

УДК [616.127-02:616.379-008.64]-056.52:57.083.3`175.8
**РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β В ФОРМИРОВАНИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ
С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме: В эндокринологическом отделении КУОЗ «ОКБ – ЦЭМП и МК» обследованы 102 больных сахарным диабетом 2 типа с сохраненной систолической функцией миокарда левого желудочка. Были определены индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, показатели углеводного, липидного обменов, а также концентрация интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с определением значений диастолической функции миокарда левого желудочка в качестве маркера формирования диабетической кардиомиопатии. В результате статистического анализа выявлено повышение уровня ИЛ-1 β , начиная с ранних этапов заболевания, а также непосредственное влияние этого цитокина на формирование диастолической дисфункции наряду с другими факторами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, повышенная масса тела, интерлейкин-1 β , диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция.

**РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β У ФОРМУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ
КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В.

Резюме: В ендокринологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ – ЦЕМД та МК» обстежено 102 хворих на цукровий діабет 2 типу зі збереженою систолічною функцією міокарду лівого шлуночка. Було визначено індекс маси тіла, окружність талії, окружність стегон, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, а також концентрація інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). Всім хворим було проведено ехокардіографічне дослідження з визначенням показників діастолічної функції міокарду лівого шлуночка в якості маркера

формування діабетичної кардіоміопатії. В результаті статистичного аналізу встановлено підвищення рівня ІЛ-1 β з ранніх етапів захворювання, а також безпосередній вплив цього цитокіна на формування діастолічної дисфункції наряду з іншими чинниками.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, надмірна маса тіла, інтерлейкін-1 β , діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція.

THE ROLE OF INTERLEUKIN-1 β IN THE FORMATION OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT

Zhuravlyova L.V., Sokolnikova N.V.

Summary: We studied 102 patients with type 2 diabetes with saved systolic function of left ventricular myocardium in the endocrinology department CHI "RCH – С of EMT and EM". We determined the body mass index, waist circumference, hip circumference, carbohydrate and lipid metabolism, as well as the concentration of interleukin-1 β (IL-1 β). All patients underwent echocardiography with the determination of the values of diastolic function of the left ventricle as a marker for the formation of diabetic cardiomyopathy. The statistical analysis revealed an increase of IL-1 β , from the early stages of the disease, as well as a direct effect of this cytokine on the formation of diastolic dysfunction along with other factors.

Keywords: type 2 diabetes, increased body weight, interleukin-1 β , diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction.

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа - один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это влияние проявляется специфическими для диабета микроангиопатией, макроангиопатией, метаболическими нарушениями и диабетической автономной нейропатией [1].

При СД 2 типа независимо от ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии развивается специфическое поражение миокарда - диабетическая кардиомиопатия, ранним признаком которой является диастолическая дисфункция (ДД) миокарда левого желудочка [2]. В результате воздействия инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии и гипергликемии нарушаются основные метаболические процессы в

организме, включая обмен не только углеводов, но и жиров, белков, нарушаются рост и дифференцировка клеток, синтез ДНК, регуляция транскрипции генов и т.д. [3, 4]. В последние годы появились данные, что СД 2 типа ассоциирован с дисбалансом некоторых цитокинов, в том числе повышением ИЛ-1[5]. Кроме того, активацию системы цитокинов, начиная с ранних этапов формирования синдрома ИР, некоторые ученые считают маркером тяжести и предиктором развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей приковано к выяснению патофизиологической роли цитокинов в патогенезе СД 2 типа и его осложнений [6, 7].

При сочетании СД 2 типа с другими метаболическими нарушениями риск развития патологии миокарда увеличивается в несколько раз. У больных СД 2 типа с избыточной массой тела дополнительный патогенетический вклад в формирование сердечно-сосудистых заболеваний вносит губительное действие чрезмерного накопления жировой ткани и развивающегося в ней воспаления.

