

УДК 616.12-008.331.1-056.25-06:616.124.2

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Е.А. Бодрова, А.А. Тарасов, А.Л. Емельянова, И.В. Лекарева, А.Р. Бабаева

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии*

По современным данным хроническое системное воспаление играет важную роль в патогенезе ожирения, метаболического синдрома (МС) и атеросклероза. Как известно, МС повышает риск сердечно-сосудистой патологии и ассоциирован с более значимыми изменениями со стороны структуры и функции миокарда. Особый интерес представляет изучение связи между морфофункциональными параметрами сердца и маркерами системного воспаления при МС. Целью исследования было изучение зависимости содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17 от наличия и выраженности МС, ремоделирования сердца и сосудов, а также диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Было обследовано 130 пациентов с МС и артериальной гипертензией (АГ) и 36 больных АГ без МС. Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование сердца и сосудов для оценки сердечно-сосудистого ремоделирования и функции левого желудочка (ЛЖ.) Наряду с этим исследован уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17). Полученные результаты демонстрируют достоверное превышение всех исследуемых цитокинов у пациентов при МС по сравнению с группой АГ без МС. Более значимое повышение уровня цитокинов имело место в группе пациентов с полным МС, а также при нарушении геометрии и функции ЛЖ, особенно при неблагоприятных типах ремоделирования ЛЖ и более тяжелой степени нарушения релаксации миокарда. Полученные результаты не только подтверждают воспалительную концепцию патогенеза МС, но и демонстрируют вклад системного воспаления в механизм ремоделирования и дисфункции ЛЖ. С практических позиций исследованные цитокины могут быть рассматриваться как объективные маркеры либо предикторы сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции ЛЖ при МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ремоделирование миокарда, диастолическая дисфункция, цитокины.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-53-59

ASSESSMENT OF THE LINK BETWEEN PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE MYOCARDIUM IN METABOLIC SYNDROME

E.A. Bodrova, A.A. Tarasov, A.L. Emel'janova, I.V. Lekareva, A.R. Babaeva

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of faculty therapy*

According to current data, chronic systemic inflammation plays an important role in the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome (MS) and atherosclerosis. As you know, MS increases the risk of cardiovascular disease and is associated with more significant changes in the structure and function of the myocardium. Of particular interest is the study of the relationship between morphofunctional parameters of the heart and markers of systemic inflammation in MS. The aim of the study was to study the dependence of the content of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-17 on the presence and severity of MS, remodeling of the heart and blood vessels, as well as diastolic dysfunction of the left ventricle (LV). We examined 130 patients with MS and arterial hypertension (AH) and 36 patients with AH without MS. All patients underwent ultrasound of the heart and blood vessels to assess cardiovascular remodeling and left ventricular (LV) function. Along with this, the level of circulating pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) was studied. The results demonstrate a significant excess of all the studied cytokines in patients with MS compared with the group of hypertension without MS. A more significant increase in the level of cytokines was in the group of patients with complete MS, as well as in violation of the geometry and function of the LV, especially with adverse types of LV remodeling and a more severe degree of impaired myocardial relaxation. The obtained results not only confirm the inflammatory concept of the pathogenesis of MS, but also demonstrate the contribution of systemic inflammation to the mechanism of LV remodeling and dysfunction. From a practical point of view, the studied cytokines can be considered as objective markers or predictors of cardiovascular remodeling and LV dysfunction in MS.

Key words: metabolic syndrome, heart remodeling, diastolic dysfunction, cytokines.

В мире, по опубликованным в 2016 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением. В России по данным на конец 2016 г. зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением [1].

Висцеральное ожирение ассоциировано с множеством взаимозависимых расстройств, включающих нарушение углеводного обмена, дислипидемию, артериальную гипертензию, все эти состояния включены в определение метаболического синдрома (МС). Ряд проведенных работ указывает

