

**ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СОХРАНЕННОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И СИСТОЛИЧЕСКОЙ
ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

С.А. Серик

*ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН
Украины» (Харьков)*

Введение

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется системным воспалительным ответом, который способствует развитию многих кардиальных и экстракардиальных патогенетических последствий СН. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, их рецепторов, хемокинов выявлены при СН как с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), так и с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. В целом ряде исследований установлена тесная связь повышения уровней воспалительных медиаторов с тяжестью СН, показано их прогностическое значение [5, 9]. Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины вовлечены в большинство механизмов прогрессирования СН, включая ремоделирование ЛЖ, микардиальный фиброз и изменения периферического сосудистого русла, увеличивающие нагрузку на желудочки [11]. Активность провоспалительных цитокинов при СН модулируется противовоспалительными цитокинами (в первую очередь интерлейкином (ИЛ)-10), которые способны контролировать провоспалительную активность и ингибировать иммунный ответ, подавляя продукцию провоспалительных медиаторов и ослабляя их негативные эффекты [2, 15].

К развитию СН приводят различные заболевания (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертензия и т.д.). Поэтому, один из ключевых вопросов проблемы иммуновоспаления при СН состоит в том, является ли иммуновоспалительная активация при СН независимой от ее этиологии или существуют специфические для каждого заболевания механизмы [6].

Целью настоящей работы явилось сравнение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2 типа и без него при СН с сохраненной фракцией выброса и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 73 больных ИБС с СН II-IV функциональных классов (ФК): 35 пациента с сахарным диабетом 2 типа и 38 – без диабета (таблица 1). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. В зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ пациенты были разделены на подгруппы с сохраненной фракцией ЛЖ (фракция выброса > 45%) и с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ≤ 45%). Среди больных без диабета сохраненная фракция выброса установлена у 19 человек, систолическая дисфункция – у 19. В группе больных диабетом фракция выброса > 45% выявлена у 20 пациентов, фракция выброса ≤ 45% – у 15. Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц в возрасте (47,27±1,92) лет.

ФНО-α и ИЛ-10 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для исследования сывороточных концентраций ИЛ-8 использовали иммуноферментные наборы ООО «Укрмедсервис» (Украина). Статистический анализ проводился с использованием программы статистической обработки данных STATISTICA (StatSoft Inc, США).

Полученные результаты и их обсуждение

Группы пациентов с диабетом и без него не отличались по возрасту, полу. Индекс массы тела и окружность талии у больных с сахарным диабетом был несколько больше, чем у больных без диабета, но достоверно. Практически у всех больных была гипертоническая болезнь. Одинаковая часть пациентов без диабета и с диабетом перенесла в прошлом инфаркт миокарда. Сопоставимую долю в сравниваемых группах составили больные с постоянной формой фибрилляции предсердий. По гемодинамическим показателям, функциональному классу СН значимых различий не установлено (таблица 1).

У больных без диабета с сохраненной фракцией выброса ЛЖ уровень ФНО-α оказался значимо больше, чем в контроле (p<0,05), а при систолической дисфункции ЛЖ – достоверно выше, чем у больных с сохраненной фракцией выброса (p<0,05) (таблица 2). Изменения ИЛ-8 были аналогичны: при сохраненной фракции выброса его уровни были выше, чем в контрольной группе (p<0,05), а при сис-

толической дисфункции больше, чем при сохраненной фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$). Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 также достоверно возрастал у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), а при систолической дисфункции отмечался дальнейшее достоверное повышение относительно пациентов с сохраненной фракцией выброса ($p < 0,01$).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Без сахарного диабета, n=38	Сахарный диабет, n=35	P
Пол (мужчины/женщины), n (%)	29 (76,32 %)/ 9 (23,68 %)	25 (73,53 %)/ 9 (26,47 %)	>0,05
Возраст, годы (M±m)	60,75±1,53	58,97±1,43	>0,05
Гипертоническая болезнь	36 (94,73 %)	33 (97,05 %)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (52,63 %)	18 (51,42 %)	>0,05
Постоянная форма фибрилляции предсердий	8 (21,05 %)	6 (17,65 %)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	29,80±0,83	30,75±1,68	>0,05
Окружность талии, см (M±m)	94,74±2,95	97,57±4,30	>0,05
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±m)	148,19±4,20	148,73±3,89	>0,05
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±m)	86,87±3,63	87,77±1,82	>0,05
ЧСС, ударов в минуту (M±m)	77,42±2,75	79,07±2,11	>0,05
ФК СН (M±m)	2,64±0,14	2,73±0,10	>0,05

Таблица 2

ФНО-α, ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных ИБС без диабета при СН с сохраненной фракцией выброса и с систолической дисфункцией ЛЖ

№	Группы обследованных	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
1	Контроль (n=15)	17,92±3,01	5,13±2,12	1,46±0,31
2	ФВ>45 % (n=19)	26,72±2,73	12,14±1,98	2,65±0,45
3	ФВ≤45 % (n=19)	35,23±3,13	18,34±2,34	5,54±0,83
	P ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₁₋₃	<0,01	<0,01	<0,01
	P ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,01

Примечание: p – достоверность отличий с указанием сравниваемых групп.