Избыточное накопление интраабдоминального жира ассоциируется с инфильтрацией жировой ткани макрофагами, и эти данные позволяют объяснить связь между ожирением и воспалением. Повышенная инфильтрация макрофагами связана с фиброзно-воспалительными очагами в печени и ИР у людей с повышенной массой тела [8]. При воспалении активация эндотелиальных клеток приводит к передаче сигналов между клетками, что способствует продукции ряда молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, что, в свою очередь, привлекает лейкоциты и способствует их активации. Это приводит к адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и повышенному пропитыванию моноцитами/макрофагами жировой ткани [9]. Известно, что ожирение ассоциируется со снижением инсулинсекреторной функции β -клеток поджелудочной железы. [9,10]. Кроме того, установлено, что β -клетки имеют на мембране рецептор, который специфически связывает ИЛ-1 и отсутствует на других клетках островков. ИЛ-1 обладает широким спектром иммунологической и неиммунологической активности. Прежде всего, ИЛ-1 - это воспалительный цитокин, секреция которого увеличивается

в ответ на воспалительные стимулы активированными клетками иммунной системы.

Известны два типа ИЛ-1: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , продукты двух различных генных локусов, расположенных во второй хромосоме человека. ИЛ-1 α остается внутри клетки или может находиться в мембранной форме, в незначительном количестве появляется во внеклеточном пространстве. ИЛ-1 β синтезируется в активной форме, функционирует в виде мембранной формы (в большей степени), а также играет роль внутриклеточного регулятора и растворимого биологически активного цитокина [11].

Провоспалительные цитокины исполняют важную роль на всех этапах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлена тесная взаимосвязь между уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона у больных сердечной недостаточностью [12, 13]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 β может нарушать функцию сердечной мышцы у больных с ожоговым и септическим шоком [14], миокардитом [11], при сердечной недостаточности [15], а также у больных ишемической болезнью сердца [16]. Согласно данным экспериментальных исследований, ИЛ-1 β подавляет сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным и *in vitro* в моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышцах и в культуре кардиомиоцитов, способствует ремоделированию левого желудочка, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. ИЛ-1 β способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [20].

ИЛ-1 β в физиологических концентрациях подавляет уровень гена фосфоламбана, который является ключевым регулятором сократимости кардиомиоцитов; при экспериментальном вирусном миокардите, который приводит к развитию кардиомиопатии, наблюдается устойчивый рост экспрессии ИЛ-1 β , который сохраняется от острой к хронической стадии [14]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 β вызывает гипертрофию кардиомиоцитов путем индукции фетальных генов, а также влияет на структуру кардиомиоцитов путем активации провоспалительных Nlrp3-инфламмасом [18, 19].

Выявленную связь между дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и ИЛ-1 β с одной стороны, и повышенной экспрессией ИЛ-1 β при патологии миокарда, с другой, а также данные, характеризующие излишнее накопление жировой ткани в качестве своеобразного воспалительного процесса дают возможность предположить, что в развитии диабетической кардиомиопатии, возможно, принимает участие провоспалительный ИЛ-1 β . Однако в настоящее время нет четких данных о роли повышенной экспрессии ИЛ-1 β в развитии диабетической кардиомиопатии у больных с избыточной массой тела.

Поэтому **целью** нашего исследования было определить степень влияния ИЛ-1 β на развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных СД 2 типа с повышенной массой тела.

Материалы и методы. Исследование было проведено в эндокринологическом отделении КУОЗ «ОКБ - ЦЭМП и МК» г. Харькова. Мы обследовали 102 больных СД 2 типа с давностью диабета от 1 до 9 лет средней тяжести без тяжелых диабетических осложнений, возраст которых от 35 до 65 лет. 20 практически здоровых лиц соответствующего возраста были включены в контрольную группу.

При объективном обследовании у больных и лиц контрольной группы определяли массу тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$$

Тип распределения жировой ткани определяли как соотношение окружности талии к окружности бедер (индекс ОТ/ОБ).

Согласно плану обследования у всех больных определяли содержание глюкозы сыворотки глюкозооксидазным методом Сомоджи-Нельсона по стандартной методике; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - кинетическим методом с помощью набора реактивов «DAC-Spectro Med»; общего холестерина (ОХ) - ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; триглицеридов (ТГ) - ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) - ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень ИЛ-1 β определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-Бест». Эхокардиографическим методом по общепризнанной методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [20] и Американского кардиографического общества [21] определяли показатели ДД: 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, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения DT. В исследование были включены больные с показателями фракции выброса миокарда левого желудочка выше 50%.

Обследованные больные в результате классификации методами кластерного анализа были распределены на 2 группы, различающиеся степенью ДД и выраженностью клинических проявлений. Используя метод деревьев классификации мы выявили, что пороговым значением деления на группы является ИМТ 28,47 кг/м². При значениях ИМТ < 28,47 кг/м² и систолического артериального давления ниже 150 мм. рт. ст. больного относили к 1-й группе (n=38). К 2-й группе относили больных с ИМТ > 28,47 кг/м² и средним гемодинамическим артериальным давлением выше 97,38 мм рт. ст. (n=64 больных) [22].

