

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-005.4-036.1-06:616.12-008.313-092-056.257

DOI 10.11603/2415-8798.2017.2.7708

©П. П. Бідзіля

Запорізький державний медичний університет

ОБМІН АДИПОЦИТОКІНІВ ТА ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА, ОЖИРІННЯМ ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Резюме. Фібриляція передсердь (ФП) асоціюється зі збільшенням ризику виникнення, прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) та смерті. Значущими факторами виникнення ФП у хворих на ХСН є значний вік, чоловіча стать, цукровий діабет, клапанна хвороба серця та ожиріння. Останнім часом все більше дослідників фокусується на вивченні ролі адипоцитокінів та показників системного імунного запалення у виникненні ФП при ХСН.

Мета дослідження – вивчити особливості обміну адипоцитокінів та імунopatологічних змін при ХСН із надмірною масою тіла, ожирінням та супутньою ФП за допомогою визначення вмісту адипонектину, резистину, інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) в сироватці крові.

Матеріали і методи. Загалом обстежено 117 пацієнтів. До основної групи увійшли хворі на ХСН II–III функціональних класів із нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням I–III ступенів. Відповідно до мети дослідження, пацієнтів із ХСН поділили на 2 підгрупи: з супутньою ФП (38 хворих (36,2 %)) та без супутньої ФП (67 хворих (63,8 %)). ХСН була наслідком хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) та їх поєднання. Групою порівняння були 12 хворих із хронічними формами ІХС та АГ, із нормальною масою без клініко-інструментальних ознак ХСН. Розраховуючи індекс маси тіла (ІМТ), встановлювали нормальну, надмірну масу тіла та ступінь ожиріння. За допомогою імуноферментного методу в сироватці крові визначали рівень адипонектину, резистину, IL-6, IL-10 та TNF- α .

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на ХСН із надмірною масою тіла, ожирінням та супутньою ФП обмін адипоцитокінів характеризується переважанням активності адипонектину та резистину в сироватці крові. Наявність ФП при ХСН у хворих із зайвою масою супроводжувалась тяжкими проявами імунopatологічних змін у вигляді вірогідно вищих показників як прозапальних IL-6 та TNF- α , так і протизапального IL-10.

Висновки. Супутня фібриляція передсердь при ХСН із надмірною масою тіла та ожирінням асоціюється з надмірною активацією адипоцитокінової системи паралельно з тяжкими імунopatологічними проявами.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; фібриляція передсердь; адипоцитокіни; цитокіни; надмірна маса; ожиріння.

ВСТУП Фібриляція передсердь (ФП) асоціюється зі збільшенням ризику виникнення, прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) та смерті [1, 2]. Значущими факторами виникнення ФП у хворих на ХСН є значний вік, чоловіча стать, цукровий діабет, клапанна хвороба серця та ожиріння [3]. У патогенезі ФП беззаперечною є роль структурно-функціональних порушень серця, найголовнішими з яких є дилатація лівого передсердя, наявність і прогресування систолічної та діастолічної дисфункцій міокарда [3, 4]. Останнім часом все більше дослідників фокусується на вивченні ролі адипоцитокінів [5, 6] та показників системного імунного запалення [7–9] у виникненні ФП при ХСН. Це пояснюється тісним взаємозв'язком показників обміну адипоцитокінів та імунopatологічних реакцій із традиційними факторами ризику розвитку та прогресування ФП в умовах ХСН, зокрема ожирінням [10]. Останні десятиліття поширення ожиріння в усьому світі набуло ознак глобальної епідемії [11]. Надмірне накопичення жирової тканини супроводжується порушенням адипоцитокінового обміну з подальшою активацією імунopatологічних змін, збільшенням агрегатної та коагуляційної активності в крові, порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів, промоцією ремоделювання міокарда, що є головними патогенетичними складовими формування та прогресування ФП та ХСН [11].

Епідемічні поширення ФП і ХСН, що тривають, дуже часто є коморбідними станами. Збільшення кількості хворих із надмірною масою тіла та ожирінням зумовлюють необхідність подальшого вивчення даної категорії хворих. Незначна кількість робіт, у яких би одночасно вивчалися стан адипоцитокінової системи та імунopatологічні зміни у хворих на ХСН із надмірною масою тіла та супутньою

ФП, та неоднотайність поглядів стосовно виявлених змін, роблять обраний напрямок дослідження актуальним та своєчасним.