У больных с диабетом уровень ФНО-α при сохраненной фракции выброса ЛЖ, как и у больных без диабета, был достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), а при систолической дисфункции – больше, чем при сохраненной фракции выброса ($p < 0,01$) (таблица 3). СН с сохраненной фракцией выброса у пациентов с диабетом также характеризовалась достоверным повышением уровней ИЛ-8 и ИЛ-10 ($p < 0,05$). Но у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, в отличие от пациентов без диабета, увеличение концентраций этих цитокинов по сравнению с больными с сохраненной фракцией выброса ЛЖ было незначимым ($p > 0,05$).

При сравнении уровней цитокинов у пациентов с диабетом и без него при СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ оказалось, что у больных диабетом уровень ФНО-α был достоверно выше, чем у больных без диабета ($p < 0,05$), а уровни ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не отличались ($p > 0,05$). При систолической дисфункции ЛЖ у больных диабетом уровень ФНО-α был также больше, чем у больных без диабета ($p < 0,01$) при отсутствии различий в сывороточной активности ИЛ-8. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов с диабетом был ниже чем, у больных без диабета, но при сохраненной фракции выброса ЛЖ разница в концентрациях ИЛ-10 была незначительной ($p > 0,05$), а при систолической дисфункции ЛЖ различия соответствовали критериям статистической значимости ($p < 0,05$).

Таблица 3

ФНО-α, ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа при СН с сохраненной фракцией выброса и с систолической дисфункцией ЛЖ

№	Группы обследованных	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
1	Контроль (n=15)	17,92±3,01	5,13±2,12	1,46±0,31
2	ФВ>45 % (n=20)	33,14±3,12	14,22±2,56	2,45±0,39
3	ФВ≤45 % (n=15)	56,63±3,43	18,09±2,43	3,25±0,58
	P ₁₋₂	<0,01	<0,05	<0,05
	P ₁₋₃	<0,001	<0,05	<0,05
	P ₂₋₃	<0,01	>0,05	>0,05

Примечание: p – достоверность отличий с указанием сравниваемых групп.

Таким образом, у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа, как и у больных без диабета, при СН с сохраненной фракцией выброса

ЛЖ отмечается достоверное повышение провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-8, противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а формирование систолической дисфункции ЛЖ, в отличие от больных без диабета, ассоциируется с дальнейшим возрастанием только ФНО- α . При этом у больных диабетом уровни ФНО- α были больше, чем у больных без диабета, и при сохраненной фракции выброса, и при систолической дисфункции, а уровни ИЛ-10 - меньше, но значимо только при систолической дисфункции ЛЖ.

Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-8 рассматриваются в качестве важных факторов патогенеза не только СН, но и сахарного диабета 2 типа [3, 10]. Повышенные уровни этих цитокинов выявлены у больных диабетом и без сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4]. Полученные нами данные свидетельствуют, о том, что в развитии СН более значимую роль играет ассоциированная с диабетом активация ФНО- α . Среди противовоспалительных цитокинов при СН главное внимание привлекает ИЛ-10, который может угнетать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты [2]. Считается, что активация провоспалительных медиаторов при СН не сопровождается соответствующим увеличением активности противовоспалительных цитокинов, что результирует общим воспалительным эффектом сети цитокинов [8]. С учетом этого, выявленная нами у больных диабетом меньшая активность ИЛ-10 может обуславливать значительное повышение ФНО- α при диабете, особенно при систолической дисфункции ЛЖ, вследствие более выраженного относительного дефицита и уменьшения сдерживающего влияния ИЛ-10.

В целом, результаты проведенного сравнения активности про- и противовоспалительных цитокинов при СН у больных с диабетом и без него можно рассматривать как косвенное свидетельство того, что воспалительная активация при СН у больных сахарным диабетом 2 типа имеет специфические особенности развития и патогенетической значимости. Такая оценка полученных нами данных согласуется с консенсусом экспертной группы Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов по проблеме воспаления при СН. В соответствии с резюме экспертной группы идея об общем воспалительном механизме, который характеризует все различные формы СН, представляется нереалистической и в патогенез диабетической, ишемической, гипертензивной СН, вероятно, вовлечены разные воспалительные процессы [7]. При диабете СН и с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, и с его систолической дис-

функцией характеризуется худшим прогнозом, повышением смертности и риска госпитализаций [12,13,14]. Можно предполагать, что выявленные нами отличия активации про- и противовоспалительных цитокинов у больных с СН при диабете являются одними из факторов, которые обуславливают тяжелое течение и большую частоту неблагоприятных исходов СН при сахарном диабете 2 типа.

Выводы

1. У больных ИБС без сахарного диабета при СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ отмечается достоверное повышение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а систолическая дисфункция характеризуется еще большей активацией этих медиаторов.

2. У больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа при СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ также, как и у больных без диабета, повышаются уровни ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-10, но при систолической дисфункции ЛЖ по сравнению с сохраненной фракцией выброса, в отличие от больных без диабета, отмечается повышение только ФНО- α .