Корреляционный анализ проводили с использованием лицензированной программы Statistica 6,0 между всеми исследуемыми показателями в соответствии с законом распределения.

В ходе клинического исследования придерживались предусмотренных в таких случаях мер безопасности для здоровья пациента, защиты его прав, человеческого достоинства и морально-этических норм в соответствии с принципами Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующих законов Украины.

Результаты. Уровень ИЛ-1 β был достоверно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й и контрольной группой. Однако повышение экспрессии провоспалительного ИЛ-1 β было значимым уже у больных 1-й группы и достоверно отличалось от средних показателей этого цитокина в контрольной группе. При сравнении полученных клинико-лабораторных

данных мы обнаружили достоверные различия средних показателей в выделенных группах не только в сравнении с группой контроля, но и среди больных 1-й и 2-й групп, что отражено в таблице 1.

Таблица 1

Средние значения клинико-лабораторных показателей в группах

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)
Возраст, лет	51,3±1,7	51,45±0,98	53,05±0,74
ИМТ, кг/м ²	23,73±0,29	25,42±0,51	33,6±0,69*/**
ОТ/ОБ	0,82±0,017	0,84±0,01	0,91±0,01*/**
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,5±0,1	9,92±0,6*	9,61±0,3*
НбА1с, %	4,92±0,048	8,11±0,3*	8,45±0,23*
ОХ, ммоль/л	4,06±0,05	4,58±0,16	5,68±0,18*/**
ТГ, ммоль/л	1,3±0,035	1,54±0,05*	1,87±0,05*/**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,02	1,2±0,02*	1,19±0,025*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,01±0,045	2,65±0,16*	3,62±0,174*/**
ИЛ-1β, пг/мл	8,12±0,24*	11,34±0,25*	14,76±0,28*/**

Примечания:

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

У больных 1-й, 2-й и контрольной групп также были выявлены различия в показателях диастолической функции. Так, значение маркера ДД отношения Е/А в 1-й группе составило 0,93±0,04, во 2-й группе - 0,82±0,022, а в контрольной - 1,4±0,075. Значение DT составило 232,47±3,54 мс в 1-й группе, 239,75±2,25 мс во 2-й группе, и 182,2±3,68 мс в контрольной группе.

Подробнее маркеры ДД и различия в группах между ними описаны в таблице 2.

Таблица 2
Маркеры ДД в группах исследования

Значения диастолической функции	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)
A, мс	0,53±0,022	0,66±0,02*	0,7±0,013*
E, мс	0,71±0,01	0,61±0,009*	0,55±0,006*/**
МК, E/A	1,4±0,075*	0,93±0,04*	0,82±0,022*/**
DT, мс	182,2±3,68*	232,47±3,54*	239,75±2,25*

Примечания:

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

При исследовании корреляционных связей между ИЛ-1 β и значениями диастолической функции в 1-й группе достоверных зависимостей выявлено не было. Исследование взаимосвязей во 2-й группе показало наличие достоверной отрицательной связи между E/A и ИЛ-1 β ($R = -0,27$ ($p < 0,05$)) и достоверной положительной связи между DT и ИЛ-1 β ($R = 0,274$ ($p < 0,05$)).

Однако значения коэффициентов корреляции в данном случае были малыми ($R < 0,4$), что по шкале Чеддока соответствует слабой связи. Поэтому для определения влияния уровня ИЛ-1 β на формирование ДД в работе был использован метод множественной корреляции - множественной регрессии. Результаты множественной регрессии можно привести в виде уравнения регрессии и коэффициента детерминации R^2 , который отражает степень адекватности регрессионной модели. Уравнения регрессии для маркеров ДД имеют вид:

$$E/A = 0,75 - 0,43 \text{ «Возраст»} - 0,30 \text{ «ИМТ»} - 0,27 \text{ «ОТ/ОБ»} - 0,13 \text{ «ИЛ-1}\beta\text{»}$$

$$DT = 1,44 + 0,32 \text{ «Возраст»} + 0,29 \text{ «ХС ЛПНП»} - 0,11 \text{ «ИЛ-1}\beta\text{»}$$

При этом коэффициент детерминации R^2 в первом случае равнялся 0,62, во втором - 0,66. Это указывает на хорошую адекватность регрессионной модели, то есть 62% и 66% изменений в зависимых переменных (Е/А и DT) обусловлены влиянием показателей, входящих в уравнение.

