

# Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактора некрозу пухлини $\alpha$ та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, М.Р. Ільницька, Т.І. Гавриленко, А.В. Ляшенко, Л.В. Якушко, Н.А. Рижкова, Г.В. Пономарьова

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, адипокіни, фактор некрозу пухлини  $\alpha$

Останніми роками зростає інтерес дослідників до ролі гормонів жирової тканини (адипокінів) при серцево-судинних захворюваннях. Показано значення цих гормонів у реалізації низки біологічних процесів, зокрема в регуляції енергетичного обміну, нейроендокринної активності, імунозапальної відповіді [2, 9, 38]. Як відомо, лептин впливає на центри голоду і насичення в гіпоталамусі, бере участь у мозковій регуляції енергетичного гомеостазу та контролює масу тіла шляхом зниження синтезу і вивільнення нейропептиду Y, що викликає почуття голоду [21]. Лептин також регулює гомеостаз жирних кислот, чинить прозапальну дію, зокрема шляхом активації секреції жировою тканиною прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини  $\alpha$  – ФНП- $\alpha$ ) [17, 31]. Хронічна гіперлептинемія через активацію симпатoadреналової системи впливає на розвиток артеріальної гіпертензії [10]. Синтез лептину в адипоцитах стимулюється інсуліном, меншою мірою катехоламінами; своєю чергою лептин підвищує чутливість клітин печінки і м'язової тканини до дії інсуліну [20, 30]. Відомо, що надлишок лептину призводить до пригнічення секреції інсуліну та сприяє розвитку інсулінорезистентності (ІР) інсулінозалежних тканин [8, 20]. Показано, що взаємодія лептину

та адипонектину в регуляції ліпідного обміну в периферичних тканинах визначається шляхом активації аденозинмонофосфат-залежної протеїнкінази і подальшого збільшення окиснення жирних кислот [18]. Попередні дослідження показали, що підвищені концентрації лептину в плазмі крові прямо корелюють з рівнями тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [29]. Вважають, що ІР на тлі ожиріння сприяє підвищенню рівня тригліцеридів плазми крові. Своєю чергою гіпертригліцеридемія часто асоціюється зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), що свідчить про можливу метаболічну взаємодію цих фракцій [32]. Дослідження WOSCOP показало, що високий рівень лептину в плазмі крові асоційований з підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [41].

На відміну від лептину, адипонектин пригнічує диференціювання преадипоцитів, чинить антиатерогенну та протизапальну дію. Адипонектин поліпшує метаболізм глюкози, підвищує чутливість до інсуліну м'язових та печінкових клітин [33]. На теперішній час виконана значна кількість досліджень, які дозволили встановити основні закономірності порушень обміну лептину й адипонектину при ожирінні та метаболічно-

му синдромі [3, 5, 11, 16]. Утім, є лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню стану адипокінів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [1, 37]. Також отримано обмаль даних щодо зв'язку гормонального стану жирової тканини з ІР у зазначеної категорії пацієнтів [23, 36]. Актуальність дослідження в цьому напрямку визначається тим, що на разі синдром ХСН розглядають як потенційно інсулінорезистентний стан [35]. Прозапальні цитокіни та нейрогормони, такі як ФНП- $\alpha$ , катехоламіни і ангіотензин II, як відомо, утворюються та циркулюють у підвищених концентраціях при серцевій недостатності й виступають посередниками активації ліполізу та формування ІР [28, 40, 42].

Отже, дані літератури щодо механізмів ІР при ХСН та її зв'язку з порушеннями обміну адипокінів, імунозапальною відповіддю, а також станом ліпідного обміну в таких пацієнтів дуже обмежені [43].

Мета роботи – дослідити стан гормонів жирової тканини та гуморальної ланки системної запальної відповіді (фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ), а також ліпідного обміну залежно від наявності феномену інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною систолічною серцевою недостатністю.

## Матеріал і методи

Досліджено 107 пацієнтів з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA без цукрового діабету (94 чоловіки, 13 жінок віком у середньому  $(60,0 \pm 11,3)$  року, 84 пацієнти з ішемічною хворобою серця, 23 – з дилатаційною кардіоміопатією), із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $\leq 40\%$ ). До контрольної групи увійшли 16 практично здорових зіставних за віком осіб.

