

ЗНАЧЕННЯ РІВНІВ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ДИСИНХРОНІЮ МІОКАРДА

I. М. Асоян

Харківська медична академія післядипломної освіти

Досліджено інтенсивність запальної відповіді у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності дисинхронії міокарда. Обстежено 83 пацієнти з хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу (NYHA), із них у 53 пацієнтів діагностовано цукровий діабет 2 типу, а в 30 не було виявлено порушень вуглеводного обміну. У 32 хворих із діабетом була ідентифікована дисинхронія міокарда. Наявність дисинхронії серця визначали за допомогою ехокардіографії, з використанням M-Mode-режиму, імпульсно-хвильової доплерографії, спектральної тканинної доплерографії. У результаті визначення в сироватці крові методом імуноферментного аналізу концентрацій маркерів запалення було виявлено, що в разі приєднання цукрового діабету 2 типу та дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність спостерігається достовірне ($p < 0,05$) підвищення значень концентрацій прозапальних маркерів (С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін-6), а збільшення рівня інтерлейкіну-1 β не було достовірним ($p > 0,05$).

Перспективність цієї роботи полягає в дослідженні шляхів патогенетичного розвитку, прогресування та тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, маркери запалення, дисинхронія міокарда.

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ДИСИНХРОНИЕЙ МИОКАРДА

И. Н. Асоян

Исследована интенсивность воспалительного ответа у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия дисинхронии миокарда. Обследовано 83 пациента с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), из них у 53 больных диагностирован сахарный диабет 2 типа, а у 30 не было обнаружено нарушений углеводного обмена. У 32 пациентов с диабетом была идентифицирована дисинхрония миокарда. Наличие дисинхронии сердца определяли с помощью эхокардиографии, с использованием M-Mode-режима, импульсной волновой доплерографии, спектральной тканевой доплерографии. В результате определения в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа концентраций маркеров воспаления было обнаружено, что при присоединении сахарного диабета 2 типа и дисинхронии миокарда у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью наблюдается достоверный ($p < 0,05$) рост значений концентраций провоспалительных маркеров (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6), а увеличение уровня интерлейкина-1 β не было достоверным ($p > 0,05$).

Перспективность данной работы заключается в исследовании путей патогенетического развития, прогрессирования и тяжелого течения хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, маркеры воспаления, дисинхрония миокарда.

VALUE OF MARKERS LEVELS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND MYOCARDIAL DYSSYNCHRONY

I. M. Asoyan

Investigated the intensity of the inflammatory response in patients with coronary heart disease combined with chronic heart failure and diabetes type 2, depending on availability myocardial dyssynchrony. The study involved 83 patients with chronic heart failure II–III functional class (NYHA), of which 53 patients were available type 2 diabetes and 30 patients did not reveal violations of carbohydrate metabolism. Also in the 32 patients with diabetes was identified myocardial dyssynchrony. Availability myocardial dyssynchrony determined by echocardiography, using M-Mode, pulsed Doppler wave, a spectral tissue Doppler. As a result of determination in serum by enzyme immunoassay concentrations of inflammatory markers was found that the accession of type 2 diabetes and myocardial dyssynchrony in patients with coronary heart disease and chronic heart failure observed a significant ($p < 0.05$) increase in values of the concentrations of inflammatory markers (CRP, TNF- α and IL-6) and increased levels of IL-1 β was not significant ($p > 0.05$).

The promise of this work is to study the pathogenetic pathways of progression and severe course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes.

Keywords: coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, chronic heart failure, inflammatory markers, myocardial dyssynchrony.

Коморбідність синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу визначають у 33 % випадків, до того ж частота ХСН у хворих на ЦД у 2–3 рази

перевищує таку в осіб без ЦД 2 типу. Поєднання цих двох патологій істотно обтяжує перебіг кожної з них. Так, у пацієнтів із ЦД 2 типу серцево-судинна патологія як причина смертності є лідером практично в усіх країнах світу, становлячи понад 60 % [1].