К сожалению, мы не получили регрессионную модель с достаточной степенью адекватности для больных 1-й группы и группы контроля.

Выводы. У больных СД 2 типа экспрессия провоспалительного ИЛ-1 β нарастает, начиная с ранних этапов заболевания, и, вероятно, является одним из патогенетических механизмов развития диабетических проявлений и осложнений. Полученные данные указывают на то, что ИЛ-1 β можно рассматривать в качестве медиатора повреждения миокарда и маркера его прогрессирования у больных СД 2 типа с ИМТ выше 28,47 кг/м², что расширяет диагностические и прогностические возможности при обследовании таких больных.

Список использованных литературных источников

1. Radermecker R.P. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrian B. et al. // Rev. Med. Liege. – 2008. – Vol. 63 (7-8). – P. 511-518.
2. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / Boudina S., Abel E.D. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–23.
3. Gutierrez D.A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia / Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H. // Curr. Diab. Rep. – 2009. – Vol. 9 (1). – P. – 26-32.
4. Gaede P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / Gaede P., Lung-Andersen H., Parving H.–H., Pedersen O. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 580-591.
5. Navarro-Gonzalez J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. —P. 433-442.
6. Копица Н.П. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и маркеров системного воспаления у больных с метаболическим синдромом после инфаркта

- миокарда / Копица Н.П., И.Р. Комир // Укр. терапевт. журнал. – 2009. - №2(6). - С.44-47.
7. Pedersen B.K. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise / Pedersen B.K., Fischer C.P. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2007. – Vol. 10. – P. 265–271.
 8. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. - Тернопіль: ТДМУ, "Укрмедкнига", 2009. - 620 с.
 9. Gregor M.F. Inflammatory mechanisms in obesity [Text] / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil // *Ann. Rev. Immun.* – 2011. – Vol. 29, P. 415 – 445.
 10. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women [Text] / G. Giugliano, G. Nicoletti, E. Grella, [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* — 2009. — V. 57. — P. 190–194.
 11. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart [Text] / M. Satoh, Y. Minami, Y. Takahashi, M. Nakamura // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2008. - Vol. 5, № 2. — P. 69—74.
 12. Dinarello C.A. Blocking interleukin-1 β in acute and chronic autoinflammatory diseases [Text] / C.A. Dinarello // *J. Int. Med.* – 2011. – Vol. 269, № 1. – P. 16 – 28.
 13. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers [Text] / L. Gullestad, T. Ueland, L.E. Vinge, [et al.] // *Card.* – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 23 – 35.
 14. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia [Text] / E. Fischer, M. Maramo, K. van Zee, [et al.] // *J.Clin.Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1551-1557.
 15. Мясников Г.В. Нейрогормоны и провоспалительные цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие артериальной гипертензии в зависимости от наличия инсулинорезистентности [Текст] / Г.В. Мясников // *Укр. Мед. Часопис.* – 2008. - № 1 (63) – I-II – С. 38- 42.
 16. Гіперреактивний тип імунної відповіді у хворих на стабільну стенокардію [Текст] / О.В. Волошина, О.М. Ломаковський, М.І. Лутай [та ін.] // *Укр. Кардіол. Журнал.* – 2009. - № 5. – С. 34-38.

17. Role of inflammatory cytokines and chemoattractants in the rat model of streptozotocin-induced diabetic heart failure [Text] / J. Drimal, V. Knezl, J. Navarova, [et al.] // *Endocr. Regul.* - 2008. — Vol. 42, № 4. — P. 129—135.
18. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders [Text] / S. Von Haehling, J.C. Schefold, M. Lainscak, [et al.] // *Heart Fail. Clin.* — 2009.- Vol. 5, N 4. — P. 549—560.
19. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β [Text] / N. Bracey, P.L. Beck, D. Muruve, [et al.] // *Experim. Physiol.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 462 – 472.
20. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вид. до II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. - Київ, Україна, 2008. – 134 с.
21. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/ SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography [Text] / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 229-67.
22. Журавльова Л.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова, А.В. Арсен'єв // *Український терапевтичний журнал.* – 2012. - № 3-4. - С. 52 – 57.