на взаимосвязь МС и нарушения ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), сосудистой стенки, развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) [8, 9, 14]. Висцеральная жировая ткань вырабатывает целый ряд биологически активных веществ, в том числе, провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 (ИЛ-1), которые, в свою очередь, способствуют развитию МС и его компонентов [3, 6, 10, 12, 15]. В то же время хроническое системное воспаление низкой активности, сопровождающее МС, играет роль в повреждении миокарда и сосудистой стенки. Ключевые провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) как важные медиаторы системного воспаления влияют на метаболизм кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, способствуя развитию миокардиальной и эндотелиальной дисфункции [5, 6, 13, 15]. Рассматриваемые маркеры воспаления вызывают нарушение тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. В результате, активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, образуя порочный круг [6, 13, 15]. Цитокины принимают участие в развитии воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения. Предполагается, что провоспалительные цитокины запускают каскад патологических биохимических реакций, приводящих, в конечном итоге, к индукции клеточного апоптоза кардиомиоцитов и, как следствие, к кардиосклерозу и фиброзу. Цитокиновый дисбаланс приводит к сосудистому ремоделированию, в результате которого происходит повышение сосудистого сопротивления и постнагрузки, а следовательно, создаются дополнительные условия для гипертрофии левого желудочка. Влияние цитокинов на процессы фиброза и апоптоза приводят к повышению жесткости миокарда, тонуса миокарда, изменению геометрии камер и толщины стенок ЛЖ, что способствует развитию диастолической дисфункции [8, 9, 14, 15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка вклада провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в ремоделирование сердца и сосудов, а также в развитие ДДЛЖ с анализом типов ремоделирования ЛЖ и степени ДДЛЖ при МС.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Проведение эхокардиографического исследования с определением типов ремоделирования ЛЖ и степени выраженности структурных изменений.

2. Проведение ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с оценкой толщины КИМ.

3. Определение уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови методом твердофазного

иммуноферментного анализа у лиц с МС и в группе контроля.

4. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в зависимости от наличия МС и его клинической формы (полный и неполный МС).

5. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в зависимости от наличия ремоделирования миокарда ЛЖ, ДДЛЖ, а также сосудистого ремоделирования в группах пациентов с АГ и МС и с АГ без МС.

6. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в зависимости от особенностей ремоделирования миокарда ЛЖ и типов ДДЛЖ, а также выраженности сосудистого ремоделирования у пациентов с МС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов в основную группу осуществлялся на базе ГУЗ «Клиническая больница СМП № 7» среди лиц, проходивших стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении по поводу АГ в 2015–2017 гг. В основную группу исследования были включены 130 пациентов с МС и АГ, группу контроля составили 36 пациентов с АГ без МС и без абдоминального ожирения. Диагноз МС был выставлен в соответствии с критериями IDF, 2005 г. [11]. Диагноз АГ был верифицирован согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 г. [4]. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование с помощью общепринятых клинических, инструментальных и лабораторных методов. В комплекс обязательного лабораторного обследования входили: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, печеночные пробы, трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза плазмы натощак, тест толерантности к глюкозе, гликозилированный гемоглобин, мочевины, холестерин, липидный спектр крови. Наряду со стандартным клиническим обследованием всем пациентам проводилось исследование уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. В комплекс обязательного инструментального исследования входили: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, рентгенография органов грудной клетки. Эхокардиографическое исследование проводили с использованием рекомендаций Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации [2, 7].

Основную группу исследуемых составили 130 пациентов с МС, из них 62 (47,7 %) мужчины и 68 (52,3%) женщин, в возрасте от 31 до 77 лет, средний возраст которых составил (59,8 \pm 9,5) лет. В группу контроля вошло 36 пациентов, имеющих АГ,

без абдоминального ожирения, не соответствующих критериям МС (IDF). Из них 18 (50 %) мужчин и 18 (50 %) женщин, в возрасте от 32 до 77 лет, средний возраст которых составил ($56,0 \pm 12,7$) лет.

Сравнительная демографическая характеристика, а также анализ степени АГ и систолической функции ЛЖ в обследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ среднего возраста, уровня АД и ФВ у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

Показатель	Основная группа с МС и АГ	Группа контроля с АГ без МС	t	p
	среднее значение показателей, \bar{x}			
Средний возраст, лет	$59,8 \pm 9,5$	$56,0 \pm 12,7$	1,96	0,06
САД мм рт. ст.	$165,43 \pm 22,30$	$160,27 \pm 14,82$	1,3	0,19
ДАД мм рт. ст.	$94,54 \pm 10,37$	$91,52 \pm 9,16$	1,6	0,11
ФВ, %	$59,55 \pm 3,87$	$60,06 \pm 4,54$	-0,66	0,50

Как следует из приведенных данных, достоверных различий по среднему возрасту, уровню САД и ДАД и показателю ФВ между пациентами основной и контрольной групп не обнаружено ($t_1 = 1,96, p > 0,05; t_2 = 1,3, p > 0,05; t_3 = 1,6, p > 0,05; t_4 = -0,66, p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале нашего исследования были определены «базальные» уровни циркулирующих цитокинов у пациентов, имеющих МС, и пациентов из группы контроля с АГ без МС.

