 16 больных кардиомиопатией при расстройствах пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью определения влияния резистина, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 на структурно-функциональные параметры миокарда. У больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа по сравнению с больными кардиомиопатией при расстройствах пищеварения была более выражена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, которая развивается не только за счет активации медиаторов воспаления, но и за счет влияния таких факторов, как инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и, вследствие этого, повышенной экспрессии адипокина с провоспалительной активностью резистина.

Ключевые слова: метаболическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, резистин, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6.

Relationship of resistin, proinflammatory interleukines and diastolic dysfunction in patients with cardiomyopathies of different genesis

Zhuravlyova L.V., Sokolnikova N.V.

The Kharkov National Medical University

Kharkov, Ukraine

Summary

We studied 102 patients with metabolic cardiomyopathy associated with diabetes mellitus 2 type, 16 patients with cardiomyopathy with disorder of nutrition and 20 healthy persons in order to determine the status of resistin, interleukin-1 β and interleukin-6 on structural and functional changes in the myocardium. In patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes compared with patients with cardiomyopathy with disorder of nutrition are more severe diastolic dysfunction. They occur not only due to the activation of inflammatory processes, but also by factors such as insulin resistance, hyperglycemia, excessive accumulation of intra-abdominal fat and, therefore, increased expression of proinflammatory activity resistin.

Key words: metabolic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, resistin, interleukin-1 β , interleukin-6.

Введение. Заболевания миокарда некоронарогенной природы, различные по происхождению и характеру, встречаются довольно часто и практически во всех возрастных категориях больных.

Вопросы унификации и упорядочения номенклатуры некоронарогенных болезней миокарда были рассмотрены Рабочей группой экспертов ВОЗ совместно с Международным обществом кардиологов и Федерацией кардиологов в 1986 г. Согласно этой классификации любые заболевания миокарда, связанные с нарушением его функции, называют кардиомиопатиями (КМП) независимо от этиологии [1]. Первичная КМП - это патология миокарда, которая развивается независимо от кардиальных факторов и проявляется нарушением как структуры, так и функции миокарда. На IX Национальном конгрессе кардиологов Украины среди прочих некоронарогенных заболеваний миокарда были выделены эндокринная КМП (КМП метаболического генеза) и КМП при расстройствах пищеварения, которые, на наш взгляд, могут

представлять большой интерес как для ученого, так и для практического врача современного учреждения здравоохранения [2].

Среди метаболических КМП (МКМП) специалисты «Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» выделяют диабетическую КМП, которая возникает у больных сахарным диабетом (СД) независимо от поражения коронарных сосудов за счет микро-, макроангиопатии, метаболического повреждения кардиомиоцитов и вегетативной нейропатии, характерных для диабета [2]. МКМП на фоне СД приводит к нарушению функции левого желудочка, диастолической дисфункции (ДД) и развитию сердечной недостаточности (СН) [3, 4, 5]. При длительном течении заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением всасывания и переваривания пищи, возникает поражение миокарда, которое сопровождается снижением массы сердечной мышцы, дегенеративными изменениями в миокарде и постепенно приводит к развитию СН [4, 6]. Наиболее ранним эхокардиографическим признаком развития КМП является нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка [4].

Значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2 типа, который в наше время получил чрезвычайно широкое распространение, оказывает повышенная масса тела [5, 7]. Роль избыточного накопления интраабдоминального жира в развитии МКМП у больных СД 2 типа определяется нарушением метаболизма висцеральной жировой ткани, в результате чего повышается уровень факторов, которые усиливают инсулинорезистентность (ИР) (лептин, резистин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6 (ИЛ -6) и других) [7]. Одним из важнейших эффектов адипокинов в настоящее время считается их патогенетическая роль в реализации системного воспаления, что способствует развитию ССЗ, ИР и СД 2 типа, а также патологии желудочно-кишечного тракта и бронхообструктивных заболеваний [8]. Некоторые ученые допускают влияние дисфункции адипокинов на развитие МКМП на фоне СД 2 типа [9]. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия позволяет

рассматривать его в качестве маркера, а, возможно, и этиологического фактора развития ССЗ у больных СД 2 типа с повышенной массой тела [10]. Учитывая вероятные провоспалительные эффекты резистина, возникают предположения о его патогенетической роли в развитии не только ИР, но и мозгового инсульта, патологии пищеварительной системы и т.д. [11]. Однако на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в миокарде, а тем более его влияние на развитие МКМП на фоне СД 2 типа до конца не изучено, и данная проблематика остается темой научных дискуссий.

