

УДК 616.379-008.9:616.12-008.46:616.379-008.64

## РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Г.В.Болотських, Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

*Ключові слова:* інсулінорезистентність; фактор некрозу пухлин альфа; галектин-3; серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; цукровий діабет 2 типу

### THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED SYSTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

A.V.Bolotskykh, Yu.S.Rudyk, S.M.Pyvovar

“Institute of Therapy named after L.T.Malaya of the NAMS of Ukraine” State Institution

*Key words:* insulin resistance; tumor necrosis factor alpha; galectin-3; heart failure with preserved systolic function of the left ventricle; type 2 diabetes mellitus

The serum levels of TNF- $\alpha$ , Gal-3 in patients with heart failure with preserved systolic function (HFPSF) with and without insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their relationship have been investigated. Seventy-two patients (39 males and 33 females; the average age is 62.1 $\pm$ 9.2 years old) with HFPSF of ischemic genesis, EF LV > 45% with and without concomitant IR and T2DM were examined. The content of Gal-3, TNF- $\alpha$  and insulin were measured in the serum by ELISA according to the manufacturer's instructions. The Homeostasis Model Assessment (HOMA) index was calculated as a measure of IR at fasting state (IR=fasting glucose  $\times$  fasting insulin/22.5), after that the patients were divided into three groups: 30 patients with HFPSF and IR, 31 patients with HFPSF and T2DM and 11 patients with HFPSF and without T2DM and IR. Spearman's correlation analysis and Kruskal-Wallis test were used. All statistical tests were 2-tailed, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The results obtained showed that Gal-3, TNF- $\alpha$  and insulin levels in patients with HF and IR were significantly higher than in patients with HF without IP and T2DM and patients with HF and T2DM ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.0001$ , respectively). The association between Gal-3 level and the ratio of transmitral flow peak velocities (E/A) ( $r = -0.272$ ;  $p < 0.05$ ); the serum TNF-alpha levels ( $r = 0.610$ ;  $p < 0.001$ ); insulin levels ( $r = 0.331$ ;  $p < 0.01$ ); the value of HOMA index ( $r = 0.293$ ;  $p < 0.02$ ) was found. Significant relationships of the serum Gal-3 and serum TNF- $\alpha$  levels in patients with HF and IR and patients with HF and T2DM was also revealed. The reliability of difference in the strength of relationship was searched. Analysis has shown that the strength of the serum level relationship of TNF- $\alpha$  and Gal-3 increases from patients with HF and IR ( $r = 0.520$ ) to patients with HF and T2DM ( $r = 0.709$ ) ( $p_r < 0.05$ ).

Серцева недостатність (СН) є однією з вагомих причин смертності та інвалідності у країнах Західного світу, наявність якої значно збільшує витрати на лікування. Також лікування таких хворих потребує значних коштів, частина з яких припадає на стаціонарне лікування, а зважаючи на демографічну тенденцію в Україні щодо зростання питомої ваги населення старших вікових груп, питання розробки нових методів профілактики прогресування, своєчасної діагностики та лікування СН набуває дедалі більшої актуальності [5]. Відомо, що цукровий діабет (ЦД) обтяжує клінічний перебіг та прогноз СН, особливо зумовленої ішемічною

хворобою серця (ІХС). Впродовж останніх років кількість хворих на ЦД, переважно другого типу, в Україні значно збільшилась та нараховує близько 1,1 млн осіб. Очікується, що до 2025 року кількість пацієнтів з ЦД наблизиться до відмітки 5% [2], а в глобальному масштабі поширеність ЦД, ймовірно, збільшиться з 371 млн осіб у 2013 році до 552 млн осіб у 2030 році [17]. Ця епідемія в основному відноситься до цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), який становить близько 90-95% всіх випадків. Сучасний стиль життя, навколишнє середовище та генетичні фактори, а особливо взаємодія двох останніх, впливають на розвиток такої епідемії ЦД,

що тісно пов'язано зі збільшенням розвитку та розповсюдження ожиріння. Відмінною рисою ЦД 2 типу та ожиріння є інсулінорезистентність (ІР), яка впливає на серце за допомогою різних патофізіологічних механізмів.