Незважаючи на всю переконливість сучасної нейрогуморальної теорії, згідно з якою основною причиною розвитку синдрому ХСН є гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпато-адреналової систем (САС), останнім часом з'являється все більше клінічних фактів, які неможливо пояснити лише підвищеною активністю нейрогормонів [3].

Одним із реальних пояснень цих процесів є те, що разом із нейрогормонами головну роль у патогенезі ХСН відіграє запалення, яке не лише сприяє посиленню атеросклеротичного ураження [4] (за рахунок росту та дестабілізації бляшки, гіперкоагуляції крові), а й призводить до формування дисфункції ендотелію та викликає гіпертрофію й апоптоз кардіоміоцитів [5]. Нещодавні дослідження довели, що порушення регуляції симпатичної нервової системи у хворих на ЦД 2 типу, пов'язане з підвищеними рівнями запальних маркерів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та С-реактивний білок (СРБ), демонструючи зв'язок між вегетативною нестійкістю, запаленням та серцево-судинними захворюваннями [6].

У патогенезі серцевої недостатності важливе місце належить дисинхронії серця (ДС), яка спричиняє регіональні та глобальні порушення молекулярної сигналізації (викликає регіональну різницю в експресії білка), що призводить до порушення виникнення та проведення збудження, підвищує аритмогенну сприйнятливність, знижує виживання міокарда та сприяє подальшому прогресуванню ХСН [2].

Визначення рівня активації запальних механізмів у пацієнтів із дисинхронією міокарда — достатньо актуальне питання, розв'язання якого може відкрити нові напрямки в розумінні механізмів розвитку дисинхронії і в розробці нових підходів до лікування ХСН у хворих на ЦД 2 типу.

Мета роботи — визначення інтенсивності запальної відповіді у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) поєднану з ХСН та ЦД 2 типу залежно від наявності дисинхронії міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах дослідження було обстежено 83 пацієнти з ІХС і ХСН II–III функціонального класу відповідно до класифікації NYHA, до того ж у 53 хворих ІХС була асоційована з ЦД 2 типу. Із загальної кількості хворих чоловіків було 42 (50,60 %), жінок — 41 (49,40 %). Вік хворих коливався в межах від 55 до 72 років та в середньому дорівнював $65,76 \pm 6,34$ року. ХСН II функціонального класу визначено у 48 пацієнтів (57,83 %), III функціонального класу — у 35 (42,17 %). У 100 % хворих діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ), середні показники артеріального тиску (АТ) становили: систолічний (САТ) — $151,52 \pm 24,03$ мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) — $89,01 \pm 14,29$ мм рт. ст. У всіх 83 хворих (100 %) в анамнезі був перенесений більше ніж 6 міс. тому інфаркт міокарда.

Усіх 83 пацієнтів із ХСН, залежно від наявності ЦД 2 типу, розподілили на дві групи: I група (основна) — поєднана патологія — ІХС із ХСН та ЦД 2 типу ($n = 53$), II група (порівняння) хворі на ІХС, асоційовану з ХСН ($n = 30$). Також основну групу було розподілено на дві підгрупи, залежно від наявності ДС: пацієнти з дисинхронією міокарда ($n = 32$) та хворі без дисинхронії ($n = 21$).

Усім хворим було призначене патогенетичне лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги.

Критеріями включення в дослідження вважали наявність у пацієнтів: 1) ІХС (перенесеного більш ніж 6 міс. тому інфаркту міокарда); 2) ХСН II–III функціонального класу (New York Heart Association, NYHA); 3) ЦД 2 типу; 4) наявність інформованої згоди пацієнтів брати участь у дослідженні.

Критеріями вилучення з дослідження вважали наявність у пацієнтів: гострих запальних, інфекційних, онкологічних, імунокомплексних захворювань; хронічних захворювань у стадії загострення; діабетичної виразки та гангрен

нижніх кінцівок; гострого інфаркту міокарда та перенесених оперативних втручань за останні 6 міс.

Визначення в сироватці крові концентрацій маркерів запалення (ІЛ-1 β , ІЛ-6, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), СРБ) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою комерційних наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія), в діапазоні концентрацій: для ІЛ-1 β — 5–250 пг/мл, ФНП- α — 0–250 пг/мл, ІЛ-6 — 5,6–300 пг/мл, СРБ — 0–10 мг/л. Кров для аналізів брали вранці (з 8 до 10 год).