Представленные в табл. 2 данные указывают на достоверное превышение уровней всех исследуемых цитокинов в основной группе пациентов с МС

в сравнении с группой контроля с АГ без МС ($U_1 = 9,0; p < 0,05$ для ФНО альфа; $U_2 = 1482,5; p < 0,05$ для ИЛ-1; $U_3 = 850,5; p < 0,05$ для ИЛ-6; $U_4 = 665,5; p < 0,05$ для ИЛ-17).

Мы провели оценку зависимости уровней провоспалительных цитокинов от выраженности МС в группах с различными вариантами МС.

Как показывают результаты, приведенные в табл. 3, средние уровни всех исследуемых цитокинов были достоверно выше у пациентов с полным МС, чем у пациентов с неполным МС ($U_1 = 198, p < 0,05; U_2 = 125,5, p < 0,05; U_3 = 110; p < 0,05; U_4 = 220; p < 0,05$). Таким образом, прослеживается зависимость повышения уровней цитокинов от выраженности МС.

Таблица 2

Сравнительный анализ уровня цитокинов в основной и контрольной группах, пг/мл

Показатель	МС с АГ (основная)		АГ без МС (контрольная)		U	P
	медиана	интерквартильный интервал	медиана	интерквартильный интервал		
ФНО α	13,06	11,5–14,89	6,58	4,76–7,49	9,0	0,001
ИЛ-1	17,61	15,84–19,23	16,19	13,25–18,39	1482,5	0,001
ИЛ-6	15,58	13,68–17,09	11,92	10,58–13,67	850,5	0,001
ИЛ-17	6,56	4,1–8,65	2,84	2,16–3,6	665,5	0,001

Таблица 3

Уровень цитокинов в подгруппах с различными вариантами МС, пг/мл

Показатель	Полный МС		Неполный МС		U	p
	медиана	интерквартильный интервал	медиана	интерквартильный интервал		
ФНО α	15,96	16,96–14,34	11,63	12,44–10,56	198	0,001
ИЛ-1	21,44	22,53–20,65	16,32	17,87–15,32	125,5	0,001
ИЛ-6	19,86	20,42–18,44	13,44	15,22–12,78	110	0,001
ИЛ-17	8,96	9,98–7,67	6,34	7,96–5,89	220	0,001

Следующей задачей нашего исследования был анализ зависимости уровней провоспалительных

цитокинов от нарушения геометрии ЛЖ. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ремоделирования ЛЖ в основной и контрольной группах, пг/мл

Показатель	МС		Контроль		U1	p	U2	p	U3	p	U4	p
	нарушение ремоделирования ЛЖ	нормальная геометрия сердца	нарушение ремоделирования ЛЖ	нормальная геометрия сердца								
ФНО-α												
Me	13,81	10,96	6,45	6,71	0	0,001	6	0,001	301,5	0,001	132,5	0,86
IQR	11,98–14,89	10,3–11,97	4,67–7,47	5,44–7,56								
ИЛ-1												
Me	18,07	15,3	15,85	17,7	72	0,44	668	0,001	305,5	0,001	94	0,13
IQR	16,5–19,23	14,64–16,31	13,05–17,82	13,45–19,65								
ИЛ-6												
Me	15,98	13,21	11,98	11,75	58	0,13	398,5	0,001	306,5	0,001	126,5	0,7
IQR	14,11–17,58	12,23–14,22	10,76–13,59	9,76–15,95								
ИЛ-17												
Me	6,78	2,87	2,86	2,65	69	0,34	293,5	0,001	203,5	0,001	118	0,5
IQR	4,67–9,25	2,35–4,13	2,28–4,08	2,1–3,45								

Примечание. Me – медиана; IQR – интерквартильный интервал; U1 – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ в группах МС и группе контроля; U2 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группах МС и группе контроля; U3 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ в группе с МС; U4 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ в группе контроля.