Проблема ІР на сьогодні надзвичайно актуальна. Під ІР розуміють знижену чутливість або реактивність до метаболічної дії інсуліну. Незважаючи на те, що порушення інсулін-стимульованого засвоєння глюкози значно поширене при серцево-судинних захворюваннях, ступінь активації кіназних сигнальних шляхів різний і залежить від тяжкості та тривалості перебігу ожиріння або ЦД. У теперішній час продовжуються дослідження фізіологічної та патофізіологічної ролі ІР при захворюваннях сер-

ця. Важливу роль у патогенезі синдрому ІР відіграє активація системи цитокінів [14], а дисбаланс деяких з них (підвищення інтерлейкіну (ІЛ)-6, фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  та зниження ІЛ-10, ІЛ-4) вважають предикторами судинних ускладнень. Прозапальні цитокіни здатні моделювати кардіоваскулярну функцію через низку механізмів, результатом яких є гіпертрофія, дилатація лівого шлуночка (ЛШ) серця, дисфункція міокарда, ендотеліальна дисфункція, кардіоміопатія та фіброз [21], тому в останні роки значна увага дослідників прикута до з'ясування патофізіологічної ролі цитокінів у патогенезі низки серцево-судинних захворювань, які традиційно не пов'язані з запаленням, зокрема СН різної етіології [30].

Для забезпечення високих енергетичних потреб серце здатне використовувати різні метаболічні субстрати. Незважаючи на те, що інсулінова сигналізація може безпосередньо регулювати метаболічні процеси в міокарді, основна її роль полягає в доставці субстрату до серця з периферії. При накопиченні надмірної кількості ліпідів у вісцеральній жировій тканині вона набуває продіабетогенних властивостей: накопичуються макрофаги, які секретують прозапальні цитокіни, під дією яких відбувається зниження чутливості до інсуліну.

При цьому ФНП- $\alpha$  збільшує експресію генів, які беруть участь у синтезі *de novo* вільних жирних кислот, що відповідають за ІР і подальше формування ЦД [25]. Клінічні дослідження підтверджують зв'язок ЦД з дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає незалежно від наявності гіпертензії чи ІХС. Це співпадає з висновками авторів, які продемонстрували взаємозв'язки між рівнями прозапальних цитокінів і ступенем вираженості ремоделювання ЛШ у хворих з супутніми метаболічними

порушеннями, в тому числі й ЦД [30].

Таким чином, зміни в міокарді при СН в умовах наявності ЦД 2 типу морфологічно характеризуються гіпертрофією кардіоміоцитів та міокардіальним фіброзом з більшою кількістю екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків [23].

Останнім часом у літературі описана досить велика кількість маркерів фіброзу міокарда, але особлива увага у пацієнтів з СН приділяється новому біомаркеру фіброзу – галектину-3. Галектин-3 являє собою  $\beta$ -галактозид-зв'язуючий білок з м.м. 26 кДа, що належить до родини галектинів [13] та має структуру у вигляді тандемних повторів коротких амінокислотних послідовностей – N-кінцевий домен, пов'язаний з C-кінцевим вуглеводородозрізняючим доменом (близько 130 амінокислот). При цьому C-кінцевий домен відповідає за лектинову активність, а присутність N-кінцевого домену необхідна для повної біологічної активності Гал-3 [6, 19].

Гал-3 знаходиться у клітинах різних тканин. Він локалізується в цитоплазмі, саркоплазматичному ретикулумі, ядрах і мітохондріях. Цитозольний пул Гал-3 при активації зміщується до плазматичної мембрани і інтегрується в пухирцях для виділення з мембрани. Гал-3 бере участь у багатьох біологічних процесах, таких як зростання і проліферація клітин, апоптоз, ендогенне запалення, фіброз міокарда та ін. [1, 9, 11, 12].

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами і темами**

Робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», відділу клінічної фармакології та фармакотерапії і являє собою фрагмент теми «Встановити особливості застосування БАБ

у лікуванні хворих з серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів  $\beta$ -адренорецепторів» (держреєстрація № 0113U001141).