3. У больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без диабета при СН и с сохраненной фракцией выброса, и с систолической дисфункцией ЛЖ уровни ФНО- α повышаются в большей степени, а различия в активации ИЛ-8 не существенны. Уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ у больных с диабетом и без диабета возрастают практически в одинаковой степени, а при систолической дисфункции активность ИЛ-10 у больных диабетом, увеличивается значимо меньше, чем у пациентов без диабета.

Литература

1. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4) / C. Herder, B. Haastert, S. Miller-Scholze [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, Suppl. 2. – P. S11-S17.
2. Biology of TNF α and IL-10, and their imbalance in heart failure / K. Kaur, S. Dhingra, J. Slezak [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 113-123.
3. Devaraj S. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective [Text] / S. Devaraj, M.R. Dasu, I. Jialal // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 19-28.
4. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 98-107.

5. Hartupee J. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape [Електронний ресурс] / J. Hartupee, D.L. Mann // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2013. – Режим доступу: [dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9467-y](https://doi.org/10.1007/s12265-013-9467-y).

6. Hofmann U. How can we cure a heart «in flame»? A translational view on inflammation in heart failure [Електронний ресурс] / U. Hofmann, S. Frantz // Basic Res. Cardiol. – 2013. – Vol. 108, № 4, article № 356. – Режим доступу: [dx.doi.org/10.1007/s00395-013-0356-y](https://doi.org/10.1007/s00395-013-0356-y).

7. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / S. Heymans, E. Hirsch, S.D. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 119-129.

8. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications / P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // Ann. Med. – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 74-85.

9. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers / L. Gullestad, T. Ueland, L.E. Vinje, [et al.] // Cardiology. – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 23-35.

10. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway [Електронний ресурс] / C. Kobashi, S. Asamizu, M. Ishiki [et al.] // J. Inflamm. (Lond.). – 2009. – Vol. 6, № 25. – Режим доступу: [dx.doi.org/10.1186/1476-9255-6-25](https://doi.org/10.1186/1476-9255-6-25).

11. Kalogeropoulos A.P. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation / A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, J. Butler // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 113-123.

12. Kamallesh M. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects / M. Kamallesh, T.J. Cleophas // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 305-309.

13. Masoudi F.A. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy / F.A. Masoudi, S.E. Inzucchi // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99, № 4A. – P. 113B-132B.

14. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, H. Mahjoub [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 11. – P. 1450-1455.

15. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / E. Oikonomou, D. Tousoulis, G. Siasos [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 30-40.

Резюме

Серік С.А. Про- та протизапальні цитокіни при серцевій недостатності у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу зі збереженою фракцією викиду і систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

У роботі проведено порівняння рівнів про- і протизапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу і без нього

при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. У хворих на діабет, як і у хворих без діабету, при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка виявлено достовірне підвищення фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкінів-8 і -10, а формування систолічної дисфункції лівого шлуночка, на відміну від хворих без діабету, асоціювалось з подальшим зростанням тільки фактору некрозу пухлин- α . У хворих на діабет у порівнянні з хворими без діабету рівень фактору некрозу пухлин- α був більше і при збереженій фракції викиду, і при систолічній дисфункції лівого шлуночка, а рівень інтерлейкіну-10 - менше, але тільки при систолічній дисфункції лівого шлуночка.

Ключові слова: серцева недостатність, цитокіни, цукровий діабет 2 типу.

Резюме

Серік С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа с сохраненной фракцией выброса и систолической дисфункцией левого желудочка.

В работе проведено сравнение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и без него при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и систолической дисфункцией левого желудочка. У больных диабетом, как и у больных без диабета, при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выявлено достоверное повышение фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов-8 и -10, а формирование систолической дисфункции левого желудочка, в отличие от больных без диабета, ассоциировалось с дальнейшим возрастанием только фактора некроза опухолей- α . У больных диабетом по сравнению с больными без диабета уровень фактора некроза опухолей- α был больше и при сохраненной фракции выброса, и при систолической дисфункции левого желудочка, а уровень интерлейкина-10 - меньше, но только при систолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитокины, сахарный диабет 2 типа.

Summary

Serik S.A. Pro- and anti-inflammatory cytokines in heart failure patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus with preserved left ventricular ejection fraction and left ventricular systolic dysfunction.

The comparison of pro- and anti-inflammatory cytokines levels in heart failure patients with ischemic heart disease with and without type 2 diabetes mellitus with preserved left ventricular ejection fraction and left ventricular systolic dysfunction was performed in the study. In diabetics as well as non-diabetics with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction the elevation of tumor necrosis factor- α , interleukins-8 and -10 levels was revealed, but as opposed to non-diabetics left ventricular systolic dysfunction formation was associated with further increase of tumor necrosis factor- α only. In diabetics tumor necrosis factor- α level was higher than in non-diabetics in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction as well as in heart failure with left ventricular systolic dysfunction, and interleukin-10 level was lower, but only in heart failure with left ventricular systolic dysfunction.

Key words: heart failure, cytokines, type 2 diabetes mellitus.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова