

Взаємозв'язок резистину та прозапальних інтерлейкінів у хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та кардіоміопатію при розладах травлення

Л.В. Журавльова
Н.В. Сокольнікова

Харківський національний медичний університет

Резюме. Обстежено 64 хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу з підвищеною вагою, 16 хворих на кардіоміопатію при розладах травлення і 20 практично здорових осіб із метою визначення стану і взаємозв'язків резистину, інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6. У хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу порівняно з хворими на кардіоміопатію при розладах харчування є більш вираженими структурно-функціональні зміни міокарда, які розвиваються не тільки за рахунок активації медіаторів запалення, а й за рахунок таких чинників, як інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, надмірне накопичення інтраабдомінального жиру та, відтак, підвищеної експресії адипокіну з прозапальною активністю – резистину. Високодостовірні кореляційні зв'язки між резистином, інтерлейкіном-1 β , інтерлейкіном-6 у групі хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла можуть свідчити про взаємну потенціувальну роль цих чинників у розвитку структурно-функціональних змін міокарда у вищезазначеного контингенту хворих.

Ключевые слова: метаболічна кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, резистин, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6.

Захворювання міокарда некоронарогенної природи, різні за походженням та характером, зустрічаються досить часто і майже в усіх вікових категоріях.

Питання уніфікації та впорядкування номенклатури некоронарогенних хвороб міокар-

да було розглянуто Робочою групою експертів ВООЗ разом із 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 [1]. Первинна КМП – це патологія міокарда, яка розвивається незалежно від кардіальних чинників і проявляється по-

* адреса для листування (Correspondence): 61022, м. Харків, пр-т Леніна, 4.
e-mail: zdovado@ukr.net

рушенням як структури, так і функції міокарда. На IX Національному конгресі кардіологів України серед інших некоронарогенних захворювань міокарда було виділено ендокринну КМП (КМП метаболічного генезу) та КМП при розладах харчування, які, на наш погляд, становлять неабиякий інтерес як для науковця, так і для практичного лікаря сучасного закладу охорони здоров'я [2].

Серед метаболічних КМП (МКМП) спеціалісти «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» виділяють діабетичну КМП, яка виникає незалежно від ураження коронарних судин за рахунок мікро-, макроангіопатії, метаболічного пошкодження кардіоміоцитів і вегетативної нейропатії, що характерні для цукрового діабету (ЦД). МКМП на тлі ЦД призводить до порушення функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції (ДД) і розвитку серцевої недостатності (СН) [3-5]. При тривалому перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту, що пов'язані з порушенням всмоктування і перетравлення їжі, виникає ураження міокарда, яке супроводжується зниженням маси серцевого м'яза, дегенеративними змінами в міокарді та поступово призводить до розвитку СН [4]. У важких випадках за рахунок білково-енергетичної недостатності може розвиватися атрофія та інтерстиційний набряк міокарда [6].

Значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2 типу, який у наш час набув надзвичайного поширення, відіграє надмірна вага тіла [5,6]. 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, чинника некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інших [5]. Наразі вважається, що один із найважливіших ефектів адипокінів зумовлений їх патогенетичною роллю в реалізації системного запалення, що сприяє розвитку ССЗ, ІР та ЦД 2 типу, а також патології шлунково-кишкового тракту та бронхообструктивних хвороб [8]. Деякі вчені припускають вплив дисфункції адипокінів на розвиток МКМП на тлі ЦД 2 типу [9]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендоте-

лію дає можливість розглядати його в якості маркера, а можливо, й етіологічного чинника розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною вагою [10]. З урахуванням можливих прозапальних ефектів резистину висувуються припущення щодо його патогенетичної ролі в розвитку не тільки ІР, а й мозкового інсульту, патології травної системи тощо [11]. Однак на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину в міокарді, а тим більше їх вплив на розвиток МКМП на тлі ЦД 2 типу, до кінця не вивчено, і ця проблема залишається темою наукових дискусій.

Регуляцію основних функцій організму в нормі і за патологічних станів 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, відносять інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та ІЛ-6 [12]. Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 пригнічує скорочувальну здатність міокарда *in vitro* в моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, індукує апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при СН. ІЛ-1 здатний швидко пригнічувати потенціал-залежний кальцієвий канал у кардіоміоцитах шлуночка щурів і скорочувальну функцію міокарда [13]. ІЛ-6 – це прозапальний цитокін, який виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо. ІЛ-6, ймовірно, відіграє певну роль у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень [14,15]. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє розвиток ІР печінки [16]. Ці дані свідчать, що вісцеральна жирова тканина є важливим джерелом ІЛ-6, а також вказують 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 із розладами травлення з різним фенотипом досі є недостатньо вивченим.

Тому метою нашого дослідження було визначити вміст резистину й інтерлейкінів ІЛ-1 та ІЛ-6 у хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла та у хворих на КМП із розладами травлення, а також дослідити взаємовплив резистину, ІЛ-1 та ІЛ-6 у хворих на КМП різного генезу та їх роль у розвитку ДД як характерного для цього контингенту хворих розладу.

Матеріали та методи

Було обстежено 64 хворих на МКМП на тлі субкомпенсованого ЦД 2 типу з давністю діабету до 9 років та індексом маси тіла вище 28,47 кг/м² середньої важкості без тяжких діабетичних ускладнень, які склали 1-шу групу; і 16 хворих на МКМП при синдромі мальабсорбції на тлі хронічного біліарного панкреатиту з нормальною вагою, які склали 2-гу групу. До контрольної групи було включено 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

Відповідно до мети нашої роботи, в обстежуваних хворих, крім загальноклінічних обстежень, визначали в крові рівні резистину імуноферментним сандвіч-методом за допомогою набору реактивів «BioVendor», ІЛ-1 та ІЛ-6 – імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів «Вектор-Бест».

Крім того, відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства, в усіх обстежуваних ехокардіографічним методом 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 ізовольюмічного розслаблення міокарда IVRT, час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DT.

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

Результати

При порівнянні рівня резистину в досліджуваних групах було виявлено, що середній рівень цього адипокіну в 1-й (13,19±0,18 нг/мл) і 2-й (11,38±0,37 нг/мл) групах достовірно відрізнявся від такого в контрольній групі (10,06±0,35 нг/мл), а також поміж собою.

В обстежуваних хворих 1-ї групи рівень ІЛ-1 становив 14,76±0,28 пг/мл, 2-ї групи – 12,48±0,41 пг/мл а рівень ІЛ-6 відповідно – 13,28±0,27 пг/мл і 11,53±0,49 пг/мл. Порівняння середніх ІЛ-1 й ІЛ-6 у досліджуваних групах вказує на достовірність відмінностей у цих групах (табл. 1).

Для оцінки кореляційних зв'язків між вмістом резистину та інтерлейкінів ІЛ-1 й ІЛ-6 ви-

Таблиця 1. Вміст інтерлейкінів ІЛ-1β і ІЛ-6 у крові в обстежуваних групах хворих

Досліджувані показники	Група контролю (n=20)	Група 1 (n=64)	Група 2 (n=16)
ІЛ-1β, пг/мл	8,12±0,24	14,76±0,28*	12,48±0,41***
ІЛ-6, пг/мл	8,83±0,22	13,28±0,27*	11,53±0,49***

Примітка: * - різниця порівняно з групою контролю вірогідна (p<0,05); ** - різниця порівняно з 1-ю групою вірогідна (p<0,05).

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між рівнями резистину та інтерлейкінів у крові хворих 1-ї групи

Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p
Резистин – ІЛ-1β	64	0,45	0,00019
Резистин – ІЛ-6	64	0,43	0,00039

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між рівнями резистину та інтерлейкінів у крові хворих 2-ї групи

Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p
Резистин – ІЛ-1β	16	0,24	0,038
Резистин – ІЛ-6	16	0,21	0,044

користували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Виявлений високодостовірний кореляційний зв'язок між розглянутими показниками представлено в табл. 2 і 3.

Як видно з таблиць 2 і 3, коефіцієнти кореляції в 1-й групі були вищими, ніж у 2-й групі. Виявлені взаємозв'язки між резистином, як можливим фактором запалення, і прозапальними інтерлейкінами у хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу, які мали надмірну вагу, є більш вираженими, ніж у хворих на МКМП на тлі розладів харчування. Але треба зауважити, що виявлені в 2-й групі зв'язки між резистином і маркерами запалення, хоч і були слабкими, однак залишалися достовірними.

Порівнюючи дані ехокардіографічних показників діастолічної функції Е/А, IVRT, DT у групах досліджених хворих, ми виявили, що середні значення цих показників достовірно відрізнялись у групах між собою: відношення Е/А в групі контролю дорівнювало 1,4±0,075, у 1-й групі – 0,82±0,022, у 2-й – 0,96±0,03; значення IVRT у групі контролю становило 79,75±1,73 мс, у 1-й групі – 106,44±0,94 мс, у 2-й групі – 93,61±1,25 мс. Рівень DT становив у середньому в групі контролю 182,2±3,68

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між ДД і рівнями резистину та інтерлейкінів у хворих 1-ї групи

Показники діастолічної функції	Резистин, нг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Е/А	-0,24*	-0,27*	-0,24*
IVRT, мс	0,20	0,14	0,29
DT, мс	0,26*	0,27*	0,02

Примітка: * - кореляція достовірна ($p < 0,05$).

мс, у 1-й групі – 239,75 \pm 2,25 мс, у 2-й групі – 203,62 \pm 2,71 мс.

Дослідження кореляційних зв'язків у хворих 1-ї групи між значеннями Е/А, IVRT, DT та резистином, ІЛ-1 та ІЛ-6 показало наявність достовірних залежностей між Е/А, DT і зазначеними показниками (табл. 4).

У 2-й групі хворих не було виявлено високодостовірних кореляційних зв'язків між показниками функції діастолі та резистином, ІЛ-1 та ІЛ-6, проте простежувалися взаємозв'язки між відношенням Е/А та резистином (коефіцієнт кореляції становив -0,18, $p < 0,05$), Е/А та ІЛ-1 (коефіцієнт кореляції дорівнював -0,20, $p < 0,05$).

Очевидно, що виявлені зміни міокарда в обстежених хворих розвиваються за рахунок прозапальної дії ІЛ-1 й ІЛ-6 та, ймовірно, прозапальних властивостей резистину. У хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу, що мають підвищену вагу, порівняно з хворими на КМП при розладах харчування є більш вираженою ДД міокарда, тому що вона розвивається не тільки за рахунок активації запальних процесів, а й за рахунок таких чинників, як ІР, глюкозотоксичність, надмірне накопичення інтраабдомінального жиру та, відтак, підвищеної експресії прозапального адипокіну резистину. Високодостовірні кореляційні зв'язки між резистином, ІЛ-1, ІЛ-6 у групі хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу з надмірною масою тіла можуть свідчити про взаємну потенціуювальну роль цих чинників у розвитку структурно-функціональних змін міокарда у вищезазначеного контингенту хворих.

Ми вважаємо, що з метою встановлення інших, не менш вагомих, чинників ризику розвитку МКМП у хворих на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла необхідно продовжувати подальші дослідження в цій галузі.

Література

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, 93, N 5, 841-842.
2. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2008). <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, 54, N 16, 1524-1532.
4. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. К.: Морион, 2008. 1404 с.
5. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії // *Журн. АМН України*. 2010, 16, №2, 225-244.
6. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта // *РМЖ «Онкология»*. 2011, № 1, Додаток, 24-28.
7. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клин. медицина*. 2005, № 1, 4-9.
8. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis // *Gastroenterology*. 2009, 137, N 2, 712-723.
9. Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review // *BMC Public Health*. 2008, 8, 200.
10. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2009, 10, N 1, 96-107.
11. Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? // *Regulatory Peptides*. 2010, 164, 13813-13815.
12. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В.. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты // *X. – 2007. – С.4-90*.
13. Гирин В.В. Участь цитокинового механизма у формировании сахарного диабета 1 типа // *Клин. медицина*. 2009, № 1, 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, 102, 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, 56, 1010–1013.
16. Sabio G., Das M., Mora A. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // *Science*. 2008, 322, 1539–1543.

Взаимосвязь резистина и провоспалительных интерлейкинов у больных с метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа и кардиомиопатией при расстройствах пищеварения

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Обследованы 64 больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа с повышенной массой тела, 16 больных кардиомиопатией при расстройствах пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью определения активности и взаимного влияния резистина, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. У больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа по сравнению с больными кардиомиопатией при расстройствах пищеварения были более выражены структурно-функциональные изменения миокарда, которые развиваются 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. Высокодостоверные корреляционные связи между резистином, интерлейкином-1 β , интерлейкином-6 в группе больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа с избыточной массой тела могут свидетельствовать о взаимопотенцирующем действии этих факторов на развитие струк-

турно-функциональных изменений миокарда у вышеупомянутого контингента больных.

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

Interaction of resistin and proinflammatory interleukins in patients with metabolic cardiomyopathy against the background type 2 diabetes and cardiomyopathy with dyspepsia

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Kharkiv National Medical University

Summary. 64 overweight patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes, 16 patients with cardiomyopathy and dyspepsia and 20 healthy persons were studied in order to determine the activity and interaction of resistin, interleukin-1 β and interleukin-6. The structural and functional changes in the myocardium were more pronounced in patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes comparably to patients with cardiomyopathy and dyspepsia. 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 resistin proinflammatory activity. Highly reliable correlation between resistin, interleukin-1 β and interleukin-6 may indicate the interdependent role of these factors in the development of structural and functional changes in the myocardium in the above group of patients.

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

(Надійшла 28.11.2012)