Мета дослідження – вивчення рівнів сироваткових ФНО- $\alpha$ , сироваткового Гал-3 у пацієнтів із СН зі збереженою систолічною функцією на тлі ІР та ЦД 2 типу та без нього та їх зв'язки.

#### **Матеріали та методи**

Обстежено 72 пацієнтів з СНзСФ І-ІІІ ФК ішемічного генезу, ФВ ЛШ > 45%; та тлі коморбідної патології (ЦД та ІР) (39 чоловіків і 33 жінки, середній вік – 62,1 $\pm$ 9,2 роки). Хворі були розподілені на три групи. До першої увійшло 30 (41,7%) пацієнтів із СН на тлі ІР. До другої – 31 (43,1%) хворий із СН в поєднанні з ЦД 2 типу. Третью групу склали 11 (15,3%) хворих із СН без ЦД та ІР. Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями невключення в дослідження були: СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ (фракцією викиду < 45%); ЦД 1 типу, клапанні вади серця; нещодавні (до 10 діб) епізоди гострої СН; гострий коронарний синдром протягом попередніх 3 міс.; запальні захворювання в стадії загострення; підвищення функції щитоподібної залози; онкологічні захворювання.

Визначення вмісту галектину-3, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інсуліну проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до аналітів відповідно до інструкцій щодо наборів реактивів. Вимірювання оптичної щільності проводили на напіваавтомаічному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100». Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидаз-

Таблиця 1

**Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження (Me [LQ; UQ]), n=72**

Показник	Група 1 – Хворі з ХСН без ІР та ЦД (n=11)	Група 2 – Хворі з ХСН з ІР без ЦД (n=30)	Група 3 – Хворі з ХСН та ЦД (n=31)	p
Стать (чоловіки/жінки), n (%)	8 (72,7%)/3 (27,3%)	18 (60,0%)/12 (40,0%)	13 (38,7%)/18 (58,1%)	> 0,05
Вік, роки	64,0 [58,0; 67,0]	60,50 [54,0; 65,0]	64,0 [61,0; 71,0]	> 0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	160,0 [140,0; 170,0]	170,0 [160,0; 180,0]	160,0 [160,0; 180,0]	> 0,05
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	100,0 [90,0; 100,0]	100,0 [90,0; 101,0]	100,0 [86,0; 100,0]	> 0,05
ЧСС, в 1 хв	78,0 [62,0; 82,0]	75,50 [67,50; 85,25]	72,0 [66,0; 80,0]	> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,86 [28,75; 31,20]	31,14 [29,35; 34,09]	32,65 [30,85; 34,25]	> 0,05
6-хвилинний тест (M ± s)	350,0 [210,0; 408,0]	339,50 [245,50; 400,0]	254,0 [178,0; 379,0]	> 0,05
ШОКС, бали (M ± s)	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,5 [3,0; 4,0]	< 0,0001
ФК СН (M ± s)	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0]	3,0 [2,0; 3,0]	< 0,001
Фракція викиду лівого шлуночка, % (M ± s)	58,0 [57,0; 60,0]	61,0 [56,75; 64,00]	61,0 [57,0; 62,0]	> 0,05
Е/А (M ± s)	0,81 [0,8; 1,01]	0,8 [0,8; 0,9]	0,82 [0,80; 1,2]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,83 [4,31; 5,25]	5,93 [5,30; 6,72]	7,37 [6,31; 10,1]	< 0,0001
Інсулін, мкМО/мл	7,99 [6,69; 9,79]	22,41 [14,88; 40,73]	13,39 [8,27; 21,42]	< 0,0001
Індекс НОМА, ум. од.	1,62 [1,53; 2,28]	5,82 [3,96; 10,63]	3,64 [2,37; 7,75]	< 0,0001
Галектин-3, нг/мл	2,76 [2,34; 3,08]	3,32 [2,88; 3,80]	2,88 [2,56; 3,52]	= 0,032
ФНП-α	3,21 [2,75; 3,59]	5,49 [3,72; 6,86]	4,74 [3,15; 7,66]	= 0,012

ним методом відповідно до інструкції щодо набору реагентів. Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7. Для оцінки ступеня ІР використовувався гомеостатичний індекс ІР (НОМА – ІР), що розраховувався за формулою:  $\text{НОМА} - \text{ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкЕД/мл)} / 22,5$ . Ехокардіографічні параметри вимірювалися в М- і В-режимах за допомогою ультразвукового апарату Vivid 3 (Японія) з датчиком 2,5 МГц і розраховувалися згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства.