Наявність дисинхронії серця визначали за допомогою ехокардіографії, з використанням М-Mode-режиму, імпульсно-хвильової доплерографії, спектральної тканинної доплерографії, виконаних на апараті Medison SonoViewX6 (Samsung, S. Korea).

Статистична обробка виконана за допомогою програми Statistika 6.0 (StatSoftInc, США) та MicrosoftExcel з обчисленням середньої величини (M), середньоквадратичного відхилення, середньої похибки середньої величини (m). Розбіжності між порівнюваними показниками вважають достовірними, якщо значення вірогідності перевищуватиме або дорівнюватиме 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення вмісту індикаторів запального процесу в периферичній венозній крові у хворих на ІХС та ХСН було виявлено, що в разі приєднання ЦД 2 типу спостерігається істотне підвищення рівнів концентрації прозапальних цитокінів (ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та СРБ (табл. 1).

Так, оцінка індивідуальних значень СРБ у хворих основної групи засвідчила, що мінімальне значення в групі становило 1,14 мг/л, а максимальне — 9,30 мг/л, а у хворих із групи порівняння значення СРБ коливалися від 1,15 до 8,59 мг/л, за середніх значень $4,58 \pm 2,01$ мг/л та $3,75 \pm 1,76$ мг/л, відповідно. Середній рівень концентрації СРБ у пацієнтів із ІХС, ХСН та ЦД 2 типу був достовірно ($p < 0,05$) вищий, ніж у групі хворих без ЦД на 22,13 %.

У групі хворих на ІХС, ХСН та ЦД 2 типу значення ФНО- α коливалися від 17,40 до 243,60 пг/мл, а в пацієнтів із ІХС та ХСН — від 13,60 до 208,30 пг/мл,

Таблиця 1

Концентрація маркерів запалення у хворих на ІХС та ХСН (M \pm m)

Показники	Хворі на ІХС, ХСН із ЦД 2 (n = 53)	Хворі на ІХС, ХСН без ЦД 2 (n = 30)
СРБ, мг/л	$4,58 \pm 2,01$ ($p < 0,05$)	$3,75 \pm 1,76$
ФНО- α , пг/мл	$134,37 \pm 51,79$ ($p < 0,05$)	$93,81 \pm 52,47$
ІЛ-1 β , пг/мл	$125,61 \pm 57,12$ ($p > 0,05$)	$104,29 \pm 45,16$
ІЛ-6, пг/мл	$137,38 \pm 60,51$ ($p < 0,05$)	$88,23 \pm 47,37$

Примітка: p — рівень достовірності щодо пацієнтів із ІХС, ХСН, без ЦД 2 типу.

що вплинуло на цифри середніх концентрацій — $134,37 \pm 51,79$ пг/мл та $93,81 \pm 52,47$ пг/мл у цих групах, це свідчить про достовірне ($p < 0,05$) збільшення концентрації ФНО- α на 43,24 % в основній групі.

В основній групі хворих відмічалось істотне підвищення середнього значення ІЛ-1 β ($125,61 \pm 57,12$ пг/мл) на 20,44 % ($p > 0,05$) щодо групи порівняння ($104,29 \pm 45,16$ пг/мл). Водночас індивідуальні показники в групах коливалися в межах: від 26,10 до 238,40 пг/мл (І група), від 13,60 до 217,20 пг/мл (ІІ група).

Середній рівень концентрації ІЛ-6 у І групі хворих ($137,38 \pm 60,51$ пг/мл) був достовірно ($p < 0,05$) вищий на 55,71 %, ніж у ІІ групі пацієнтів ($88,23 \pm 47,37$ пг/мл), а індивідуальні коливання значень ІЛ-6 у групах були від 14,60 до 278,2 пг/мл та від 17,90 до 192,40 пг/мл, відповідно.

Під час дослідження концентрацій запальних маркерів у хворих на ІХС, ХСН та ЦД 2 типу залежно від наявності ДС виявлено значне підвищення рівнів цитокінів та СРБ у разі приєднання ДС (табл. 2).