Как следует из представленных данных, значение ФНО-α у пациентов с нормальной геометрией камер сердца в группе МС было достоверно выше, чем в группе контроля. У пациентов с ремоделированием ЛЖ значения всех исследуемых цитокинов были достоверно выше в группе с МС, чем в группе контроля. В группе МС показатели всех исследуемых цитокинов при ремоделировании ЛЖ были значимо выше, чем при нормальной геометрии камер сердца, тогда как в группе контроля значимых различий не выявлено.

Таким образом, установлено существенное повышение уровней всех исследуемых цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе пациентов с МС, в сравнении с аналогичными показателями

в группе контроля. Помимо того, обнаружено достоверное повышение уровня ФНО-α при нормальной геометрии ЛЖ у пациентов с МС в сравнении с группой контроля. У пациентов в группе МС отмечалось значимое повышение уровней всех исследуемых цитокинов при наличии ремоделирования ЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ, тогда как в группе пациентов без МС существенных различий в зависимости от наличия ремоделирования ЛЖ не выявлено.

При анализе зависимости уровней провоспалительных цитокинов от наличия сосудистого ремоделирования были получены следующие результаты (табл. 5).

Таблица 5

Уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ремоделирования сосудистой стенки в основной и контрольной группах, пг/мл

Показатель	МС (основная)		АГ (контрольная)		U1	p	U2	p	U3	p	U4	p
	ремоделирование сосудистой стенки	неизменная сосудистая стенка	ремоделирование сосудистой стенки	неизменная сосудистая стенка								
ФНО-α												
Me	13,81	11,28	6,72	6,23	5	0,001	0	0,001	907	0,001	155,5	0,83
IQR	12,42–14,89	10,53–13,78	4,77–7,36	4,58–7,8								
ИЛ-1												
Me	18,10	15,5	16,64	15,2	222	0,3	486,5	0,002	882	0,001	156	0,84
IQR	16,82–19,23	14,87–18,06	14,2–18,0	13,23–19,0								
ИЛ-6												
Me	15,98	13,53	12,16	11,8	149	0,01	214	0,001	925	0,001	149	0,68
IQR	14,23–17,55	12,78–16,03	10,81–13,09	9,98–14,97								
ИЛ-17												
Me	7,04	4,22	2,74	2,86	105,5	0,001	198,5	0,001	988	0,005	153	0,77
IQR	5,36–8,65	3,38–5,65	2,1–4,37	2,19–3,44								

Примечание. Me – медиана; IQR – интерквартильный интервал; U1 – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной сосудистой стенкой в группах МС и группе контроля; U2 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки в группах МС и группе контроля; U3 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки и нормальной сосудистой стенкой в группе с МС; U4 – сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки и нормальной сосудистой стенкой в группе контроля.

Как показывают представленные данные, значения ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с нормальной толщиной КИМ в группе МС были достоверно выше, чем в группе контроля. У пациентов с ремоделированием сосудистой стенки значение всех исследуемых цитокинов было достоверно выше в группе с МС, чем в группе контроля. В группе МС показатели всех исследуемых цитокинов при ремоделировании сосудистой стенки были значимо выше, чем в группе пациентов без признаков сосудистого ремоделирования, в то время как в группе контроля указанных различий не выявлено.

Таким образом, установлено существенное повышение содержания ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 при МС, как у пациентов как с ремоделированием, так и без

изменений сосудистой стенки, в сравнении с показателями в группе контроля. Помимо того, отмечается достоверное повышение уровня всех исследуемых цитокинов у пациентов в группе МС при сосудистом ремоделировании в сравнении с подгруппой пациентов без признаков ремоделирования сосудистой стенки. При этом в контрольной группе значимых различий по уровню цитокинов в зависимости от наличия сосудистого ремоделирования не отмечалось.

Одной из задач нашего исследования был анализ зависимости уровней провоспалительных цитокинов от типа ремоделирования миокарда. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Уровень цитокинов в зависимости от типа ремоделирования миокарда у пациентов с МС, пг/мл

Показатель	Концентрическое ремоделирование ЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Нормальная геометрия ЛЖ	U1	p	U2	p	U3	p
ФНО- α Me IQR	11,12 10,58–12,69	13,98 12,89–15,64	10,96 10,3–11,97	226	0,51	75,5	0,001	257	0,001
ИЛ-1 Me IQR	15,39 14,92–17,03	18,7 17,23–19,98	15,3 14,64–16,31	233	0,61	72,5	0,001	256	0,001
ИЛ-6 Me IQR	13,37 12,83–14,45	16,12 15,29–17,85	13,21 12,23–14,22	225	0,49	81,5	0,001	247	0,001
ИЛ-17 Me IQR	3,65 3,22–6,75	7,16 5,66–9,04	2,87 2,35–4,13	143	0,01	60,5	0,001	556	0,001

Примечание. Me – медиана; IQR – интерквартильный интервал; U1 – сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрическим ремоделированием в группе МС; U2 – сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе МС; U3 – сравнение уровня цитокинов у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе с МС.