**Статистичний аналіз**

Аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та «SPSS 17.0». Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Колмогорова-Смирнова. Отримані дані представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й процен-

тилі). При порівнянні трьох вибірок та більше використовували непараметричний критерій Краскела-Уолеса. Для встановлення взаємозв'язку кількісних ознак вибірових даних з сукупностей з нормальним розподілом або без нього застосовували багатофакторний кореляційний аналіз з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (rs). Результати вважалися достовірними за  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення**

За віком, статтю, рівнем систолічного і діастолічного артеріального тиску, частотою серцевих скорочень, індексом маси тіла, дистанцією 6-хвилинної ходи фракції викиду лівого шлуночка та індексом Е/А групи не відрізнялися (табл. 1). У той же час виявлена достовірна розбіжність між групами за сумою балів по ШОКС ( $p < 0,0001$ ) та розподілом функціонального класу серцевої недостатності ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що

сироваткова концентрація галектину-3, ФНП-α, інсуліну в 1, 2 і 3 групах хворих прогресивно зростала. При цьому у пацієнтів 2 групи вона була достовірно вище, ніж в осіб 1 та 3 груп відповідно на 16% ( $p < 0,05$ ) і 13,3% ( $p < 0,05$ ) по галектину-3, на 41,5% ( $p < 0,05$ ) і 13,7% ( $p < 0,05$ ) – по ФНП-α і на 64,3% ( $p < 0,0001$ ) і 40,2% ( $p < 0,0001$ ) – по інсуліну.

Під час проведення кореляційного аналізу в цілому по групі хворих з СН була виявлена пряма залежність помірної сили, значення індексу ШОКС та функціонального класу СН від сироваткового рівня глюкози ( $r = 0,321$ ;  $p < 0,01$  та  $r = 0,334$ ;  $p < 0,01$ , відповідно) (табл. 2).

Сироватковий рівень галектину-3 мав зворотну кореляцію з величиною співвідношення пікових швидкостей трансмітрального кровоплину (Е/А) ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ); пряму залежність з сироватковим рівнем ФНП ( $r = 0,610$ ;  $p < 0,001$ ); з рівнем інсуліну ( $r = 0,331$ ;  $p < 0,01$ ); величиною індексу НОМА ( $r = 0,293$ ;  $p < 0,02$ ). В свою чергу, сироватковий рівень ФНП мав пряму

залежність малої сили з індексом НОМА ( $r = 0,259$ ;  $p < 0,05$ ).

Серед хворих, які увійшли до першої групи (СН в поєднанні з ІР), величина фракції викиду ЛШ мала пряму залежність від показників сироваткової концентрації ФНП ( $r = 0,409$ ;  $p < 0,05$ ), індексу НОМА ( $r = 0,375$ ;  $p < 0,05$ ); глюкози ( $r = 0,395$ ;  $p < 0,05$ ). Як і в загальній групі, хворі з СН та ІР мали прямий взаємозв'язок між рівнем ФНП та галектином ( $r = 0,520$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 3).

У другій групі хворих (СН у поєднанні з ЦД) було знайдено прямий взаємозв'язок тільки між рівнем ФНП та галектином ( $r = 0,709$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 4).

У третій групі пацієнтів (хворі з СН без супутнього ЦД та ІР) знайдена зворотна кореляція між рівнем галектину та величиною співвідношення пікових швидкостей трансмітрального кровоплину (Е/А) ( $r = -0,935$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 5).

З урахуванням виявлення кореляційного зв'язку між сироватковими рівнями ФНП та галектину в групі хворих із СН на тлі ІР та СН на тлі ЦД проведено пошук вірогідності різниці сил зв'язку. Аналіз продемонстрував, що сила зв'язку сироваткового рівня ФНП з галектином зростає від хворих з ІР ( $r = 0,520$ ) до пацієнтів з ЦД ( $r = 0,709$ ) ( $p_{gr} < 0,05$ ) (табл. 6).

При СН відбуваються зміни у серцевому м'язі, викликані ремоделюванням морфологічної та анатомічної структури серця, гіперактивацією симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. У пацієнтів із СН для задоволення збільшених метаболічних потреб зростання серцевого викиду відбувається за рахунок збільшення ударного об'єму, що призводить до розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

Міокардіальна дисфункція внаслідок дифузного, не ішемічного фіброзу асоційована з ожирінням [32], артеріальною гіпертензією [12], старінням [26] та ЦД [18].

Таблиця 2

### Кореляційні зв'язки у хворих із серцевою недостатністю, n=72

Показник	ФК	ФВ ЛШ	ШОКС	Е/А	ФНП	Галектин
Глюкоза	$r=0,334$ ; $p<0,01$	-	$r=0,321$ ; $p<0,01$	-	-	-
Інсулін	-	-	-	-	-	$r=0,331$ ; $p<0,01$
Галектин	-	-	-	$r = -0,272$ ; $p < 0,05$	-	-
ФНП	-	-	-	-	-	$r=0,610$ ; $p<0,001$
НОМА	-	-	-	-	$r=0,259$ ; $p<0,05$	$r=0,293$ ; $p<0,02$

Таблиця 3

### Кореляційні зв'язки у хворих із серцевою недостатністю на тлі інсулінорезистентності, n=30

Показник	ФК	ФВ ЛШ	ШОКС	Е/А	ФНП	Галектин
Глюкоза	-	$r = 0,395$ ; $p < 0,05$	-	-	-	-
Інсулін	-	-	-	-	-	-
Галектин	-	-	-	-	-	-
ФНП	-	$r = 0,409$ ; $p < 0,05$	-	-	-	$r = 0,520$ ; $p < 0,01$
НОМА	-	$r = 0,375$ ; $p < 0,05$	-	-	-	-

Таблиця 4

### Кореляційні зв'язки у хворих із серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету 2 типу, n=30

Показник	ФК	ФВ ЛШ	ШОКС	Е/А	ФНП	Галектин
Глюкоза	-	-	-	-	-	-
Інсулін	-	-	-	-	-	-
Галектин	-	-	-	-	-	-
ФНП	-	-	-	-	-	$r = 0,709$ ; $p < 0,01$
НОМА	-	-	-	-	-	-

Таблиця 5

### Кореляційні зв'язки у хворих із серцевою недостатністю без цукрового діабету та інсулінорезистентності, n=11

Показник	ФК	ФВ ЛШ	ШОКС	Е/А	ФНП	Галектин
Глюкоза	-	-	-	-	-	-
Інсулін	-	-	-	-	-	-
Галектин	-	-	-	$r = -0,935$ ; $p < 0,001$	-	-
ФНП	-	-	-	-	-	-
НОМА	-	-	-	-	-	-

Таблиця 6

**Сила зв'язків сироваткових рівнів фактора некрозу пухлин та галектину, n=61**

Групи		p <sub>rr</sub>
I (СН та ІР) (n = 30)	II (СН та ЦД) (n = 31)	
r=0,520; p<0,01	r=0,709; p<0,01	< 0,05

На теперішній час дані про енергетичне та гуморальне забезпечення міокарда, порушення механізмів їх взаємодії та регуляції при СН нечисленні. З'явилися відомості про взаємозв'язок ефективності функціонування серця у хворих на ІХС з вираженістю гіперінсулінемії. При цьому тяжкість клінічних проявів СН визначається чутливістю міокарда і периферичних м'язів до інсуліну і його вмістом у крові. У нашому дослідженні було продемонстровано, що підвищення рівня глюкози сироватки крові асоціюється з погіршенням функціонального класу серцевої недостатності та клінічного стану за ШОКС. Це співпадає з висновками нещодавно проведених мета-аналізів, у ході яких було продемонстровано, що підвищення рівня інсуліну і концентрації глюкози в осіб без діабету були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [27, 28]. Більше того, підвищення вмісту глюкози та інсуліну в сироватці крові чинить проатерогенну дію [16], що може бути перспективою подальших досліджень.