Порівнюючи групи хворих на ІХС із ХСН та ЦД 2 типу з ДС із групою пацієнтів із ІХС, ХСН, ЦД 2 типу без дисинхронії, у групі хворих із дисинхронією визначали достовірне ($p_1 < 0,05$) збільшення СРБ на 80,13 %, ФНО- α — на 54,89 % та ІЛ-6 — на 61,95 %, а збільшення ІЛ-1 β на 26,63 % хоча й було значним, але не достовірним ($p_1 > 0,05$).

Високі рівні СРБ та прозапальних цитокінів (ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) у хворих на ХСН

Таблиця 2
Рівні цитокінів та СРБ у хворих на ІХС,
поєднану з ХСН та ЦД 2 типу (n = 53)

Показники	Хворі з ДС (n = 32)	Хворі без ДС (n = 21)
СРБ, мг/л	5,62 ± 2,08 (p ₁ < 0,05)	3,12 ± 1,05
ФНО-α, пг/мл	153,36 ± 58,92 (p ₁ < 0,05)	99,01 ± 54,22
ІЛ-1β, пг/мл	137,68 ± 59,13 (p ₁ > 0,05)	108,73 ± 50,82
ІЛ-6, пг/мл	159,18 ± 61,74 (p ₁ < 0,05)	98,29 ± 49,55

Примітка: p₁ — рівень достовірності щодо хворих із ІХС, ХСН, ЦД 2 типу без ДС.

свідчать про значну активність запальних процесів як реакцію на пошкодження, викликане ішемією (унаслідок ІХС та АГ).

Приєднання ЦД 2 типу до ХСН викликає тяжчі порушення та посилення запальних реакцій в організмі хворих унаслідок індукції дисфункції ендотелію, стрімкого розвитку атеросклерозу, посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів та прогресування м'язової дистрофії в разі діабету. А порушення синхронного скорочення камер та сегментів міокарда (ДС), у свою чергу, сприяє подальшому

прогресуванню ішемічних пошкоджень, через зниження помпової функції серця, розвиток та прогресування застійних явищ та, як наслідок, посилення запальних процесів у міокарді та в організмі загалом.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІХС, поєднану з ХСН II–III функціонального класу та ЦД 2 типу, порівняно з групою пацієнтів із ІХС, ХСН без діабету, виявлено достовірне (p < 0,05) збільшення таких показників: СРБ на 22,13 %, ФНО-α — на 43,24 % та ІЛ-6 — на 55,71 %. Підвищення рівня концентрації ІЛ-1β на 20,44 % хоча й було значним, але не достовірним (p > 0,05).

2. Приєднання дисинхронії міокарда у хворих на ІХС із ХСН II–III функціонального класу та ЦД 2 типу викликає достовірне (p₁ < 0,05) підвищення концентрації СРБ — на 80,13 %, ФНО-α — на 54,89 %, ІЛ-6 — на 61,95 % та недостовірне (p₁ > 0,05) збільшення вмісту в крові ІЛ-1β (на 26,63 %).

Перспективність цієї роботи полягає в дослідженні шляхів патогенетичного розвитку, прогресування та тяжкого перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Робота триває.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бейтуганов А. А. Встречаемость СД 2 типа у больных ХСН / А. А. Бейтуганов, А. К. Рылова // Сердечная недостаточность. — 2005. — № 6 (3). — С. 114–116.
2. Cheng A. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony / A. Cheng, R. H. Helm, T. P. Abraham // Europace. — 2009. — Vol. 5. — P. 10–14.
3. Gullestad L. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure / L. Gullestad, P. Aukrust, T. Ueland // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2009. — Vol. 34. — P. 2061–2067.
4. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
5. Prabhu S. D. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure : effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling / S. D. Prabhu, B. Chandrasekar, D. R. Murray // Circulation. — 2010. — Vol. 101. — P. 2103–2109.
6. Zeigler D. Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder / D. Zeigler // Curr. Mol. Med. — 2005. — Vol. 5. — P. 309–322.