Как следует из представленных результатов, содержание исследованных провоспалительных цитокинов было достоверно выше у пациентов при наличии ремоделирования миокарда в сравнении с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. При этом в группе пациентов с МС наиболее выраженное увеличение концентрации всех цитокинов имело место при эксцентрической ГЛЖ в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической ГЛЖ.

Значение цитокинов при концентрическом ремоделировании достоверно не отличалось от их уровней при нормальной геометрии ЛЖ, за исключением ИЛ-17. Максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с эксцентрической ГЛЖ.

Нами были проанализированы средние значения уровней цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ в группе пациентов с МС и группе контроля. Данные представлены в табл. 7.

Таблица 7

Уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ДФЛЖ, в группе пациентов с МС и в группе контроля, пг/мл

Показатель	МС		контроль		U1	p	U2	p	U3	p	U4	p
	ДДЛЖ	нормальная ДФЛЖ	ДДЛЖ	нормальная ДФЛЖ								
ФНО- α Me IQR	13,87 12,84–15,64	10,76 10,3–11,37	6,05 5,17–7,48	6,79 4,71–7,52	7	0,0001	0	0,0001	162,5	0,001	87	0,89
ИЛ-1 Me IQR	18,39 17,23–19,98	15,1 14,64–15,71	15,16 13,3–17,82	16,63 13,23–18,71	459,5	0,3	73	0,002	161,5	0,001	78	0,61
ИЛ-6 Me IQR	16,12 15,01–17,91	13,01 12,55–13,62	12,1 11,55–15,86	11,91 10,05–13,51	343	0,01	72	0,002	181,5	0,001	73	0,47
ИЛ-17 Me IQR	7,43 5,75–9,56	3,04 2,37–3,62	3,6 2,59–5,1	2,66 2,13–3,44	434,5	0,174	47	0,001	60,5	0,001	57,5	0,16

Примечание. Me – медиана; IQR – интерквартильный интервал; U1 – сравнение значений цитокинов у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группах МС и группе контроля; U2 – сравнение значений цитокинов у пациентов с ДДЛЖ в группах МС и группе контроля; U3 – сравнение значений цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе МС; U4 – сравнение значений цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе контроля.

Следует отметить, что значение ФНО-α и ИЛ-6 даже у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе МС было достоверно выше, чем в группе контроля. У пациентов с нарушенной ДФЛЖ значения всех исследуемых цитокинов были достоверно выше в основной группе, чем в группе контроля. В группе МС уровни всех исследуемых цитокинов при ДДЛЖ были существенно выше,

чем при нормальной ДФЛЖ, в то время как в группе контроля значимых различий не выявлено ($U_4 = 87; p > 0,05$).

Мы провели анализ зависимости уровней провоспалительных цитокинов не только от наличия, но и от степени выраженности диастолической дисфункции. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

Уровень цитокинов в зависимости от наличия и выраженности ДДЛЖ у пациентов с МС, пг/мл

Показатель	Нормальная ДФЛЖ	U_1	p	1-й тип ДДЛЖ	U_2	p	2-й тип ДДЛЖ	U_3	p
ФНО-α		115,5	0,001		47	0,001		750,0	0,092
Me	10,76			14,27			13,87		
IQR	10,3–11,37			12,89–15,71			12,69–15,05		
ИЛ-1		113,5	0,001		48	0,001		770,5	0,131
Me	15,1			18,83			18,08		
IQR	14,64–15,71			17,38–20,05			17,03–19,39		
ИЛ-6		117,5	0,001		64	0,001		759	0,108
Me	13,01			16,68			16,12		
IQR	12,55–13,62			15,14–18			14,93–17,09		
ИЛ-17		60,5	0,001		0	0,0001		238	0,00
Me	3,04			6,28			9,55		
IQR	2,37–3,62			5,5–7,43			8,65–10,01		

Примечание. Me – медиана; IQR – интерквартильный интервал; U_1 – сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 1-му типу; U_2 – сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 2-му типу; U_3 – сравнение ДДЛЖ по 1-му типу с ДДЛЖ по 2-му типу.