У свою чергу, підвищення рівня інсуліну та глюкози є прямим наслідком резистентності до інсуліну. ІР може сприяти розвитку атеросклерозу не тільки через підвищення глюкози та інсуліну, а ще й через механізми, які включають дисліпидемію, гіпертонію та запалення [4, 16]. Відомо, що основним цитоплазматичним субстратом ферментативної активності інсулінового рецептора є IRS-1 [7]. ФНП-α, взаємодіючи з рецептором IRS-1,

можливо, інгібує шлях передачі інсулінового сигналу до клітини шляхом зниження активності тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилування тирозину. В нашому дослідженні було виявлено, що рівні ФНП-α прогресивно зростали. При цьому у пацієнтів з СН та тлі ІР вони були достовірно вище, ніж в осіб з СН без ІР та ЦД та з СН і ЦД. Наявність у пацієнтів з СН та ЦД 2 типу більш низьких рівнів цього прозапального цитокіну у порівнянні з пацієнтами з ІР та без ЦД 2 типу може бути обумовлене тим, що ці хворі згідно зі стандартними протоколами лікування ЦД 2 типу одержували лікування препаратами, які корегують ІР. На користь цього свідчать більш низькі показники індексу НОМА у пацієнтів з ЦД 2 типу (відповідно 5,82 [3,96; 10,63] та 3,64 [2,37; 7,75], <0,0001).

Гіперглікемія, яка веде до мікроангіопатії, зменшує кількість капілярів на одиницю площі міокарда, що призводить до ішемії останнього, апоптозу кардіоміоцитів та активації процесів фіброгенезу. Разом з цим Wakasaki H. та співавт. продемонстрували, що підвищення активності β-типу протеїнкінази-С (PKC-β), викликане гіперглікемією, призводить до некрозу міоцитів і фіброзу, яким можна запобігти інгібуванням PKC-β [31].

У ході нашого дослідження було виявлено, що у хворих з СН маркер фіброзу галектин-3 був збільшений в сироватці пацієнтів з підвищеним рівнем інсуліну, ФНП-α та індексу НОМА і мав зворотну кореляцію з величиною співвідношення піко-

вих швидкостей трансмітрального кровоплину (Е/А). Це може свідчити на користь того, що гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, які можуть бути наслідком активації прозапальних цитокінів, призводять до фіброзу міокарда, а це, в свою чергу, до діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Наявність такого зв'язку може пояснюватися накопиченням кінцевих продуктів глікірування в міокарді [8]. В дослідженнях на тваринах наявність ЦД призводила до посилення експресії генів AGE, збільшення зшивок колагену і фіброзу міокарда [10].

Крім того, за наявності порушення толерантності до глюкози у хворих із СН виявляється тісна кореляційна залежність сироваткового рівня галектину з ФНП. Ця залежність зростає з прогресуванням ІР, що може бути обумовлене зростанням ступеня фіброзу при посиленні запалення та інсулінорезистентності.

#### ВИСНОВКИ

1. Толерантність до фізичного навантаження та величина ФВ ЛШ знаходяться в прямій залежності від рівня глюкози крові.

2. Рівень галектину-3 прямопропорційно пов'язаний з рівнем інсуліну крові та з діастолічною функцією міокарда. З підвищенням сироваткового рівня галектину зростає вираженість діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

3. За наявності порушення толерантності до глюкози у хворих із СН виявляється тісна кореляційна залежність сироваткового рівня галектину з ФНП. Ця залежність зростає з прогресуванням ІР.

#### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є дослідження та аналіз зв'язків між змінами рівнів показників імунного запалення, галектину-3, індексу інсулінорезистентності, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки при серцевій недостатності різної етіології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Попов В.В., Копица Н.П. и др. // *Серце і судини*. – 2011. – №2. – С. 108-113.
2. Гайдаєв Ю.О. // *Международ. эндокринол. журн.* – 2009. – №2 (4). – С. 9-14.
3. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. // *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* – 2013. – №9 (1). – С. 62-65.
4. Жердьова Н.М. // *Укр. мед. часопис.* – XI/XII 2013. – Вип. 6 (98). – С. 53-54.
5. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011 року).
6. Целуйко В.И., Вашакідзе З.С., Мотылевская Т.В. и др. // *Ліки України*. – 2011. – №4 (8). – С. 32-35.
7. Уильямс Г., Пикап Д. *Руководство по диабету*. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 248 с.
8. Bauters C., Lamblin N., McFadden E.P. et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 1-16.
9. Calvier L., Miana M., Reboul P. et al. // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33 (1) – P. 67-75.
10. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C. et al. // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 785-792.
11. deFilippi C.R., Felker G.M. // *US Cardiol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 67-70.
12. Diez J. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9. – P. 546-550.
13. Dumic J., Dabelic S., Flögel M. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 1760. – P. 616-635.
14. Fasshauer M., Paschke R. // *Diabetol.* – Vol. 46 (12). – P. 1594-1603.
15. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T. et al. *Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis.* // *PLoS ONE* 7, e52036 (2012).
16. Giacco F., Brownlee M. // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 1058-1070.
17. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. (International Diabetes Federation, 2013).*
18. Jellis C., Wright J., Kennedy D. et al. // *Circulation: Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4. – P. 693-702.
19. McAlister F., Berry C., Doughty R.N. et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1750-1757.
20. Melvin R. // *Insulin.* – 2006. – Vol. 1. – P. 22-37.
21. Mehra V.C., Ramgolam V.S., Bender J.R. // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78 (4). – P. 805-818.
22. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251-259.
23. Poornima I.G., Parikh P., Shannon R.P. // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 596.
24. Porter K.E., Turner N.A. // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 123 (2). – P. 255-278.
25. Ritchie S.A., Ewart M.N., Perry C.G. et al. // *Clinical Sci.* – 2004. – Vol. 107. – P. 519-532.
26. Sangaralingham S.J., Huntley B.K., Martin F.L. et al. // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 201-207.
27. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 2215-2222.
28. Sarwar N., Sattar N., Gudnason V., Danesh J. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 – P. 2491-2497.
29. Strissel K.J., Stancheva Z., Miyoshi H. // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56 (12). – P. 2910-2918.
30. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2002. – Vol. 95 (3). – P. 204-212.
31. Wakasaki H., Koya D., Schoen F.J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 9320-9325.
32. Wong C., Marwick T.H. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4. – P. 436-443.
33. Yu Q., Gao F., Ma X.L. // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 516-524.

**РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

Г.В.Болотських, Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

Ключові слова: інсулінорезистентність; фактор некрозу пухлин альфа; галектин-3; серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; цукровий діабет 2 типу