Регуляцию основных функций организма в норме и при патологических состояниях наряду с другими системами осуществляет многочисленная группа цитокинов, в частности интерлейкины. К группе провоспалительных интерлейкинов, которые принимают непосредственное участие в патогенезе ССЗ за счет цитотоксического действия на миокард, относятся интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6 [12]. Согласно данным экспериментальных исследований, ИЛ-1 β подавляет сократительную способность миокарда *in vitro* в моделях изолированного сердца и в культуре кардиомиоцитов, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, нарушает функцию сердечной мышцы при СН. ИЛ-1 β способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [13]. ИЛ-6 - это провоспалительный цитокин, который вырабатывается многими типами клеток: фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами, адипоцитами т.д. ИЛ-6, вероятно, участвует в развитии СД 2 типа и его осложнений [14, 15]. У мышей, потребляющих много жиров, повышенная продукция ИЛ-6 жировой тканью вызывает ИР в печени [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что висцеральная жировая ткань является важным источником ИЛ-6, а также указывают на потенциальную связь между накоплением висцерального жира, воспалением и ИР.

В то же время влияние различных патологических факторов повреждения миокарда на развитие МКМП на фоне СД 2 типа и КМП на фоне расстройств

пищеварения с нормальной и избыточной массой тела до сих пор остается недостаточно изученным.

Поэтому **целью** нашего исследования было определить изменения уровней резистина, ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных МКМП на фоне СД 2 типа и у больных КМП на фоне расстройств пищеварения, а также определить взаимосвязь изучаемых показателей и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у вышеуказанной категории больных.

Материалы и методы. Мы обследовали 102 больных МКМП на фоне субкомпенсированного СД 2 типа с давностью диабета до 9 лет без тяжелых диабетических осложнений и 16 больных КМП при синдроме мальабсорбции на фоне хронического билиарного панкреатита с нормальной массой тела. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, сравнимых по возрасту и полу.

У обследуемых больных были определены масса тела, рост, окружность талии и бедер с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса (кг)/рост (м²).

Соответственно целям нашей работы у больных определяли содержание глюкозы сыворотки глюкозооксидазным методом Сомоджи-Нельсона по стандартной методике, уровень гликозилированного гемоглобина определяли кинетическим методом с помощью набора реактивов «DAC-Spectro Med» (Молдова), определение общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности проводили ферментативно-фотометрическим методом с помощью наборов «DAC-Spectro Med» (Молдова); холестерин липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле Фридвальда.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR определяли по формуле: НОМА-IR = Глюкоза сыворотки (ммоль/мл) \times Инсулин (мкЕд/мл)/22,5.

Уровень резистина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «BioVendor» (Чехия). Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6

определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «Вектор-Бест» (Россия).

Кроме того, эхокардиографическим методом по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества у всех обследуемых определяли показатели диастолической функции: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка E , максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия A , отношение E/A , длительность фазы изоволюметрического расслабления миокарда $IVRT$, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения DT .

Обследованные больные СД 2 типа методами естественной классификации (методами кластерного анализа) были разделены на две группы по отношению к степени развития МКМП: с умеренным и выраженным развитием кардиомиопатии. В работе использовали метод дискриминантного одномерного разветвления [17, 18]. При этом распределение на группы определялось с помощью всех данных обследования, включая ИМТ, индекс НОМА-IR, окружность талии, уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы натощак, резистина, ИЛ- 1β , ИЛ-6 и других (всего 31 показатель). Наиболее информативным показателем для распределения больного СД 2 типа в группу умеренного или выраженного развития МКМП оказалось значение ИМТ. При значениях ИМТ менее $28,47 \text{ кг/м}^2$ и САТ < 150 мм. рт.ст. можно говорить об умеренном развитии МКМП. К группе выраженного развития МКМП относились больные с ИМТ более $28,47 \text{ кг/м}^2$ и САТ более 150 мм. рт.ст.

Таким образом все обследованные больные были разделены на группы: 1 группа ($n=38$) - больные с умеренно выраженной МКМП на фоне СД 2 типа, 2 группа ($n=64$) - больные с выраженной МКМП на фоне СД 2 типа, 3 группа ($n=16$) - больные КМП на фоне расстройств пищеварения.

Корреляционный анализ проводили между всеми исследуемыми показателями согласно закону их распределения с использованием лицензионной программы Statistica 6,0.

Результаты. При сравнении уровня резистина в обследованных группах было выявлено, что уровень этого адипокина во 2-й и 3-й группах достоверно отличался от уровня этого показателя в 1-й и контрольной группах, однако уровень резистина в 1-й и контрольной группах между собой достоверно не отличался, но достоверно отличался у больных 2-й и 3-й групп (табл. 1).

Сравнение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в исследуемых группах указывает на достоверность различий в этих группах (табл. 1).

Таблица. 1. Показатели резистина, ИЛ-1 β , ИЛ-6 у обследуемых больных

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=64)	Группа 3 (n=16)
Резистин, нг/мл	10,06 \pm 0,35	10,51 \pm 0,25*	13,19 \pm 0,18*/**	11,38 \pm 0,37*/***
ИЛ-1 β , пг/мл	8,12 \pm 0,24	11,34 \pm 0,25*	14,76 \pm 0,28*/**	12,48 \pm 0,41*/***
ИЛ-6, пг/мл	8,83 \pm 0,22	10,7 \pm 0,27*	13,28 \pm 0,27*/**	11,53 \pm 0,49*/***

Примечание: * - достоверно ($p < 0,05$) отличается от группы контроля

*/** - достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1-й группы и группы контроля

*/*** - достоверно ($p < 0,05$) отличается от 2-й группы и группы контроля

Сравнивая данные показателей диастолической функции E/A, IVRT, DT, мы увидели, что средние этих показателей достоверно отличались в исследуемых группах между собой (табл. 2).

Таблица 2. Показатели диастолической функции в обследованных группах

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=64)	Группа 3 (n=16)
E/A	1,4±0,075	0,93±0,04*	0,82±0,022*/**	0,96±0,03*/***
IVRT, мс	79,75±1,73	102,84±1,47*	106,44±0,94*/**	93,61±1,25*/**/**
DT, мс	182,2±3,68	232,47±3,54*	239,75±2,25*/**	203,62±2,71*/**/**

Примечание: * - достоверно ($p < 0,05$) отличается от группы контроля

*/** - достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1-й группы и группы контроля

*/*** - достоверно ($p < 0,05$) отличается от 2-й группы и группы контроля

*/**/** - достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1-й, 2-й групп и группы контроля

При исследовании корреляционных взаимосвязей между показателями функции диастолы и резистином, ИЛ-1 β и ИЛ-6 в 1-й группе больных была выявлена достоверная корреляционная связь между отношением E/A и ИЛ-1 β , коэффициент корреляции составил -0,328 ($p = 0,0018$). Других значимых достоверных корреляций мы не обнаружили.

Исследование корреляционных зависимостей во 2-й группе больных между значениями E/A, IVRT, DT и резистином, ИЛ-1 β и ИЛ-6 показало наличие достоверной связи между E/A, DT и указанными показателями (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи между показателями функции диастолы и резистином, ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных 2-й группы

Показатели диастолической функции	Резистин, нг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Е/А	-0,24 ($p=0,0047$)	-0,27 ($p=0,0015$)	-0,24($p=0,0038$)
IVRT, мс	0,20	0,14	0,29
DT, мс	0,26 ($p=0,0029$)	0,27 ($p=0,0015$)	0,02

Достоверных корреляционных связей между IVRT и исследуемыми показателями во 2-й группе больных выявлено не было.

В 3-й группе обследованных больных мы не выявили значимых корреляционных связей между показателями диастолической функции и резистином, ИЛ-1 β и ИЛ-6, однако можно выделить тенденцию к взаимосвязи между отношением Е/А и резистином (коэффициент корреляции составил -0,18 ($p=0,027$)), Е/А и ИЛ-1 β (коэффициент корреляции равен -0,20 ($p=0,0054$)).

Выводы. Очевидно, что выявленные эхокардиографические изменения в миокарде обследованных больных развиваются за счет провоспалительного действия ИЛ-1 β и ИЛ-6. У больных МКМП на фоне СД 2 типа, имеющих повышенный индекс массы тела, по сравнению с больными КМП при расстройствах пищеварения более выражена ДД миокарда левого желудочка, так как она развивается не только за счет активации воспалительных процессов, но и за счет таких факторов, как ИР, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и, следовательно, повышенной экспрессии адипокина с вероятной провоспалительной активностью резистина.

Список литературы

1. 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.
2. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України [Електронний ресурс] (Київ, вересень 2008) (дата обращения 10.12.2012 г.)
<http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf>.
3. 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, №. 16. – P. 1524-32.
4. Руководство по кардиологии / ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины; под ред Коваленко В.Н. К.: Морион, 2008. – 1404 с.
5. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клинич. медицина*. - 2005. - №1. - С. 4–9.
6. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача–терапевта // *РМЖ «Онкология»*. – 2011. - № 1, Прил. – С. 24-28.
7. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії // *Журн. АМН України*. – 2010. - Т. 16, №2. — С. 225–244.
8. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis // *Gastroenterology* – 2009. – V. 137, № 2. – P. 712-723.
9. 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.

10. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 96-107.

11. Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? // *Regulatory Peptides.* – 2010. – Vol. 164. – P. 133–13815.

12. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. X. – 2007. – 226 с.

13. Гирін В.В. Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу // *Клінічна медицина.* – 2009. - №1 – С.28-30.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В., Арсеньєв А.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Український терапевтичний журнал.* – 2012. - № 3-4. - С. 52 – 57.

18. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. - М.: Издательство ЛКИ, 2008. – 320 с.