Метою дослідження було вивчити особливості обміну адипоцитокінів та імунopatологічних змін при ХСН із надмірною масою тіла, ожирінням та супутньою фібриляцією передсердь, за допомогою визначення вмісту адипонектину, резистину, інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) в сироватці крові.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Загалом обстежено 117 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в центральній клінічній лікарні № 4 м. Запоріжжя. До основної групи увійшли хворі на ХСН II–III функціональних класів (ФК) із нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням I–III ступенів. Відповідно до мети дослідження, пацієнтів із ХСН поділили на 2 підгрупи: з супутньою ФП (38 хворих (36,2 %)) та без супутньої ФП (67 хворих (63,8 %)). У структурі ФП у досліджуваних переважала постійна форма аритмії (25 хворих (65,8 %)), другою була персистуюча форма захворювання (9 хворих (23,7 %)), а меншість становила пароксизмальна форма (4 хворих (10,5 %)). ХСН у досліджуваних була наслідком хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) (стабільна стенокардія напруги, постінфарктний і дифузний кардіосклероз), артеріальною гіпертензією (АГ) та їх поєднанням. Групою порівняння були 12 хворих із хронічними формами ІХС та АГ, з нормальною масою без клініко-інструментальних ознак ХСН. Діагноз ХСН встановлювали згідно з Рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [12]. ФК ХСН визначали за

критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Розраховуючи індекс маси тіла (ІМТ), встановлювали нормальну, надмірну масу тіла та ступінь ожиріння.

Дослідження проводили відповідно до настанов Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалила Комісія з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), в роботу обирали пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вміст адипонектину, резистину, ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних наборів реактивів на базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач, професор А. В. Абрамов). Рівень адипонектину, ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α вимірювали за допомогою наборів реактивів Human Adiponectin, IL-6, IL-10 та TNF- α ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Для визначення вмісту резистину використовували набір реактивів Human Resistin ELISA (BioVendor, Чеська республіка).

Статистичну обробку отриманих даних проводили ліцензійним пакетом програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень, використовували методи параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (U-критерій Манна–Уїтні). Категоріальні значення порівнювали за допомогою χ^2 -тесту. Взаємозв'язки параметрів аналізувалися із використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведено у вигляді $M \pm m$ (середнє значення \pm похибка середнього), Me (25, 75 %) (медіана; 25; 75 перцентиль) та абсолютне значення (відсоток) (n (%)). Різниця вважалась вірогідною при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст адипоцитокінів при ХСН із супутньою надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від наявності супутньої ФП, представлено в таблиці. Констатуємо, що за віком та гендерним фактором групи досліджуваних були зіставні. Відносно групи порівняння ІМТ був природно вищим в обох групах із ХСН, без вірогідної різниці між собою. Наявність ФП супроводжувалась достовірним переважанням ФК ХСН із відповідною прямою кореляційною залежністю ($r = +0,39$, $p < 0,05$). Щодо обміну адипокінів встановлено, порівняно з групою без ХСН рівень адипо-

нектину був вірогідно вищим у хворих на ХСН із супутньою ФП (у 9 разів) та без такої (у 4,9 раза). При ХСН з супутньою надмірною масою тіла та ожирінням наявність ФП асоціювалась із переважанням концентрації адипонектину в 1,8 раза ($p < 0,05$), який мав відповідний кореляційний зв'язок ($r = +0,24$, $p < 0,05$). Аналогічні зміни відбувались і з вмістом резистину, що був достовірно вищим у хворих на ХСН з ФП та без порушення ритму (у 4,6 та 3,7 раза відповідно). Рівень резистину в досліджуваних із ХСН та супутньою ФП на 22,4 % перевищував показник хворих на ХСН без аритмії ($p < 0,05$). Виявлена пряма кореляція концентрації резистину та наявності ФП ($r = +0,25$, $p < 0,05$). У хворих на ХСН з надмірною масою тіла та ожирінням відбувалась надмірна активація прозапальної ланки імунопатологічних змін. Це виявлялось вірогідно вищим рівнем ІЛ-6 та TNF- α у хворих на ХСН як із супутньою ФП (у 4,2 та 10,6 раза відповідно), так і без порушення ритму (у 3 та 5 рази відповідно). При ХСН наявність ФП супроводжувалась максимальними проявами імунного запалення, вміст ІЛ-6 та TNF- α переважав значення групи без супутньої аритмії (у 1,4 та 2,1 раза відповідно ($p < 0,05$)). Наявність ФП мала позитивний кореляційний зв'язок з рівнем ІЛ-6 ($r = +0,25$, $p < 0,05$) та TNF- α ($r = +0,29$, $p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігалась із вмістом протизапального ІЛ-10. Його рівень у досліджуваних групи порівняння вірогідно поступався показникам хворих на ХСН із ФП (у 11,2 раза) та без супутньої ФП (у 5,9 раза). У хворих на ХСН найбільші значення ІЛ-10 встановлені при ФП та у 1,9 раза перевищували показник досліджуваних без супутнього порушення ритму ($p < 0,05$). Наявна пряма кореляційна залежність рівня ІЛ-10 з ФП ($r = +0,29$, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХСН із надмірною масою тіла, ожирінням та супутньою ФП обмін адипоцитокінів характеризується переважанням активності адипонектину та резистину в сироватці крові. Наявність ФП при ХСН у хворих із зайвою масою супроводжувалась тяжкими проявами імунопатологічних змін у вигляді вірогідно вищих показників як прозапальних ІЛ-6 та TNF- α , так і протизапального ІЛ-10. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, що довели збільшення рівня адипонектину та резистину в сироватці крові хворих на ХСН [13] та ФП [6].

ВИСНОВКИ Супутня фібриляція передсердь при ХСН із надмірною масою тіла та ожирінням асоціюється з надмірною активацією адипоцитокінової системи паралельно з тяжкими імунопатологічними проявами.

Таблиця. Вміст адипоцитокінів, цитокінів та їх співвідношення при хронічній серцевій недостатності з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від наявності фібриляції передсердь

Показник, одиниці вимірювань	Група порівняння, n=12	ХСН із ФП, n=38	ХСН без ФП, n=67
Вік, роки	65,2 \pm 2,74	67,2 \pm 1,75	63,1 \pm 1,61
Жінки, n (%)	6 (50 %)	21 (55,3 %)	34 (50,7 %)
Чоловіки, n (%)	6 (50 %)	17 (44,7 %)	33 (49,3 %)
ІМТ, кг/м ²	23,9 \pm 0,33	32,1 \pm 0,96*	31,8 \pm 0,87*
ФК ХСН	–	2,71 \pm 0,07	2,37 \pm 0,06 ¹
Адипонектин, мкг/мл	3,40 (2,65; 4,35)	30,7 (14,1; 42,4)*	16,8 (9,4; 37,4)* ¹
Резистин, нг/мл	4,55 (4,25; 5,04)	20,8 (13,4; 57,4)*	17,0 (11,4; 40,8)* ¹
ІЛ-6, пг/мл	1,93 (1,47; 2,16)	8,19 (3,76; 24,9)*	5,87 (3,30; 10,2)* ¹
ІЛ-10, пг/мл	0,22 (0,16; 0,31)	2,46 (1,04; 10,1)*	1,30 (0,85; 2,10)* ¹
TNF- α , пг/мл	2,31 (1,98; 2,75)	24,5 (12,2; 49,9)*	11,6 (5,93; 21,6)* ¹

Примітка. Різниця показників вірогідна порівняно з такими: * – у групі порівняння; ¹ – між групами хворих на ХСН ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень Планується встановлення взаємозв'язків рівня адипокінів та цитокінів

із структурно-функціональними показниками серця при ХСН на тлі надмірної маси тіла та ожиріння.

Список літератури

1. The relationship between D-dimer level and the development of atrial fibrillation in patients with systolic heart failure / A. Zorlu, E. Akkaya, H. Altay [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 343–348.
2. Anter E. Atrial fibrillation and heart failure treatment considerations for a dual epidemic / E. Anter, M. Jessup, D. Callans // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2516–2525.
3. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation / J. Jalife // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2014. – Vol. 29. – P. 20–27.
4. Bangalore S. Role of left atrial size in risk stratification – and prognosis of patients undergoing stress echocardiography / S. Bangalore, S. S. Yao, F. A. Chaudhry // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1254–1262.
5. Increased level of resistin predicts development of atrial fibrillation / K. S. Özcan, B. Güngör, S. Altay [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – P. 308–312.
6. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the framingham offspring study / M. Rienstra, J. X. Sun, S. A. Lubitz [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163. – P. 119–124.
7. Alkhiary W. Serum concentrations of interleukin-33 and its soluble receptor sST2 in patients with persistent atrial fibrillation / W. Alkhiary, M. Abdalaal, A. El-Sabbagh // *J. Mol. Biomark. Diagn*. – 2015. – Vol. 6. – P. 3. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9929.1000235>
8. Giannopoulos G. Inflammation fueling atrial fibrillation substrate: seeking ways to "cool" the heart / G. Giannopoulos, M. Cleman, S. Deftereos // *Med. Chem*. – 2014. – Vol. 10. – P. 663–671.
9. The role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li, J. Solus, Q. Chen [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – P. 438–444.
10. Cardiac biomarkers: New tools for heart failure management / N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 147–164.
11. Mechanisms of heart failure in obesity / I. A. Ebong, D.C. Jr. Goff, C. J. Rodriguez [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 8. – P. 540–548.
12. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков [и др.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 1. – С. 6–44.
13. Характеристика імунopatологічних реакцій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності / Л. Г. Воронков [та ін.] // *Український ревматологічний журнал*. – 2016. – № 4 (66). – С. 35–40.