Вивчені рівні сироваткових ФНО- $\alpha$ , сироваткового Гал-3 у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією на тлі інсулінорезистентності та ЦД 2 типу та без нього та їх зв'язки. Обстежено 72 пацієнтів (39 чоловіків і 33 жінки, середній вік  $62,1 \pm 9,2$  років) з СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу, ФВ ЛШ  $> 45\%$ , на тлі ІР і ЦД 2 типу. В сироватці крові методом ІФА визначали вміст галектину-3, ФНП- $\alpha$  та інсуліну відповідно до інструкцій виробника. Для оцінки ступеня ІР використовувався гомеостатичний індекс ІР (НОМА-ІР), що розраховувався за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкЕД/мл)} / 22,5$ , після чого залежно від наявності ІР пацієнти були розподілені на три підгрупи.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою статистичного пакету SPSS 17.0. При порівнянні вибірок використовували непараметричний критерій Краскела-Уоллеса. Для встановлення взаємозв'язку застосовували багатофакторний кореляційний аналіз з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при  $p < 0,05$ . У результаті проведеного дослідження було встановлено, що сироваткові концентрації галектину-3, ФНО- $\alpha$ , інсуліну у хворих із СН та ІР були достовірно вищими, ніж у групах хворих із СН без ІР та ЦД та хворих із СН та ЦД ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  і  $p < 0,0001$ , відповідно). Встановлена асоціація між рівнем галектину-3 і величиною співвідношення пікових швидкостей трансмітрального кровоплину (E/A) ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ); пряму залежність з сироватковим рівнем ФНО ( $r = 0,610$ ;  $p < 0,001$ ); з рівнем інсуліну ( $r = 0,331$ ;  $p < 0,01$ ); величиною індексу НОМА ( $r = 0,293$ ;  $p < 0,02$ ). В свою чергу, сироватковий рівень ФНО мав пряму залежність малої сили з індексом НОМА ( $r = 0,259$ ;  $p < 0,05$ ). Також виявлені достовірні взаємозв'язки рівня Гал-3 з сироватковими рівнями ФНО у групі хворих із СН на тлі ІР та СН на тлі ЦД, проведено пошук вірогідності різниці сил зв'язку. Аналіз продемонстрував, що сила зв'язку сироваткового рівня ФНО з галектином зростає від хворих з ІР ( $r = 0,520$ ) до пацієнтів із ЦД ( $r = 0,709$ ) ( $p_{rr} < 0,05$ ).

## РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.В.Болотских, Ю.С.Рудик, С.Н.Пивовар

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»

Ключевые слова: инсулинорезистентность; фактор некроза опухоли альфа; галектин-3; сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка; сахарный диабет 2 типа

Изучены уровни сывороточных ФНО- $\alpha$  и Гал-3 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией на фоне ИР и СД 2 типа и без него, а также их связи. Обследовано 72 пациента (39 мужчин и 33 женщины, средний возраст  $62,1 \pm 9,2$  лет) с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза, ФВ ЛЖ  $>45\%$ , на фоне ИР и СД 2 типа. В сыворотке крови методом ИФА определяли содержание галектина-3, ФНО- $\alpha$  и инсулина в соответствии с инструкциями изготовителя. Для оценки степени инсулинорезистентности использовался гомеостатический индекс ИР (НОМА-IR), рассчитываемый по формуле:  $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ , после чего в зависимости от наличия ИР пациенты были распределены на три подгруппы. Статистическая обработка проводилась при помощи статистического пакета SPSS 17.0. При сравнении выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллеса. Для установления взаимосвязи применяли многофакторный корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при  $p < 0,05$ . В результате проведенного исследования было установлено, что сывороточные концентрации галектина-3, ФНО- $\alpha$  и инсулина у больных с СН и ИР были достоверно выше, чем в группах больных с СН без ИР и СД и больных с СН и СД ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,0001$ , соответственно). Установлена ассоциация между уровнем галектина-3 и величиной соотношения пиковых скоростей трансмітрального кровотока (E/A) ( $r = -0,272$ ,  $p < 0,05$ ); сывороточным уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,610$ ,  $p < 0,001$ ); уровнем инсулина ( $r = 0,331$ ,  $p < 0,01$ ); величиной индекса НОМА ( $r = 0,293$ ,  $p < 0,02$ ). Также выявлены достоверные взаимосвязи уровня Гал-3 с сывороточными уровнями ФНО- $\alpha$  в группе больных с СН на фоне ИР и СН на фоне СД, проведен поиск достоверности разницы сил связи. Анализ продемонстрировал, что сила связи сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  и галектина-3 возрастает от больных с ИР ( $r = 0,520$ ) до пациентов с СД ( $r = 0,709$ ) ( $p_{rr} < 0,05$ ).

Адреса для листування:

61039, м. Харків, пр. Постишева, 2А.

Тел. (57) 370-28-18. E-mail: info@therapy.gov.ua.

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

Надійшла до редакції 09.09.2014 р.