Клінічний діагноз встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальноклінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Показник індексу маси тіла (ІМТ) розраховували в пацієнтів з ХСН після досягнення еуволемічного стану. У дослідження не залучали хворих з декомпенсованою ХСН, таких, що на момент обстеження мали статус курця, вік понад 75 років, набуті та/або природжені вади серця,

інфаркт міокарда, мозковий інсульт або тромбоемболію гілок легеневої артерії давністю до 6 міс, запальні ураження серця, цукровий діабет 1-го та 2-го типів, термінальну стадію ниркової та печінкової недостатності, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень III–IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН згідно з чинними національними рекомендаціями [6].

Стан чутливості до інсуліну оцінювали за розрахунковим індексом НОМА за формулою:  $\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$  [26]. Саме зазначений індекс найбільш широко застосовують з відповідною метою [7]. Чим вищий індекс НОМА, тим нижча чутливість до інсуліну і, отже, вища ІР. Критерієм ІР слугувала величина індексу НОМА  $\geq 2,77$  згідно з чинними національними рекомендаціями [4]. Інсулін та гормони жирової тканини визначали імунферментним методом за допомогою автоматичного імунферментного аналізатора ІEMS LabSystems (Фінляндія) з використанням спеціальних наборів: інсулін (DRG Diagnostics, Німеччина), лептин (DRG Diagnostic, Німеччина), адипонектин (Assaypro, США). Глюкозу, ліпідний спектр та рівень сечової кислоти в плазмі крові визначали автоматичним біохімічним аналізатором «А-25» (BioSystems, Іспанія). Для встановлення вмісту ФНП- $\alpha$  у плазмі крові використовували імунферментні тест-системи виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (Росія). У пацієнтів розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта – Голта [13]. Усі зазначені дослідження виконували всім пацієнтам після досягнення еуволемічного стану.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм SPSS Statistics. Застосовували такі методи описової статистики, як точний критерій Фішера, критерій Стьюдента або критерій Манна – Уїтні. У разі нормального розподілу даних описували середні значення і середні відхилення, при ненормальному розподілі – медіана (нижній та верхній кuartиль) – Me (Q1; Q4). Показники в пацієнтів з ХСН та осіб контрольної групи порівнювали з використанням методів дисперсійного аналізу (ANOVA). Щільність взаємозв'язку між параметрами оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. За рівень значущості прийнято менше ніж 0,05.

## Результати та їх обговорення

Залежно від величини індексу НОМА хворих розділили на групи: I (n=62) – пацієнти без IP (НОМА < 2,77) і II (n=45) – хворі з IP (НОМА ≥ 2,77). Феномен IP спостерігали в 42 % пацієнтів з ХСН, причому медіана за індексом НОМА у пацієнтів з IP становила 3,58 (2,96; 5,74) проти 1,85 (0,95; 2,31) у хворих без IP (P<0,001). Близько третини пацієнтів (33 із 107) мали значення індексу НОМА від 3,0 і більше (рис. 1).

Пацієнти з IP мали вищі рівні глюкози натще (5,39±0,59) проти (4,98±0,62) ммоль/л (P=0,001). Рівень інсуліну в плазмі крові у хворих з IP був суттєво вищим (15,34 (12,97; 24,27) мкОд/мл) порівняно як з групою пацієнтів без IP (7,87 (4,87; 10,39) мкОд/мл; P<0,001), так і порівняно з контрольною групою (9,07 (6,47; 12,39) мкОд/мл; P<0,001).

За статевим розподілом, середнім віком, ІМТ, окружністю талії (ОТ), частотою скорочень серця (ЧСС), рівнем систолічного артеріального тиску (САТ), розрахунковими величинами ШКФ, етіологічним чинником ХСН, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ), частотою постійної/персистентної фібриляції передсердь (ФП), розподілом за ФК за NYHA групи пацієнтів з IP та без IP достовірно не розрізнялися (табл. 1).

Групи також не розрізнялися за структурою підтримувальної фармакотерапії (табл. 2).

Таблиця 1

Основні клініко-демографічні та гемодинамічні показники в пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Величина та частота виявлення показника у групах		P
	I (n=62)	II (n=45)	
Чоловіки, n (%)	54 (87,1 %)	40 (88,49 %)	1,000
Вік, M±SD	60,03±11,30	58,11±11,23	0,386
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,30±5,93	29,89±5,02	0,584
ОТ, см, M±SD	102,87±14,44	106,87±13,28	0,148
ІХС, n (%)	49 (79,0 %)	35 (77,8 %)	1,000
АГ, n (%)	43 (69,4 %)	32 (71,1 %)	1,000
ІМ, n (%)	17 (27,4 %)	13 (28,9 %)	1,000
ДКМП, n (%)	13 (21,0 %)	10 (22,2 %)	1,000
ФП, n (%)	33 (53,2 %)	27 (60,0 %)	0,556
II ФК за NYHA, n (%)	25 (40,3 %)	18 (40,0 %)	1,000
III–IV ФК за NYHA, n (%)	37(59,7 %)	27 (60,0 %)	1,000
ЧСС за 1 хв, Me (Q1; Q4)	83,00 (72,75; 101,75)	85,00 (72,0; 115,0)	0,757
САТ, мм рт. ст., Me (Q1; Q4)	117,5 (108,75; 121,2)	115,0 (110,0; 120)	0,748
ФВ ЛШ, %, M±SD	27,56±7,94	27,51±8,45	0,973
ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> ), M±SD	65,35±13,42	64,27±13,81	0,687

**Примітка.** У разі нормального розподілу даних описували середні значення (M) і середні відхилення (SD), при ненормальному розподілі – медіана, нижній і верхній квартиль Me (Q1; Q4). Різниця показників між групами статистично незначуща (P>0,05).

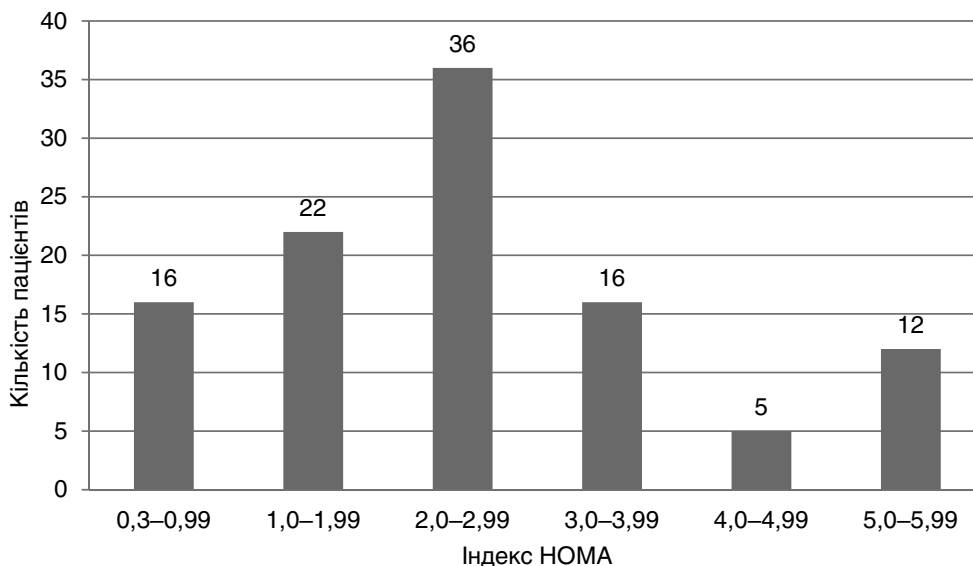


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з ХСН за індексом НОМА.

Таблиця 2

Структура фармакотерапії в групах пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Частота виявлення показника у групах		P
	I (n=62)	II (n=45)	
ІАПФ	42 (67,7 %)	34 (75,6 %)	0,399
Бета-адреноблокатори	57 (91,9 %)	44 (97,8 %)	0,397
Антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів	55 (88,7 %)	38 (84,4 %)	0,570
Івабрадин	7 (11,3 %)	6 (13,3 %)	0,722
Дигоксин	3 (4,8 %)	1 (2,2 %)	0,637
Аміодарон	26 (41,9 %)	17 (37,8 %)	0,694
Статини	33 (53,2 %)	27 (60 %)	0,590
Діуретики	60 (96,8 %)	42 (93,3 %)	0,648
Аллопуринол	6 (9,7 %)	4 (8,9 %)	1,000

**Примітка.** Різниця показників між групами статистично незначуща ( $P>0,05$ ). ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Таблиця 3

Гормони жирової тканини в пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Величина показника у групах		
	контроль-ний (n=12)	I (n=62)	II (n=45)
Лептин, нг/мл, Me (Q1; Q4)	3,68 (2,89; 4,19)	5,53 (1,36; 16,97)	8,30 (3,69; 22,01)*°
Адипонектин, мкг/мл, M±SD	7,94±2,77	10,81±4,45*	11,65±3,81*
Лептин/адипонектин, Me (Q1; Q4)	0,47 (0,33; 0,73)	0,69 (0,12; 1,89)	1,045 (0,35; 1,97)

**Примітка.** У разі нормального розподілу даних описували середні значення (M) і середні відхилення (SD), при ненормальному розподілі – медіана, нижній і верхній квартиль Me (Q1; Q4). Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – в осіб контрольної групи ( $P<0,05$ ); ° – у пацієнтів I групи ( $P=0,004$ ).