Отримано 07.03.17

©P. P. Bidzilya

Zaporizhzhia State Medical University

ADIPOCYTOKINES METABOLISM AND IMMUNE-PATHOLOGIC CHANGES IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH OVERWEIGHT, OBESITY AND ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION

Summary. Atrial fibrillation (AF) is associated with increased risk of progression of chronic heart failure (CHF) and death. Significant factors of onset of AF in patients with CHF is a significant age, male sex, diabetes, valvular heart disease, and obesity. Recently more and more researchers focus on the study of the role adipocytokines and indexes of systemic immune inflammation in the occurrence of AF in CHF

The aim of the study – to investigate adipocytokines metabolism and immune-pathological changes in CHF patients with overweight, obesity and concomitant atrial fibrillation (AF), by determining the serum content of adiponectin, resistin, interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α).

Materials and Methods. We examined 117 patients. The main group included patients with CHF II-III functional class with normal, overweight and obesity I-III degree. According to the purpose of the study, the patients with CHF were divided into 2 subgroups: with concomitant AF (38 patients (36.2 %)), and without concomitant AF (67 patients (63.8 %)). CHF was the result of chronic forms of ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH) and combinations thereof. The comparison group was 12 patients with chronic forms of IHD and AH, with normal weight, without clinical and instrumental signs of CHF. Calculating the body mass index (BMI) were set the normal weight, overweight and degree of obesity. By ELISA in the serum of blood we determined the level of adiponectin, resistin, IL-6, IL-10 and TNF- α .

Results and Discussion. It is established that in CHF patients with overweight, obesity and related AF adipocytokines metabolism is characterized by a predominance of activity of adiponectin and resistin in the blood serum. The presence of AF in CHF patients with excess weight were accompanied by more severe manifestations immune-pathological changes in the form of significantly higher values as proinflammatory IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10.

Conclusions. Concomitant atrial fibrillation in CHF with overweight and obesity is associated with excessive activation of adipocytokines system in parallel with more severe manifestations immune-pathological changes.

Key words: chronic heart failure; atrial fibrillation; adipocytokines; cytokines; overweight; obesity.

ОБМЕН АДИПОЦИТОКИНОВ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ОЖИРЕНИЕМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Резюме. Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциируется с увеличением риска возникновения, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти. Значительными факторами возникновения ФП у больных ХСН является старший возраст, мужской пол, сахарный диабет, клапанная болезнь сердца и ожирение. В последнее время все больше исследователей фокусируются на изучение роли адипоцитокинов и показателей системного иммунного воспаления в возникновении ФП при ХСН.

Цель исследования – изучить особенности обмена адипоцитокинов и иммунопатологических изменений при ХСН с избыточной массой тела, ожирением и сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью определения содержания адипонектина, резистина, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) в сыворотке крови.

Материалы и методы. Всего обследовано 117 пациентов. В основную группу вошли больные ХСН II–III функциональных классов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I–III степеней. Согласно цели исследования, пациенты с ХСН были разделены на 2 подгруппы: с сопутствующей ФП (38 больных (36,2 %)) и без сопутствующей ФП (67 больных (63,8 %)). ХСН была следствием хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и их сочетания. Группой сравнения были 12 больных хроническими формами ИБС и АГ, с нормальным весом без клинико-инструментальных признаков ХСН. Рассчитывая индекс массы тела (ИМТ), устанавливали нормальную, избыточную массу тела и степень ожирения. С помощью иммуноферментного метода в сыворотке крови определяли уровень адипонектина, резистина, IL-6, IL-10 и TNF- α .

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что у больных ХСН с избыточной массой тела, ожирением и сопутствующей ФП обмен адипоцитокинов характеризуется преобладанием активности адипонектина и резистина в сыворотке крови. Наличие ФП при ХСН у больных с лишним весом сопровождалась более тяжелыми проявлениями иммунопатологических изменений в виде достоверно более высоких показателей как провоспалительных IL-6 и TNF- α , так и противовоспалительного IL-10.

Выводы. Сопутствующая фибрилляция предсердий при ХСН с избыточной массой тела и ожирением ассоциируется с чрезмерной активацией адипоцитокиновой системы параллельно с более тяжелыми проявлениями иммунопатологических изменений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; адипоцитокины; цитокины; избыточная масса; ожирение.