Как следует из приведенных данных, значения всех исследуемых цитокинов у пациентов с нормальной ДФЛЖ были достоверно меньше, чем при первом и втором типе ДДЛЖ. Значение ИЛ-17 при первом типе ДДЛЖ было достоверно ниже, чем при втором типе ДДЛЖ. Таким образом, уровни всех исследуемых цитокинов у пациентов с МС оказались достоверно выше как при первом типе ДДЛЖ, так при втором типе ДДЛЖ в сравнении с нормальной ДФЛЖ. При этом если уровни ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 были сопоставимы при первом и втором типе ДДЛЖ, то содержание ИЛ-17 оказалось достоверно выше при втором типе ДДЛЖ, чем при первом типе ДДЛЖ, что говорит об ассоциации этого цитокина с более выраженным нарушением функции ЛЖ при МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что системное воспаление низкой активности является важным фактором, влияющим на наличие и выраженность МС. Это положение подтверждается обнаружением достоверного повышения уровней всех исследуемых провоспалительных цитокинов у пациентов с МС, а также их более высокой концентрацией при полном МС. Возникающее при МС ремоделирование сердца и сосудов ассоциировано с провоспалительной гиперцитокинемией, что позволяет обсуждать вклад медиаторов иммунного

воспаления в патогенез сосудистого и миокардиального повреждения при метаболических расстройствах. Выявленная ассоциация между уровнем провоспалительных цитокинов и неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ позволяют рассматривать эти биомаркеры как объективные признаки тяжести структурных нарушений миокарда. Научно-практический интерес представляет и обнаруженная нами взаимосвязь между нарушением функции ЛЖ и циркулирующим провоспалительными цитокинами, значения которых достоверно повышались даже при минимальной степени ДДЛЖ. При этом уровень ИЛ-17, в отличие от других биомаркеров, отражал тяжесть функциональных нарушений ЛЖ при МС. Представленные данные позволяют рассматривать исследованные цитокины как важный механизм в развитии структурно-функциональных нарушений миокарда и объективный показатель тяжести поражения сердечно-сосудистой системы при МС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po lecheniju morbidnogo ozhirenija u vzroslyh. 3-j peresmotr (Lechenie morbidnogo ozhirenija u vzroslyh) [National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (Treatment of morbid obesity in adults)] // Ожирение и метаболизм / Ozhirenije i metabolizm [Obesity and metabolism]. – 2018. – № 15 (1). – С. 53–70. doi: 10.14341/OMET2018153-70.

2. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – № 29. – P. 277–314.
3. Bremer A.A., Devaraj S., Affy A., Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 96. – P. 1782–1788.
4. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2018. Doi/10.1093.
5. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P. & Bahouth S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // Endocrinology. – 2004. – № 145. – P. 2273–2282.
6. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // Diabetes. – 2007. – № 56. – P. 1010–1013.
7. Guidelines and standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Copyright 2015 by the American Society of Echocardiography. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
8. Guerra F., Mancinelli L., Angelini L. The association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 16630.
9. Ladeiras-Lopes R., et al. Metabolic syndrome is associated with impaired diastolic function independently of MRI-derived myocardial extracellular volume: the MESA study // Diabetes. – 2018. – May, № 67 (5). – P. 1007–1012. doi: 10.2337/db17-1496. Epub 2018 Feb 14.
10. Morimoto Y., Conroy S.M., Ollberding N.J., et al. Ethnic differences in serum adipokine and C-reactive protein levels: the multiethnic cohort // Int. J. Obes. (Lond). – 2014. – № 38. – P. 1416–1422.
11. Prasad H., et al. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications // Postgraduate medicine. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 21–30.
12. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D., Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X // Diabetologia. – 1996. – № 40. – P. 1286–1292.
13. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects // J. Biol. Chem. – 2003. – № 278. – P. 45777–45784.
14. Scuteri A., Franco O.H. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: a mosaic still to be interpreted. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.032
15. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2003. – № 112. – P. 1796–1808.

Контактная информация

Бабаева Аида Руфатовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: arbabaeva@list.ru