У пацієнтів з ХСН та ІР виявився достовірно більш високий рівень лептину плазми крові (табл. 3) порівняно з пацієнтами з ХСН без ІР. Концентрація лептину також достовірно відрізнялася в пацієнтів з ХСН та ІР від показника в осіб контрольної групи ( $P=0,006$ ). Достовірної різниці щодо концентрації адипонектину між групами не було. Водночас у контрольній групі рівень адипонектину виявився достовірно нижчим порівняно з групами з ІР ( $P=0,004$ ) та без ІР ( $P=0,019$ ). Відношення лептин/адипонектин у I і II групах достовірно не відрізнялося.

У пацієнтів з ХСН з ІР та без ІР не виявлено достовірних відмінностей показників ліпідного спектра крові (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові в пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Величина показника у групах		P
	I (n=62)	II (n=45)	
Загальний холестерин, ммоль/л, M±SD	4,75±1,27	4,52±1,30	0,355
Тригліцериди, ммоль/л, Me (Q1; Q4)	1,05 (0,72; 1,40)	1,06 (0,79; 1,46)	0,687
ХС ЛПВЩ, ммоль/л, M±SD	1,31±0,30	1,2±1,04	0,269
ХС ЛПНЩ, ммоль/л, M±SD	2,93±1,01	2,70±1,02	0,247
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л, M±SD	0,52±0,23	0,57±0,32	0,613
Індекс атерогенності, M±SD	2,69±0,86	2,68±0,93	0,783

**Примітка.** У разі нормального розподілу даних описували середні значення (M) і середні відхилення (SD), при ненормальному розподілі – медіана, нижній і верхній квартиль Me (Q1; Q4). Різниця показників між групами статистично незначуща ( $P>0,05$ ). ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Рівень циркулюючого ФНП-α у пацієнтів з ХСН з ІР виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів без ІР (3,4 (1,35; 19,25) пг/мл проти 2,8 (0,82; 5,38) пг/мл;  $P=0,041$ ) (рис. 2). Не виявлено достовірної різниці щодо вмісту інтерлейкіну-6 у плазмі крові між групами хворих на ХСН з ІР і без ІР (відповідно 2,99 (1,55; 9,23) пг/мл проти 5,03 (2,25; 9,82) пг/мл;  $P=0,381$ ); не отримано також достовірних відмінностей між групами щодо концентрації С-реактивного білка у плазмі крові.

У хворих на ХСН з ІР рівень сечової кислоти виявився достовірно вищим порівняно з групою пацієнтів з ХСН без ІР – (549,37±155,23) проти (463,55±131,15) мкмоль/л ( $P=0,003$ ).

Крім того, виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки між індексом НОМА, з одного боку, та інсуліном плазми ( $\rho=0,971$ ;  $P=0,001$ ), глюкозою крові ( $\rho=0,391$ ;  $P=0,001$ ), лептином плазми ( $\rho=0,294$ ;  $P=0,002$ ), відношенням Л/А ( $\rho=0,224$ ;  $P=0,021$ ), рівнем сечової кислоти в плазмі крові ( $\rho=0,238$ ;  $P=0,015$ ) – з другого. Прямий кореляційний зв'язок між індексом НОМА та ФНП-α хоча і наблизився до рівня статистичної значущості, але не був достовірним ( $\rho=0,172$ ;  $P=0,086$ ).

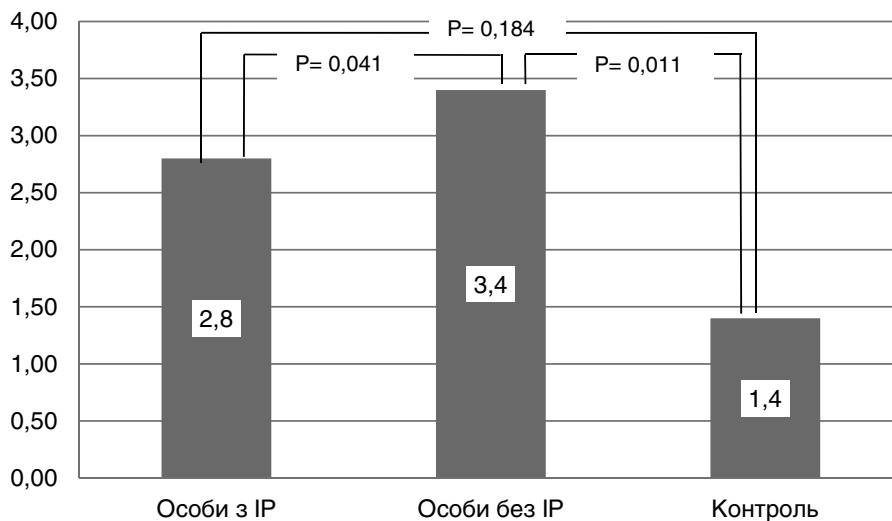


Рис. 2. Рівні циркулюючого ФНП- $\alpha$  у хворих на ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності.

Отримані дані щодо підвищення рівня лептину в пацієнтів з ХСН збігаються з раніше отриманими результатами [24, 37]. Утім, за нашими даними, серед зазначеної категорії хворих найвищі рівні лептину спостерігали в пацієнтів з ІР. Як підтвердження зв'язку між ІР та лептиноутворювальною функцією жирової тканини при ХСН можна розглядати виявлену в нашому дослідженні пряму кореляційну залежність між індексом НОМА та рівнем лептину плазми. Цей факт, вочевидь, не можна пов'язати з більшою масою жирової тканини у хворих з ІР, оскільки на момент обстеження пацієнти I та II груп достовірно не відрізнялися за ІМТ, віком та статевим розподілом (див. табл. 1), перебуваючи в еуволемічному стані.

Серед чинників, що можуть стимулювати утворення та вивільнення лептину (споживання їжі, жирова частка загальної маси тіла, активність гормонів щитоподібної залози, рівень інсуліну плазми крові, активація симпатoadреналової системи) актуальним для хворих на ХСН із ІР реально розглядати активацію гуморальної ланки системного запалення, оскільки саме в цій групі виявлено найвищі рівні циркулюючого ФНП- $\alpha$ .

З огляду на значення гіперлептинемії в розвитку серцево-судинної патології в подальшому вбачається доцільною порівняльна оцінка клінічного прогнозу у хворих на ХСН з ІР і без неї.

Показники ліпідограми в пацієнтів з ХСН I і II груп достовірно не відрізнялися, що дотично може свідчити про відсутність залежності між феноменом ІР та станом ліпідного обміну у хворих на ХСН. Зокрема, це відрізняє останніх від пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом, в яких зазначена залежність є доведеною [14, 39].

Рівень адипонектину в пацієнтів з ХСН виявився достовірно вищим за такий в осіб групи контролю. Це також відрізняє категорію хворих із ХСН від пацієнтів із неускладненою серцевою недостатністю і метаболічним синдромом, в яких, як відомо, рівень адипонектину знижується [19, 25]. Причиною таких відмінностей розглядають гіпотетичну резистентність тканин до адипонектину при ХСН, яка за принципом зворотного зв'язку підтримується продукцією останнього [12, 15, 27]. Утім, клінічні наслідки «адипонектинрезистентності» при ХСН поки що не з'ясовано.

Цікавою знахідкою виявився достовірно вищий рівень сечової кислоти в плазмі крові у хворих на ХСН з ІР. Відомо що, рівень сечової кислоти в плазмі крові розглядають як маркер системного оксидантного стресу, оскільки біпродуктами реакції розкладу ксантину під впливом ксантиноксидази є, з одного боку, сечова кислота, а з другого – супероксидний аніон [34]. Добре відомо про тісний зв'язок між

системним оксидантним стресом та імунно-запальною відповіддю [22], тому цей факт цілком узгоджується з підвищенням циркулюючого імунозапального фактора ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з ХСН у нашому дослідженні.

Отримані дані можуть бути обґрунтовані наступного етапу роботи, спрямованого на з'ясування предикторів ІР у пацієнтів з ХСН.

## Висновки

1. Для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, незалежно від наявності в них феномену інсулінорезистентності, характерні підвищені рівні лептину та адипонектину.

2. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та інсулінорезистентністю спостерігають достовірно вищі рівні лептину в плазмі крові порівняно з пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю без інсулінорезистентності, за відсутності достовірних відмінностей рівнів адипонектину та відношення лептин/адипонектин.

3. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю за наявної інсулінорезистентності виявляють ознаки активації гуморальної ланки імунозапальної відповіді у вигляді більш високих рівнів циркулюючого фактора некрозу пухлини  $\alpha$  порівняно з пацієнтами без інсулінорезистентності та особами контрольної групи, а також достовірно вищі рівні сечової кислоти в плазмі крові.

## Література

1. Арутюнов Г.П., Шавгулидзе К.Б., Былова Н.А. Роль жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.– 2008.– Т. 9 (3).– С. 128–136.
2. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты.– К.: Четверта хвиля, 2009.– С. 416.
3. Коваль С.Н., Снегурская И.А. Гормон жировой ткани адипонектин и его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Гипоадипонектинемия как терапевтическая мишень (обзор литературы) // Журн. НАМН України.– 2011.– Т. 17, № 2.– С. 174–185.
4. Мітченко О.І., Корпачев В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань // Методичні рекомендації.– К., 2009.– 42 с.
5. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Беляева Т.В. та ін. Лептин у хворих з метаболічним синдромом. II. Характеристики лептину та рецепторів до лептину залежно від проявів метаболічного синдрому // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 1.– С. 48–53.
6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.– 2012 р.
7. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування // Укр. мед. часопис.– 2006.– № 6 (56).– С. 61–68.
8. Скибчик В.А., Скибчик Я.В. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях // Укр. мед. часопис.– 2007.– № 6 (62), 11–12.– С. 45–51.
9. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting // Nature.– 1996.– Vol. 382 (6588).– P. 250–252.
10. Aizawa-Abe M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // J. Clin. Invest.– 2000.– Vol. 105.– P. 1243–1252.
11. Azizi Ghanbari A., Dorr R., Spitzer S. et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance // Diab. Vasc. Dis. Res.– 2013.– Vol. 10 (5).– P. 452–458.
12. Celik T., Yaman H. Elevated adiponectin levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality or a marker of cardiac cachexia? // Int. J. Cardiol.– 2010.– Vol. 144 (2).– P. 319–320.
13. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron.– 1976.– Vol. 16.– P. 31–41.
14. Despres J.-P., Lemieux I., Bergeron J. et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.– 2008.– Vol. 28.– P. 1039–1049.
15. Dörner T.E., Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases // Int. J. Cardiol.– 2012.– Vol. 155 (1).– P. 56–65.
16. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection // Arterioscler Thromb Vasc Biol.– 2007.– Vol. 27.– P. 996–1003.
17. Fernandez-Riejos P., Najib S., Santos-Alvarez J. et al. Role of leptin in the activation of immune cells // Mediators Inflamm.– 2010.– Vol. 2010.– P. 568–343.
18. Gil-Campos M., Canete R., Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity // Intern. J. Obesity.– 2004.– Vol. 28.– S75–S80.
19. Kadoya M., Nakamura S., Sugio Y. et al. Increased Body Mass Index in Young Adults is Associated with Metabolic Syndrome // Sangyo Eiseigaku Zasshi.– 2014 Jul 7. [Epub ahead of print].
20. Kahn B.B., Flier S.J. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest.– 2000.– Vol. 106 (4).– P. 473–481.
21. Leibowitz S.F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes // Ann. N.Y. Acad. Sci.– 1994.– Vol. 739.– P. 12–35.
22. Leyva F., Anker S.D., Godsland I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation // Eur. Heart J.– 1998.– Vol. 19 (12).– P. 1814–1822.
23. Leyva F., Anker S.D., Egerer K. et al. Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationship with insulin // Eur. Heart J.– 1998.– Vol. 19.– P. 1547–1551.
24. Lieb W., Sullivan M.L., Harris B.T. et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals // Diabetes Care.– 2009.– Vol. 32 (4).– P. 612–616.
25. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Adiponectin and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2004.– Vol. 24 (1).– P. 29–33.
26. Matthews D.R., Hosker J.R., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model ment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetology.– 1985.– Vol. 28 (7).– P. 412–419.
27. Mc Entegart M.B., Awede B., Petrie M.C. et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28 (7).– P. 829–835.

28. McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J. et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in cachectic? Patients with severe chronic heart failure // *Brit. Heart J.*– 1991.– Vol. 66 (5).– P. 356–358.
29. Minocci A., Savia G., Lucantoni R. et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients // *Intern. J. Obes.*– 2000.– Vol. 24.– P. 1139–1144.
30. Mitrou P., Raptis A.S., Dimitriadis G. Insulin action in morbid obesity: a focus on muscle and adipose tissue // *Hormones.*– 2013.– Vol. 12 (2).– P. 201–213.
31. Otero M., Lago R., Gomez R. et al. Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine // *Drug. News Perspect.*– 2006.– Vol. 19 (1).– P. 21–26.
32. Palou A., Serra F., Bonet et al. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem // *Eur. J. Nutr.*– 2000.– Vol. 39.– P. 127–144.
33. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al. Adipokines and insulin resistance // *Mol. Med.*– 2008.– Vol. 14 (11-12).– P. 741–751.
34. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1174–1181.
35. Sacca L. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome // *Circ. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 2.– P. 151–156.
36. Schulze P.Ch., Biolo A., Gopal D. et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure // *J. Card. Fail. Dec.*– 2011.– Vol. 17 (12).– P. 1004–1011.
37. Schulze P.C., Kratzsch J., Linke A. et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure.*– 2003.– Vol. 5 (1).– P. 33–40.
38. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity // *Endocr. Regul.*– 2009.– Vol. 43 (4).– P. 157–168.
39. Tchernof A., Lamarche B., Prud'homme D. et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men // *Diabetes Care.*– 1996.– Vol. 19.– P. 629–637.
40. Uriel N., Gonzalez-Costello J., Mignatti A. et al. Adrenergic activation, fuel substrate availability, and insulin resistance in patients with congestive heart failure // *JACC Heart Fail.*– 2013.– Vol. 1 (4).– P. 331–337.
41. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (25).– P. 3052–3056.
42. Wisniacki N., Taylor W., Lye M. et al. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure // *Heart.*– 2005.– Vol. 91 (1).– P. 32–37.
43. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 15, N 51 (2).– P. 93–102.

Надійшла 18.07.2014 р.

### Состояние гормонов жировой ткани, циркулирующего фактора некроза опухоли $\alpha$ и показателей липидного обмена в зависимости от наличия инсулинорезистентности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка

Л.Г. Воронков, М.Р. Ильницкая, Т.И. Гавриленко, А.В. Ляшенко, Л.В. Якушко, Н.А. Рыжкова, Г.В. Пономарева

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

**Цель работы** – изучить состояние гормонов жировой ткани и гуморального звена системного воспалительного ответа, а также липидного обмена в зависимости от наличия феномена инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** Обследовано 107 пациентов с ХСН II–IV функционального класса по NYHA без сахарного диабета с систолической дисфункцией левого желудочка. Уровни инсулина и гормонов жировой ткани определяли иммуноферментным методом с помощью автоматического иммуноферментного анализатора IEMS LabSystems (Финляндия) с использованием специальных наборов: инсулин (DRG Diagnostics, Германия), лептин (DRG Diagnostic, Германия), адипонектин (Assaypro, США). Для определения уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в плазме крови использовали иммуноферментные тест-системы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия). Критерием ИР служила величина индекса HOMA  $\geq 2,77$ . Все указанные исследования проводили по достижению пациентами эуволемиического состояния. Значения представлены в виде  $M \pm SD$  и медиана (нижний; верхний квартиль).

**Результаты.** Феномен ИР отмечен у 45 (42 %) пациентов с ХСН. Около трети пациентов (33 из 107) имели значение индекса HOMA от 3,0 и более. Соответственно пациенты с ХСН и ИР имели более высокие уровни глюкозы натощак ( $5,39 \pm 0,59$ ) по сравнению с ( $4,98 \pm 0,62$ ) ммоль/л ( $P=0,001$ ) и инсулина в плазме крови по сравнению с группой пациентов без ИР (соответственно  $15,34$  ( $12,97; 24,27$ ) и  $7,87$  ( $4,87; 10,39$ ) мкЕд/мл;  $P<0,001$ ) и контрольной группой ( $9,07$  ( $6,47; 12,39$ ) мкЕд/мл;  $P<0,001$ ). Пациенты с ХСН и ИР по сравнению с больными ХСН без ИР имели достоверно большие уровни лептина (соответственно  $8,30$  ( $3,69; 22,01$ ) и  $5,53$

(1,36; 16,97), нг/мл;  $P=0,044$ ), ФНО- $\alpha$  (соответственно 3,4 (1,35; 19,25) и 2,8 (1,82; 5,38) пг/мл;  $P=0,041$ ) и мочевой кислоты (соответственно  $549,37 \pm 155,23$  и  $463,55 \pm 131,15$  мкмоль/л;  $P=0,003$ ) в плазме крови.

**Выводы.** Для пациентов с ХСН независимо от наличия у них феномена ИР характерны повышенные уровни лептина и адипонектина. У больных ХСН с ИР отмечены достоверно более высокие уровни лептина в плазме крови по сравнению с пациентами с ХСН без ИР, при отсутствии достоверных различий уровней адипонектина и отношения лептин/адипонектин. У больных ХСН с ИР наблюдают признаки активации гуморального звена аутоиммунного ответа в виде более высоких уровней циркулирующего ФНО- $\alpha$  по сравнению с пациентами без ИР и лицами контрольной группы, а также достоверно более высокие уровни мочевой кислоты в плазме крови.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, адипокины, фактор некроза опухоли альфа.

### Adipose tissue hormones, circulating tumor necrosis factor alpha, lipid metabolism and insulin resistance in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction

L.G. Voronkov, M.R. Ilnytska, T.I. Gavrylenko, A.V. Lyashenko, L.V. Yakushko, N.A. Ryzhkova, G.V. Ponomaryova

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to study adipose tissue hormones and humoral systemic inflammatory response (TNF- $\alpha$ ), lipid status depending on the presence of insulin resistance (IR) in patients (pts) with chronic systolic heart failure (CHF).

**Material and methods.** We examined 107 pts with CHF II–IV NYHA class without diabetes with left ventricular systolic dysfunction. Insulin and adipokines were determined an automatic enzyme immunoassay analyzer IEMS LabSystems (Finland) using specific reagent kits: insulin (DRG Diagnostics, Germany), leptin (DRG Diagnostic, Germany), adiponectin (Assaypro, USA). Glucose, lipid and uric acid levels in the blood plasma were determined by automatic biochemical analyzer «A-25» (BioSystems, Spain). For the determination of TNF- $\alpha$  in plasma we used enzyme immunoassay test system «Proteins circuit» (Russia). IR was based on the value of the index  $HOMA \geq 2.77$ . All of these studies were conducted on patients achieving euvolemic state. Statistical analysis was performed using the software package SPSS Statistics.

**Results.** IR was found in 45 patients (42 %) with chronic heart failure. About a third of pts (33 of 107) had a HOMA index value between 3.0 or more. Accordingly IR-pts had higher levels of fasting glucose ( $5.39 \pm 0.59$  vs  $4.98 \pm 0.62$  mmol/l,  $P=0.001$ ). Also, the insulin level in blood plasma of IR-pts was significantly higher  $Me=15.34$  [12.97; 24.27] compared to the group of non-IR-pts  $Me=7.87$  [4.87; 10.39] mU/ml ( $P<0.001$ ) and control group  $Me=9.07$  [6.47; 12.39] mU/ml ( $P<0.001$ ). On the basic demographic and clinical hemodynamic parameters significant difference was not found between patients with CHF with and without IR. However, patients with CHF and IR had significantly higher values of leptin ( $Me=8.30$  [3.69; 22.01] ng/ml vs  $5.53$  [1.36; 16.97] ng/ml ( $P=0.044$ ), higher values of TNF- $\alpha$  ( $Me=3.4$  [1.35; 19.25] pg/ml vs.  $Me=2.8$  [1.82; 5.38] pg/ml,  $P=0.041$ ) and uric acid ( $549.37 \pm 155.23$  umol/l vs.  $463.55 \pm 131.15$  umol/l,  $P=0.003$ ) in blood plasma compared with a group non-IR pts with CHF.

**Conclusions.** Patients with CHF, regardless of the IR phenomenon, have higher levels of leptin and adiponectin. In patients with CHF and IR we observed significantly higher levels of leptin in the blood plasma compared to patients with CHF without IR, with no significant differences in levels of adiponectin and relation leptin/adiponectin. In IR-pts with CHF there are signs of humoral autoimmune response with higher levels of circulating tumor necrosis factor-alpha compared to non-IR pts and control subjects. The level of uric acid in the blood plasma was significantly higher in IR-pts with CHF compared to non-IR pts with CHF.

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance, adipokines, tumor necrosis factor alpha.